



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

---

---

**EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DE NIÑOS CON  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, CON TRATAMIENTO  
ADAPTADO A LA RESPUESTA TEMPRANA CON ENFERMEDAD  
RESIDUAL MÍNIMA COMPARADO CON UN GRUPO HISTÓRICO.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO EN MEDICO  
ESPECIALISTA EN:

**HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. ZAYRA HERNANDEZ PIÑON**

**ASESOR DE TESIS**

**DRA ELVA JIMENEZ HERNANDEZ**

**CD DE MEXICO, AGOSTO 2019.**





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.

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DE NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, CON TRATAMIENTO ADAPTADO A LA RESPUESTA TEMPRANA CON ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA COMPARADO CON UN GRUPO HISTÓRICO.**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

**NOMBRE:** M. EN C. ELVA JIMENEZ HERNÁNDEZ  
**MATRICULA:** 10609725  
**ADSCRIPCION:** UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
**CARGO INSTITUCIONAL:** MEDICO DE BASE.  
**SERVICIO:** HEMATOLOGIA PEDIATRICA  
**DOMICILIO:** AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N, COLONIA LA RAZA DELEGACION AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MEXICO.  
**CORREO:** elvajimenez@yahoo.com  
**TELEFONO:** 5533103394

**INVESTIGADOR ASOCIADO:**

**NOMBRE:** ZAYRA HERNANDEZ PIÑON  
**MATRICULA:** 98317370  
**ADSCRIPCION:** UMAE HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA  
**CARGO INSTITUTCIONAL:** RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
**SERVICIO:** HEMATOLOGIA PEDIATRICA  
**CORREO:** zayra\_hp@hotmail.com  
**TELEFONO:** 951 126 02 72

**SERVICIOS PARTICIPANTES:**

HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA

**UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**INDICE**

Resumen..... 4

Marco teórico..... 7

Planteamiento del problema..... 18

Justificación..... 20

Objetivos..... 22

Hipótesis..... 23

Material y métodos..... 24

Tamaño de la muestra..... 26

Variables..... 27

Consideraciones éticas..... 33

Resultados..... 36

Discusión..... 49

Conclusiones..... 52

Bibliografía..... 53

Cronograma de actividades..... 60

Anexos ..... 61

## RESUMEN

**Título:** Evaluación de la Supervivencia de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda, con tratamiento adaptado a la respuesta temprana con enfermedad residual mínima comparado con un grupo histórico.

**Introducción.** La LLA es el cáncer infantil más común a nivel mundial. México tiene una de las mayores tasas de incidencia reportadas y en general en población hispana (5-7). En las últimas décadas se han logrado grandes avances en el conocimiento de la biología de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), así como de su tratamiento. En países desarrollados, se han realizado ensayos clínicos multicéntricos desde inicios de los años 80's, logrando actualmente tasas de supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años del 90%, con tasas de curación promedio mayores al 80% (13-14). Esto es gracias a los avances en el conocimiento de la biología de la leucemia, a los ensayos clínicos, mejora en los cuidados de apoyo, mayor precisión en la clasificación de los grupos de riesgo, y más recientemente la medición in vivo de la respuesta temprana al tratamiento a través de la enfermedad residual mínima (ERM) (11-16). Sin embargo, en países en desarrollo con los mismos protocolos adaptados a las condiciones locales, se han reportado tasas de curación menores al 35% (17-20). En nuestro País hay pocos trabajos reportados de supervivencia en el tratamiento de niños con LLA, en donde se informa una supervivencia global del 60% a 3 años (61,62); en donde las causas principales de pérdida de los pacientes se debe a un alto porcentaje de recaída y mortalidad temprana durante el primer año de tratamiento por toxicidad aguda de la quimioterapia, siendo las principales causas de muerte las infecciones y las hemorragias.

La ERM en poco tiempo se ha vuelto el factor pronóstico más fuerte como predictor de recaída y mortalidad. Esto es porque es la medición in vivo de la citoreducción de la leucemia, reflejando la evaluación integral de las características biológicas de las células leucémicas, su microambiente, la farmacogenómica del huésped y la sensibilidad o resistencia a la QT (45)

**Objetivo:** Evaluar la Supervivencia de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda, con tratamiento adaptado a la respuesta temprana con enfermedad residual mínima comparado con un grupo histórico sin enfermedad residual.

**Material y métodos:** Estudio de una cohorte retrospectiva y analítica, Se incluirán a pacientes menores de 16 años, ambos géneros, con diagnóstico de LLA de *novo*, diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza. Durante el periodo comprendido grupo A: 16 de Enero de 2016 a 31 de Diciembre de 2018 y se les determinó ERM, y el grupo B: de 1 Agosto de 2006 a 15 de Enero de 2016 sin ERM.

**Análisis estadístico:** Análisis descriptivo los resultados se expresarán en números absolutos y porcentajes y se presentarán en tablas y gráficos. Se utilizará mediana, valor mínimo y máximo como medida de tendencia central. Análisis inferencial: Las variables cualitativas binomiales se analizarán con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, las cuantitativas sin distribución normal se analizarán con la prueba U de Mann Whitney y Kruskal Wallis. Curva de supervivencia por método de Kaplan-Meier y las diferencias entre los diferentes grupos de riesgo y grupo histórico, se analizarán con la prueba de Long-rank, análisis multivariado para tipo de respuesta con riesgo proporcional de Cox con intervalo de confianza del 95%. Se utilizarán los programas Excel y SPSS versión 20

### **Recursos e Infraestructura**

En el Servicio de Hematología Pediátrica se cuentan con médicos hematólogos capacitados para la realización del diagnóstico de LLA, así como para el tratamiento con quimioterapia de dichos pacientes, la interpretación de la ERM y reestratificación de los grupos de riesgo, así mismo el seguimiento de los pacientes con el registro de los eventos que vaya presentando, así como el desenlace de los mismos.

Los investigadores que participarán en este estudio cuentan con la información necesaria para llevar a cabo la revisión de expedientes. Además se cuenta con base de datos general en donde se encuentra la información de todos los casos incidentes de leucemia que se lleva prospectivamente en el Servicio de hematología, así como el registro de los resultados de la ERM que se realiza en el laboratorio de Hematología especial.

Particularmente hemos registrado todos los casos con diagnóstico de LLA desde el 1 de Agosto de 2006 a la fecha gracias al apoyo de todo el personal participante del Servicio de Hematología pediátrica. Además de que el investigador asociado residente de primar año de hematología recabará los datos para seguir incluyendo pacientes a nuestra cohorte, así como para realizar la revisión de recaídas, mortalidad y su supervivencia. En nuestro Servicio ingresan aproximadamente 75 casos nuevos de LLA por año por lo que consideramos factible obtener un tamaño de muestra adecuado y contestar la pregunta de investigación con un poder estadístico también adecuado.

### **Experiencia del grupo**

Es importante mencionar que las investigadoras responsables tienen amplia experiencia en conducir trabajos de investigación, La Dra. Elva Jiménez Hernández es investigadora desde hace varios años actualmente calificada en el IMSS como investigadora Asociada C y pertenece al Sistema Nacional de investigadores Nivel 1, La maestra en ciencias Aguilera cuenta con amplia experiencia en citometría de flujo especialmente en la realización de inmunofenotipos y enfermedad residual. además como ya se mencionó el Servicio de hematología cuenta con 14

hematólogos ampliamente calificados en la atención de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda

**Resultados** La enfermedad mínima residual fue negativa al final de la inducción a la remisión en 67.2% (139 pacientes) y positiva en 32.8 % (68 pacientes) para protocolo CMR 2016; Siendo no valorable dicho estudio en 12 pacientes.

Se presentó cambio de riesgo a muy alto riesgo 31.8% (70 pacientes). La enfermedad mínima residual fue negativa al final de la consolidación en 13.2% (29 pacientes) y positiva en 18.6 % (41 pacientes) para protocolo CMR 2016.

En el protocolo CMR 2016 con ERM la recaída se presentó en 17.3% (38 pacientes), de estos en etapa muy temprana en 13.6% (30 pacientes) y temprana 3.6% (8 pacientes). A comparación del protocolo CMR 2002 la recaída se presentó en 33.8% (236 pacientes), de estos en etapa muy temprana en 38,7% (91 pacientes), temprana 42.6% (100 pacientes) y tardía en 18.7% (44 pacientes).

**Discusión.** La medición de ERM +28, brinda importante información que permite reasignar grupo de riesgo de la enfermedad hematológica e intensificar el tratamiento en pacientes con mayor riesgo de recaída. La ERM es el método útil, tiene importancia trascendental en la detección y seguimiento de pacientes con mayor probabilidad de recaída y como consecuencia, un mal pronóstico a largo plazo.

**Conclusiones.** La ERM es uno de los ejemplos más contundentes de la investigación translacional, donde la investigación básica fue transferida al laboratorio de alta tecnología. Es sin lugar a dudas que la ERM se incluirá en todos los protocolos de tratamiento ya que brinda hasta ahora la reflexión óptima de la respuesta a tratamiento in vivo que le da al clínico un mayor conocimiento y control individual del paciente.

**Palabras Clave.** ERM, LLA, Citometría de flujo

## MARCO TEORICO

### ANTECEDENTES

#### GENERALIDADES

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) surge de una alteración clonal en los progenitores linfoides de la línea B o T, dando lugar a la proliferación incontrolada de células inmaduras denominadas linfoblastos, que suprimen el crecimiento y diferenciación de las células hematopoyéticas normales condicionando el cuadro clínico de la enfermedad (1). La LLA es el cáncer infantil más frecuente, representando aproximadamente el 30% de todos los cánceres en los menores de 15 años[2]. Este tipo de cáncer representa una tasa anual de 35 a 40 casos por millón de personas en Estados Unidos [3,4]. En México la LLA es el cáncer más frecuente en la edad infantil y la adolescencia, y se ha incrementado en los últimos 25 años a 49.5 casos por millón de habitantes por año y en general en todos los niños de población hispana [5-7].

En las últimas 4 décadas se han obtenido grandes avances en el tratamiento de la LLA, con supervivencia global a 5 años de aproximadamente del 90% y con probabilidad de curación alrededor del 85% en países desarrollados (8-10). Esto es gracias a los avances en el conocimiento de la biología de la leucemia, a los ensayos clínicos, mejora en los cuidados de apoyo, mayor precisión en la clasificación de los grupos de riesgo, y más recientemente la medición in vivo de la respuesta temprana al tratamiento a través de la enfermedad residual mínima (ERM) (11-16).

A diferencia de los países en vías de desarrollo, con los mismos protocolos de quimioterapia utilizados en países desarrollados, se han reportado tasas de curación menores al 35%. Esto debido a la mortalidad temprana tan elevada, cuyas causas más frecuentes siguen siendo las ocasionadas por toxicidad aguda de la quimioterapia (infecciones, hemorragias). Así como la falta de precisión en la clasificación de los grupos de riesgo, lo que conlleva a un elevado porcentaje de recaídas, con progresión de la enfermedad por resistencia a la quimioterapia, falta de apego o por abandono del tratamiento (17-20).



El principal obstáculo para lograr tasas de supervivencia del 100% en los países desarrollados, y que hasta ahora no se ha podido abatir, es la existencia de un porcentaje de pacientes con LLA entre el 20% y 30% que recaen, y la mayoría mueren por progresión de la enfermedad por refractariedad a la quimioterapia y en menor frecuencia por toxicidad de esta (21). Gracias a los avances tecnológicos, cada vez se identifican con mayor precisión a los grupos de riesgo, para asignación del tratamiento de acuerdo a la respuesta temprana, obteniéndose mejores resultados.

## **CLASIFICACION DE LA LLA**

La mayoría de los grupos internacionales y nacionales, clasifican a la LLA en riesgo estándar (RE) y riesgo alto (RA), con base a los factores pronósticos clínicos y biológicos identificados, los cuales ayudan a predecir la probabilidad de recaída y para mejor asignación del tratamiento (22,23). Sin embargo existe mucha diferencia en la caracterización de los grupos de riesgo, mientras que en países desarrollados utilizan métodos cada vez más precisos para definir sus grupos de riesgo, en países en vías de desarrollo como el nuestro, seguimos utilizando en su mayoría criterios del Institute National Cancer (INC) que fueron emitidos desde 1996 (24) tales como: la edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, infiltración extramedular, inmunofenotipo) reflejándose la gran diferencia en los resultados.

A diferencia de los países desarrollados que utilizan tecnología avanzada para estudio citogenético y genética molecular, con todo esto, han reportado nuevos subtipos muy específicos de LLA, tal es el caso de la LLA-T es importante distinguir un subgrupo de alto riesgo ahora denominado como ***Precursor Temprano de Células T***, cuyos marcadores inmunológicos, el perfil de expresión génica y su espectro mutacional recuerdan a la leucemia mieloide, lo que sugiere que se trata de una enfermedad de células troncales, y su tratamiento debe ir encaminado para leucemia mieloide (25).

El otro subtipo es el denominado **Cromosoma Filadelfia-like (o BCR/ABL1-like) (Ph+like)** que ocurre en el 10% de los niños con LLA-B de riesgo estándar y 27% en adultos jóvenes, este subtipo expresa un perfil de genes similar al del cromosoma Ph+ y se asocia con pobres resultados. En este subtipo se han identificado alteraciones con activación de quinasas en el 91% de los pacientes. Los rearrreglos involucrados más comúnmente son: IKZF1, PAX5, ABL1, ABL2, CRLF2, CSF1R, EPOR, JAK2, NTRK3, PDGFRB, PTK2B, TSLP o TYK2 y secuenciación de mutaciones involucradas tales como FLT3, IL7R o SH2B3 (26-29). Muchos de estos casos tienen translocaciones cripticas que implican un gen de tirocina cinasa y requieren quimioterapia intensiva más un inhibidor de tirocina cinasa (30). Lo que pudiese explicar en parte, porque los pacientes clasificados de riesgo estándar solamente con los criterios del INC recaen tempranamente.

Actualmente también se ha identificado que la LLA hipodiploide la cual se conocía que identificaba grupos de alto riesgo, ahora se ha subdividido en 3 grupos: **casi-haploide** (24-31 cromosomas), **bajo-hipodiploide** (32-39 cromosomas), y más raro **alto-hipodiploide** (40-43 cromosomas) (31). Esta subdivisión es importante conocerla ya que el pronóstico y el tratamiento varían en cada uno de ellas. Otro de los factores pronósticos que se ha identificado más recientemente y que cada vez cobra más importancia, es la respuesta temprana al tratamiento, ya que la disminución rápida o lenta de la carga tumoral traduce sensibilidad o resistencia de las células leucémicas a los fármacos empleados, asociándose con la probabilidad de recaída y supervivencia a largo plazo.

## **RESPUESTA TEMPRANA AL TRATAMIENTO**

Además de la precisión de los grupos de riesgo, actualmente se conoce cada vez mejor, que la reducción temprana de la carga de células leucémicas, es uno de los factores pronósticos más importante para la predicción de los resultados del tratamiento (32,33). Desde 1983 el grupo Alemán Berlin-Frankfurt-Müster (BFM) inició el estudio para evaluar la respuesta temprana al tratamiento con una pre-fase

de prednisona que denominó respuesta a la prednisona (RP) como un factor predictivo para el resultado del tratamiento, midiendo la cuenta de blastos periféricos en el día 8 del tratamiento y que se ha generalizado su uso por la facilidad de emplearlo y su bajo costo (34).

En la década de los 70 el Children's Cancer Study Group (CCG) inició la evaluación de la respuesta temprana de la Médula ósea (MO) del día 7 y 14 para evaluar la remisión y supervivencia a largo plazo, (35-37). Basado sobre estos resultados, la respuesta temprana de la MO llegó ser una parte integral de la estratificación de riesgo de los ensayos sucesivos del CCG y de otro grupo contemporáneo el Children's Oncology Group (COG) (38-39). Por otro lado el St. Jude Total Therapy Study Group, igual demostró que la persistencia baja (1-4%) de linfoblastos en la MO del día 15 de la Inducción a la Remisión (IR), se asoció con significativamente pobre supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años, comparado con los pacientes sin blastos detectables ( $40\pm 6\%$ ) vs  $78\pm 2\%$ ) (40).

En el ensayo BFM-95 que incluyeron a 1431 pacientes con LLA, evaluaron el valor pronóstico, de la respuesta citomorfológica de la MO del día 15 de la IR, la probabilidad de SLE a 8 años fue: 86.15%, 74.5% y 46.4%, para pacientes con M1 (<5% de blastos), M2 (<25% de blastos) y M3 ( $\geq 25\%$  de blastos) en la MO del día 15 respectivamente, superando la buena respuesta a la prednisona (41).

Con la primera etapa de tratamiento de IR, consiguen remisión citomorfológica completa (menos de 5% de blastos en MO) entre 95 y 98% de los niños con LLA, y de estos pacientes 25 a 30% recaen posteriormente aunque continúen su tratamiento al menos durante 2 años. Lo que significa que algunas células leucémicas han sido resistentes al tratamiento administrado. Que persistieron en pequeñas cantidades en la médula ósea y no fueron identificadas por técnicas convencionales como la microscopía óptica o citogenética de bandeado. A estas células se les ha denominado ERM, o leucemia residual mínima. (42,43).

## ENFERMEDAD RESIDUAL MINIMA (ERM)

La ERM es la cantidad de células neoplásicas que persisten después de cada etapa de tratamiento y dependiendo del nivel, el método empleado y de la etapa en que se determine, tiene diferente valor pronóstico e influencia en la toma de decisiones para la guía del tratamiento. ¿Por qué es tan importante la ERM?: porque es la medición in vivo de la citoreducción de la leucemia y refleja la evaluación integral de las características biológicas de las células leucémicas, su microambiente, la farmacogenómica del huésped y la sensibilidad o resistencia a la quimioterapia (44).

Las técnicas que detectan la ERM son: morfología, citogenética convencional, hibridación fluorescente in situ (FISH), citometría de flujo y por biología molecular a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y más recientemente por secuenciación masiva del DNA. Con estas técnicas se ha cambiado drásticamente la definición de "**remisión**", ya que ahora depende de la sensibilidad de la metodología utilizada, como se muestra en la Tabla 1 (43-46). Y observamos que medir la leucemia residual al término de la Inducción para evaluar la remisión por citomorfología como normalmente se hace en muchos países de bajos ingresos como el nuestro es totalmente subjetivo e impreciso.

**Tabla 1: sensibilidad de diversas técnicas para la detección de ERM y los marcadores utilizados**

<b>Técnica y marcadores</b>	<b>Sensibilidad</b>
<b>Microscopía de luz (citomorfológica)</b>	1-5 (detecta 1 célula leucémica en 1000 células normales)
<b>Cariotipo o Hibridación fluorescente in situ (FISH) (análisis de daños genéticos)</b>	1-5 (detecta 1 célula leucémica en 1000 células normales)
<b>Citometría de Flujo (inmunofenotipo de las células leucémicas)</b>	0.01 (detecta 1 célula leucémica en 10 000 células normales)

<b>Reacción en cadena de polimerasa (PCR) o Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RQ-PCR) (análisis de daños moleculares)</b>	0.001 (detecta 1 célula leucémica en 100 000 células normales)
<b>Secuenciación masiva de DNA</b>	0.0001(detecta 1 célula leucémica en 1 000 000 de células normales)

¿Para qué sirve la ERM?: a) determina el pronóstico, b) dirige la intensidad del tratamiento y c) salva vidas. Es por eso que en poco tiempo se ha convertido en una de las herramientas con mayor valor pronóstico para evaluar la respuesta temprana del tratamiento y predecir la recaída. (46)

La aplicación clínica de la medición de la ERM es para reestratificar el riesgo, adaptar y potencialmente individualizar el tratamiento. Claramente se entiende que la intensificación del tratamiento para todos los pacientes no es una estrategia apropiada por los efectos adversos de la quimioterapia (45).

## **TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA**

El tratamiento de quimioterapia de los pacientes con LLA consta de tres fases: 1) fase de inducción a la remisión (IR), 2) fase de consolidación/intensificación, y 3) fase de continuación o mantenimiento que sirve para eliminar células leucémicas residuales, además de la terapia dirigida a sistema nervioso central (SNC) (47). Cada fase de tratamiento incluye varios medicamentos (tratamiento multidroga), los cuáles son citotóxicos o linfocitolíticos como, por ejemplo, los glucocorticoides (prednisona o dexametasona), L-asparaginasa y vincristina los cuales son particularmente importantes para la fase de IR.

La 6-mercaptopurina (análogo de purinas) es un medicamento clave para el tratamiento exitoso de la LLA, en particular para la fase de consolidación, o en la terapia de continuación, y es utilizada en combinación con el metotrexate (análogo de folatos). Los cuales juegan un papel clave para prolongar y consolidar la remisión obtenida durante la fase de tratamiento inicial (47,48).

Los protocolos de tratamiento de quimioterapia más aceptados en todo el mundo se basan en los del grupo alemán llamado Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) (13), y el del Hospital St. Jude de los Estados Unidos (14). Y algunos otros como el del Instituto del Cáncer Dana-Farber que es el que utilizamos en el Servicio de Hematología del CMN La Raza desde 1998 (Anexo 1).

En países desarrollados con los protocolos de tratamiento antes mencionados, se han realizado ensayos clínicos multicéntricos desde inicios de los años 80's, logrando actualmente tasas de supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años del 90%, con tasas de curación promedio mayores al 80% (13,14). Sin embargo, en países en desarrollo con los mismos protocolos adaptados a las condiciones locales, se han reportado tasas de curación menores al 35% (17-20).

Entre los principales obstáculos para lograr mejores tasas de supervivencia en los pacientes con LLA de países desarrollados se han descrito: a) las muertes por progresión de la enfermedad, recaídas posiblemente por resistencia a la quimioterapia, b) por toxicidad aguda de la quimioterapia y c) complicaciones por el uso de quimioterapia (47-49). Asimismo, la mortalidad durante el tratamiento en países desarrollados es muy baja, entre 1 y 2% (48-50), en comparación con las tasas de mortalidad durante el tratamiento observadas en México, la cual se ha reportado de 15% (51) y en un estudio más reciente del 12.3% (52), similar a países como El Salvador que es del 12.5% (53) e India que es de un 17% (54).

Las causas de mortalidad temprana más frecuentes siguen siendo las ocasionadas por toxicidad aguda de la QT (infecciones, hemorragias); en segundo lugar las recaídas con progresión de la enfermedad por resistencia a la QT, y en tercer lugar por falta de apego o por abandono del tratamiento (53,54).

## **SUPERVIVENCIA DE LA LLA CON TERAPIA AJUSTADA AL RIESGO**

El grupo de Berlin-Frankfurt-Müster (BFM), diseñó un ensayo clínico para el tratamiento de la LLA (protocolo LLA-BFM95) cuyo principal objetivo fue reducir la toxicidad aguda y a largo plazo. Este objetivo fue persuadido a través de una estrategia de estratificación de grupos de riesgo, utilizando: la edad, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo, respuesta a la ventana de prednisona y alteraciones genéticas. Los pacientes fueron estratificados en 3 grupos de riesgo: A) Grupo de riesgo alto (**RA**), B) Riesgo intermedio (**RI**) y C) Riesgo estándar (**RE**). Fueron evaluados 2169 pacientes: la supervivencia global (SG) a 6 años fue de 86.3% ( $\pm 0.6\%$ ), Para el grupo de RE la supervivencia libre de evento a 6 años, fue de 89.5% ( $\pm 1.1\%$ ), para el RI 79.7% ( $\pm 1.2\%$ ), y para RA 49.2% ( $\pm 3.2\%$ ) (55)

Siguiendo esta misma línea, el grupo BFM realizó un ensayo aleatorizado intercontinental de quimioterapia (QT) intensiva para LLA (ALL IC-BFM 2002), en el que participaron 15 países de 3 continentes, con el objetivo de explorar el impacto de dar QT de intensificación tardía (IT). Incluyeron 5060 pacientes, estratificados en 3 grupos de riesgo con los mismos criterios del ensayo BFM 95, la IT fue aleatorizada. La SLE y SG fue de 74% ( $\pm 1\%$ ) y 82% ( $\pm 1\%$ ) para los 5,060 pacientes elegibles respectivamente, 81% y 90% para los de RE (n=1,564), 75% y 83% para la RI (n=2,650), y 55% y 62% para los grupos de RA (n=846), respectivamente. No hubo mejoría en los resultados con la IT comparada con el protocolo estándar. Sin embargo, fue un buen ejemplo de colaboración internacional, que es lo que ha dado grandes avances en el conocimiento del tratamiento de la LLA (56).

Así como el grupo BFM, muchos otros grupos colaborativos, en el 2010 publicaron sus resultados de SLE y SG de sus diferentes ensayos clínicos de niños con LLA, con sus respectivos avances conforme ha pasado el tiempo y se resumen en la siguiente tabla (tabla 1.)

**Tabla 1. Resultados de ensayos clínicos de los diferentes grupos de estudio de países desarrollados más importantes de la terapia adaptado al riesgo.**

<b>Ref. Grupo y años del ensayo</b>	<b>N</b>	<b>Supervivencia libre de evento. (por grupos de riesgo) % (EE)</b>	<b>Supervivencia global (por grupos de riesgo) % (EE)</b>	<b>Seguimiento (años)</b>
<b>(13,55). BFM (1981-2000) BFM 81 BFM 95</b>	6609	RE=69.2 (±2.5) RI=63.6 (±3.4) RA=44.8 (±7.4) RE=88.3 (±1.2) RI=78.5 (±1.2) RA=48.0 (±3.3)	RE=79.4 (2.1) RI=76.5 (3.0) RA=57.9 (7.3) RE=94.6 (0.9) RI=85.4 (1.1) RA=55.3 (3.2)	10
<b>(14). St Jude (1980, 1990) Total 11  Total 13B</b>	1011	REB=82.0 (±2.8) RAB=61.1(±4.6) RET=40.0 (±15.5) RAT=50.0 (±6.8) REB=85.7 (±3.5) RAB=73.6(±5.0) RET=83.3 (±17.0) RAT=61.6 (±8.3)	REB=86.9 (±2.5) RAB=69.9(±4.3) RET=40.0(±15.5) RAT=61.5(±6.6) REB=89.2 (±3.1) RAB=79.0 (±4.6) RET=100 (±0.0) RAT=75.3 (±7.3)	10
<b>(15) DFCI 1985-2000) 85-01 95-01</b>	1457	RE=88.8 (±3,5) RA y RI=71.6 (±3.9)	SR=92.4 (±3.8) RA y RI=74.2 (±3.8)	10
<b>57. UKALL 1980-2001 UKALLVIII UKALL XI</b>	6516	RE=59.0 (±2.1) RA=44.9 (±3.3) RE=65.6 (±1.3) RA=48.5 (±1.9)	RE=54.3 (±1.7) RA=59.9 (±59.1)	10

EE=error estándar, RE=riesgo estándar, RI=riesgo intermedio, RA=riesgo alto, REB= riesgo estándar de linaje B, RAB=riesgo alto de linaje B, RET=riesgo estándar de linaje T, RAT=riesgo alto de linaje T, BFM= Berlin-Frankfurt-Müster, DFCI= Dana-Farber Cancer Institute, UKALL= United Kingdom.

### **SUPERVIVENCIA DE LA LLA CON LA TERAPIA AJUSTADA A LA RSPUESTA TEMPRANA CON ERM**

Más recientemente con los avances tecnológicos a partir del 2000, comenzaron a redefinir, reestratificar o refinar los grupos de riesgo. Además de los factores pronósticos ya conocidos para estratificar los grupos de riesgo, la reestratificación



o asignación de nuevo grupo de riesgo, basado en la respuesta temprana a la quimioterapia con la determinación de la Enfermedad Residual Mínima (EMR). The Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica y BFM-ALL (AIEOP-BFM ALL 2000) con la determinación de la ERM por Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), clasificaron a los pacientes con LLA de Precursores B, como RE si la EMR fue negativa en el día 33, de RA si la EMR fue de  $10^{-4}$ , y de RI si la EMR fue de  $10^{-3}$  o más al día 78. La SLE y el error estándar (EE) son mostradas en la tabla 2 (58). Donde se observa SG para RE en el BFM del 97.8% y en el St. Jude de 100% a largo plazo (59). En el DFCI con supervivencia global más alta en pacientes de muy alto riesgo definido por ERM (87%), quienes se les adicionó 3 esquemas de quimioterapia de intensificación (60)

**Tabla 2. Resultados de ensayos clínicos de diferentes grupos de estudio de países desarrollados más importantes con terapia adaptado a la respuesta temprana con ERM**

Ref. Grupo y años del ensayo	N	Supervivencia libre de evento. (por grupos riesgo) % (EE)	Supervivencia global (por grupos de riesgo) % (EE)	Seguimiento (años)
<b>(58) AIEOP-BFM ALL 2000</b> (¿ (día 33,78)	3184	EMR-RE= 92.3 ( $\pm$ 0.9) EMR-RI=77.6 ( $\pm$ 1.3) EMR-RA=50.1 ( $\pm$ 4.1)	EMR-RE=97.8 ( $\pm$ 0.5) EMR-RI=93.4 ( $\pm$ 0.7) EMR-RA=60.8 ( $\pm$ 4.0)	5
<b>59.St.JUDE TOTAL XV</b> (días 19 y 46)	488	EMR-RE=100 EMR-RA=25.0	EMR-RE=100 EMR-RA=50	10
<b>60. DFCI</b> (día 28)	678 Ph <sup>-</sup>	EMR-RE 94 (91-96) EMR-RA=84(77-88) EMR-RMA=79(67-87)	EMR-RE, RA y RMA=87 (84-94)	5

EMR= enfermedad residual mínima, EMR-RE= riesgo estándar definido por EMR, EMR-RI=riesgo intermedio definido por EMR, EMR-RA= riesgo alto definido por EMR, EMR-RMA=riesgo muy alto definido por EMR.

En México existen pocos reportes acerca de la SG y SLE de pacientes pediátricos con LLA, así mismo el número de pacientes es escaso y el seguimiento es corto.

Solo dos de los reportes cumplen con los estándares de calidad en investigación: del grupo del CMN La Raza y de Monterrey. Los resultados se muestran en la tabla 3. Donde se observa una gran diferencia en la SLE y SG entre países desarrollados y el nuestro.

**Tabla 3. Resultados de diferentes grupos de estudio en México de SG y SLE en niños con LLA.**

Ref. Grupo y años del ensayo	N	Supervivencia libre de evento. (por grupos riesgo) %	Supervivencia global (por grupos de riesgo) %	Seguimiento (años)
<b>61. Centro Médico Nacional la Raza. Protocolo DFCI-00-01</b>	302	SLE=52.3%	SG=63.9% RE=67.1% RA=62.8%	5
<b>62. Hospital Universitario Monterrey Protocolo BFM1 Protocolo BFM2</b>	246	Protocolo1=58.2% Protocolo2=36.9%	Protocolo1=67.1% Protocolo2=55.5%	5

SLE=supervivencia libre de evento, SG= supervivencia global, RE= riesgo estándar, RA= riesgo alto.

En el servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza, el tratamiento de los niños con LLA con el protocolo del Instituto del cáncer DANA-FARBER se lleva a cabo desde 1998, y se han hecho modificaciones conforme a los avances que ha realizado dicho grupo, adaptado a las condiciones de nuestro medio. Nuestros resultados se publicaron en el 2015, y a partir de 2016 se están tratando a los pacientes de acuerdo a la respuesta temprana medida por ERM. Es por eso que plantemos el presente estudio para evaluar los resultados y compararlos con el grupo histórico que no se les determinaba ERM.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas 4 décadas se han obtenido grandes avances en el tratamiento de la LLA, con supervivencia global (SG) a 5 años de aproximadamente del 90% y con probabilidad de curación alrededor del 85% en países desarrollados (8-10). Esto es gracias a los avances en el conocimiento de la biología de la leucemia, a los ensayos clínicos, mejora en los cuidados de apoyo, mayor precisión en la clasificación de los grupos de riesgo, y más recientemente la medición in vivo de la respuesta temprana al tratamiento a través de la enfermedad residual mínima (ERM) (11-16).

La ERM en poco tiempo se ha vuelto el factor pronóstico más fuerte como predictor de recaída y mortalidad. Esto es porque es la medición in vivo de la citoreducción de la leucemia, reflejando la evaluación integral de las características biológicas de las células leucémicas, su microambiente, la farmacogenómica del huésped y la sensibilidad o resistencia a la QT (45). Al finalizar la IR se evalúa si el paciente alcanza remisión completa, anteriormente se determinaba a través de la citomorfología por microscopía de luz, actualmente en los países desarrollado la remisión completa se evalúa a través de la ERM con técnicas altamente sensibles como son la citometría de flujo (CF) y por biología molecular a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y más recientemente por secuenciación masiva del DNA. Dependiendo del resultado se reestratifican los grupos de riesgo, asignando el tratamiento más personalizado de acuerdo al nuevo riesgo. Como lo han demostrado estudios multicéntrico prospectivos como los de AIEOP-BFM ALL 2000, quienes evaluaron con ERM a 3184 niños en los días 33 y 78 del tratamiento y los reclasificaron en tres grupos: riesgo estándar (ERM negativa en el día 33), riesgo intermedio (ERM positiva en el día 33 ó 78 pero  $<10^{-3}$ ) y alto riesgo (ERM positiva en el día 78  $>10^{-3}$ ). Todos los pacientes de alto riesgo fueron sometidos a un régimen de QT de consolidación más intensivo, obteniendo una SG a 5 años de 61% comparada con 35% de los controles históricos empleando terapia estándar (59). Debido a la gran importancia de la ERM en los pacientes con LLA al reestratificar los grupos de riesgo para personalizar el tratamiento e incrementar la supervivencia a largo plazo nos planteamos la siguiente pregunta de investigación

## **PREGUNTA**

*¿Cuál es la Supervivencia de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda, con tratamiento adaptado a la respuesta temprana con enfermedad residual mínima comparado con un grupo histórico sin enfermedad residual?*

## JUSTIFICACION

La LLA es el cáncer infantil más común a nivel mundial. México tiene una de las mayores tasas de incidencia reportadas y en general en población hispana (5-7). En las últimas décadas se han logrado grandes avances en el conocimiento de la biología de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), así como de su tratamiento. Los protocolos de tratamiento de quimioterapia más aceptados en todo el mundo se basan en los del grupo alemán denominado Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) (13), el del Hospital St. Jude de los Estados Unidos (14) y el del Instituto del Cáncer Dana-Farber de Boston (DFCI) (15). En países desarrollados con los protocolos de tratamiento antes mencionados, se han realizado ensayos clínicos multicéntricos desde inicios de los años 80's, logrando actualmente tasas de supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años del 90%, con tasas de curación promedio mayores al 80% (13-14). Sin embargo, en países en desarrollo con los mismos protocolos adaptados a las condiciones locales, se han reportado tasas de curación menores al 35% (17-20). En nuestro País hay pocos trabajos reportados de supervivencia en el tratamiento de niños con LLA, en donde se informa una supervivencia global del 60% a 3 años (61,62); en donde las causas principales de pérdida de los pacientes se debe a un alto porcentaje de recaída y mortalidad temprana durante el primer año de tratamiento; como lo demuestra un estudio dirigido por el grupo mexicano interinstitucional para la identificación de las Causas de la Leucemia Infantil (MIGICCL) en donde incluyeron 794 niños y la mortalidad en el primer año de diagnóstico fue de 12.3% (n=98) siendo las causas más comunes Infecciones (51%), hemorragia (12.2%), choque séptico + hipovolémico (12.2%) y progresión de la enfermedad (10.2%) (41). Además, México es uno de los pocos países en donde la mortalidad de los pacientes con LLA no ha podido reducirse a pesar del uso de los mismos esquemas de quimioterapia de países desarrollados. En nuestro servicio, desde 1998, hemos venido utilizando el protocolo de QT DFCI de Estados Unidos, alcanzando SG de 63% debido al alto porcentaje de recaída y mortalidad. A partir del 2016 se inició la determinación de ERM con lo que iniciamos a reestratificar los grupos de riesgo al final de la IR y se asigna la QT de acuerdo al

nuevo riesgo. Con lo que pretendemos disminuir el riesgo de recaída, la mortalidad e incrementar la supervivencia a largo plazo, así mismo disminuir los efectos secundarios de la QT a largo plazo y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. De igual forma de acuerdo a los resultados podremos hacer modificaciones al tratamiento. De igual forma podremos compararlos con los de otros grupos nacionales e internacionales.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la Supervivencia de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda, con tratamiento adaptado a la respuesta temprana con enfermedad residual mínima comparado con un grupo histórico sin enfermedad residual.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

Formación de 2 grupos

Grupo A con determinación de ERM al final de la IR y Consolidación

- Determinar la ERM al término de la inducción a la remisión de los pacientes de riesgo estándar, si es  $\geq 0.01\%$  reestratificarlos como de muy alto riesgo
- Determinar la ERM al término de la inducción a la remisión de los pacientes de riesgo alto si es  $\geq 0.01\%$  reestratificarlos como de muy alto riesgo
- Los pacientes que se reestratifiquen como de muy alto riesgo pasaran a recibir el brazo de quimioterapia de muy alto riesgo de acuerdo al protocolo DFCI vigente en el servicio
- Determinar la ERM a los pacientes de muy alto riesgo al finalizar la quimioterapia de consolidación, si continua positiva es candidatos a otras alternativas de tratamiento dependiendo de su médico tratante
- Comparar la supervivencia libre de evento y supervivencia global de los diferentes grupos de riesgo al final de la inducción a la remisión a largo plazo.

Grupo B Grupo histórico

- Comparar la supervivencia libre de evento y supervivencia global entre el Grupo A y Grupo histórico B.

## **HIPOTESIS**

### **Hipótesis Alternativa (Ha)**

- Los pacientes con LLA con reestratificación del riesgo y tratados de acuerdo a la respuesta temprana determinada con ERM al final de la IR, su supervivencia a largo plazo hasta de 88% en comparación con el grupo histórico sin ERM.

### **Hipótesis nula (Ho)**

- Los pacientes con LLA con reestratificación del riesgo y tratados de acuerdo a la respuesta temprana determinada con ERM al final de la IR, su supervivencia a largo será igual de 63 % que el grupo histórico sin ERM.



## MATERIAL Y METODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

- a) **Diseño:** Estudio de cohorte retrospectiva y analítica
- b) **Periodo de estudio Grupo A:** 16 de enero de 2016 al 31 de julio de 2018.
  - a. Periodo de inclusión:
    - i. **Fase de inclusión:** 16 de enero de 2016 al 31 de Diciembre de 2018
- c) **Tiempo de seguimiento:** Será como mínimo de 6 meses para cada paciente a partir de la confirmación del diagnóstico de LLA.
  - i. **Término del seguimiento:** 31 de Julio de 2018
- d) **Grupo B.** de Agosto de 2006 al 31 de Julio de 2018
  - i. Fase de inclusión: de 1 de Agosto de 2006 a 15 de Enero de 2016.
- e) **Tiempo de seguimiento:** Será como mínimo 3 años de seguimiento para cada paciente a partir de la confirmación del diagnóstico de la LLA
- f) **Universo de trabajo:** Pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA) *de novo* residentes de la Ciudad y estado de México, atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza.

### CRITERIOS DE SELECCION

#### Criterios de Inclusión:

1. Pacientes menores de 16 años, ambos géneros
2. Diagnosticados de *novo* durante el periodo de estudio con LLA
3. Que cuenten con confirmación diagnóstica por aspirado de médula ósea e inmunofenotipo y que se determine ERM al final de la IR para el grupo A.
4. Atendidos en el Servicio de hematología pediátrica del CMN La Raza.

**Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes que no deseen participar en el estudio

**Criterios de Eliminación:**

1. Pacientes del grupo A que no se reestratificaron al final de la IR por ERM.

**SERVICIOS PARTICIPANTES**

- 1) Hematología pediátrica del CMN La Raza.
- 2) Laboratorio de Hematología Especial

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

El cálculo de tamaño de muestra se realizó con el programa Epi Info versión 7 considerando lo reportado por Borowitz et al. (23), en donde el 80.5% de los pacientes con LLA presentaron EMR negativa ( $<0.01\%$ ) al final de la inducción y la sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años fue del 88%, mientras que, un 19.5% presentó EMR positiva ( $\geq 0.01\%$ ) y tuvo una SLE del 46%, con un poder del 80% y un nivel de confianza del 99% dando como resultado un tamaño de muestra para nuestro estudio de 66 pacientes con LLA.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Análisis descriptivo los resultados se expresarán en números absolutos y porcentajes y se presentarán en tablas y gráficos. Se utilizará mediana, valor mínimo y máximo como medida de tendencia central.

Análisis inferencial

Las variables cualitativas binomiales se analizarán con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, las cuantitativas sin distribución normal se analizarán con la prueba U de Mann Whitney y Kruskal Wallis.

Curva de supervivencia por método de Kaplan- Meier y las diferencias entre los diferentes grupos de riesgo y grupo histórico, se analizarán con la prueba de Long-rank, análisis multivariado para tipo de respuesta con riesgo proporcional de Cox con intervalo de confianza del 95%. Se utilizarán los programas Excel y SPSS versión 20

## VARIABLES DE ESTUDIO

### Variables independientes

#### Enfermedad residual mínima (ERM).

- **Definición conceptual:** La ERM es la cantidad de células leucémicas que persisten al final de la primera etapa de tratamiento que es la inducción a la remisión o después de la consolidación y de acuerdo al resultado servirá para reestratificar los grupos de riesgo iniciales.
- **Definición operacional:** La ERM se determinará por citometría de flujo multiparamétrica de 8 colores en el laboratorio de hematología especial ubicado en el laboratorio clínico del 5º piso del Hospital General CMN La Raza, se considerará negativa cuando es  $<0.01\%$  y positiva cuando es  $\geq 0.01\%$
- Tipo de variable: nominal
- Escala de medición: dicotómica
- Unidad de Medida: EMR  $<0.01\%$  negativa y positiva  $\geq 0.01\%$

## GRUPOS DE RIESGO

### RIESGO ESTANDAR

- **Definición conceptual:** La Leucemia Linfoblástica aguda (LLA) se clasifica por grupos de riesgos y se considera que son de riesgo estándar aquellos pacientes que reúnen los siguientes criterios: edad  $> 1$  año y  $< 9.99$  años, cuenta de leucocitos al diagnóstico  $< 50\,000/\mu\text{L}$ , punción lumbar en el día 0 con LCR en SNC1, ausencia de afección de nervios craneales, inmunofenotipo B, ausencia de ensanchamiento mediastinal, ausencia de infiltración testicular, hiperdiploidia  $> 50$  cromosomas, buena respuesta a la ventana esteroidea, gen de fusión *ETV6/RUNX1(TEL/AML)* positivo, MO del día 14  $<5\%$  de blastos, MO de día 28 con criterios de remisión completa (hematopoyesis normal con menos de  $5\%$  de blastos)
- **Definición operacional:** El riesgo establecido se tomará del expediente clínico
- Tipo de variable: nominal
- Escala de medición: dicotómica
- Unidad de Medida: si/no

### RIESGO ALTO

- **Definición conceptual:** Pacientes con LLA que reúnen los siguientes criterios de riesgo alto, tales como: edad  $>9.99$  años, cuenta de leucocitos  $> 50\,000/\mu\text{L}$ , LCR en CNS-2 o CNS-3, afección de nervios craneales, ensanchamiento mediastinal, inmunofenotipo T, infiltración testicular, hipodiploidia  $<50$  cromosomas, pobre respuesta a la ventana esteroidea, genes de fusión *E2A/PBX1*, *BCR/ABL*, *MLL/AF4* positivos. MO del día 14  $>5\%$  de blastos,

- **Definición operacional:** El riesgo establecido se tomará del expediente clínico.
- Tipo de variable: nominal
- Escala de medición, dicotómica
- Unidad de Medida: si/no

#### **REESTRATIFICACION DE RIESGO ESTANDAR:**

- **Definición conceptual:** Cambio de riesgo estándar pasa a riesgo muy alto, cuando al final de la quimioterapia de inducción a la remisión la ERM es positiva ( $\geq 0.01\%$ )
- **Definición operacional:** La ERM se determinará por citometría de flujo multiparamétrica de 8 colores en el laboratorio de , se considerará negativa cuando es  $< 0.01\%$  y positiva cuando es  $\geq 0.01\%$
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: nominal dicotómica
- Indicador: Riesgo estándar/riesgo muy alto

#### **REESTRATIFICACION DE RIESGO ALTO:**

- **Definición conceptual:** Cambio de Riesgo Alto a muy alto cuando al final de la quimioterapia de inducción a la remisión la ERM es positiva ( $\geq 0.01\%$ )
- **Definición operacional:** La ERM se determinará por citometría de flujo multiparamétrica de 8 colores en el laboratorio de hematología especial ubicado en el laboratorio clínico del 5º piso del Hospital General CMN La Raza, se considerará negativa cuando es  $< 0.01\%$  y positiva cuando es  $\geq 0.01\%$
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: nominal dicotómica
- Indicador: Riesgo alto/Riesgo muy alto

#### **RIESGO MUY ALTO**

- **Definición conceptual:** Cuando los pacientes tienen ERM positiva ( $\geq 0.01\%$ ) al final de la inducción a la remisión ya sea de riesgo estándar o de riesgo alto.
- **Definición operacional:** La ERM se determinará por citometría de flujo multiparamétrica de 8 colores en el laboratorio de hematología especial ubicado en el laboratorio clínico del 5º piso del Hospital General CMN La Raza se considerará negativa cuando es  $< 0.01\%$  y positiva cuando es  $\geq 0.01\%$
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: nominal dicotómica
- Indicador: Riesgo muy alto SI/No

#### **VARIABLES DEPENDIENTES**

**SUPERVIVENCIA:** la cual la mediremos como se describe a continuación:

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO:** Es cuando el paciente no presenta ningún evento desde su diagnóstico hasta el último seguimiento y se encuentra vivo y comprende:

## FALLA A LA TERAPIA DE INDUCCION A LA REMISION

- **Definición conceptual:** Cuando el paciente finaliza la primera etapa de tratamiento, inducción a la remisión y persiste con datos clínicos de leucemia, los parámetros de la biometría hemática con Hb menor de 10gr/dl, Neutrófilos totales <1500, plaquetas menor de 100 000/ $\mu$ L, y en el AMO con blastos mayor al 5%, o con actividad leucémica en cualquier sitio extramedular.
- **Definición conceptual:** El dato se obtendrá del expediente clínico del paciente en cada hospital participante
- **Tipo de variable:** cualitativa.
- **Escala de medición:** nominal dicotómica
- **Indicador:** SI/NO

## RECAIDA

- **Definición conceptual:** Una vez que el paciente alcanza remisión completa, reaparece la enfermedad con manifestaciones clínicas, y en la Médula ósea con >5% de blastos o en el LCR con la presencia de blastos o evidencia de actividad en otro sitio extramedular.
- **Definición operacional:** El dato se obtendrá del expediente clínico, se verifica con el reporte de médula ósea e inmunofenotipo.
- **Tipo de variable:** cualitativa.
- **Escala de medición:** nominal dicotómica
- **Indicador:** SI/NO

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

- **Definición conceptual:** Tiempo transcurrido en días en que el paciente se encuentra sin datos de actividad leucémica en cualquier parte de su organismo, una vez alcanzada la remisión completa.
- **Definición operacional:** El dato se obtendrá del expediente clínico del paciente en cada hospital participante
- **Tipo de variable:** cuantitativa
- **Escala:** de razón
- **Indicador:** días, meses, años

## SUPERVIVENCIA GLOBAL

- **Definición conceptual:** Tiempo transcurrido en días desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el último seguimiento ya sea por la última hospitalización, consulta o fallecimiento.
- **Definición operacional:** El dato se obtendrá del expediente clínico del paciente en cada hospital participante
- **Tipo de variable:** cuantitativa
- **Escala de medición:** Razón
- **Indicador:** días, meses, años

## VARIABLES GENERALES

### Variables demográficas

#### Edad.

- Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de la leucemia
- Definición operacional: El dato se obtendrá del expediente clínico, y verificado con su carnet de citas
- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medida: años

#### Género.

- Definición conceptual: características biológicas que definen al hombre de la mujer
- Definición operacional: El dato se obtendrá del expediente clínico consignado durante el examen físico en la historia clínica.
- Tipo de variable: cualitativa nominal
- Escala de medición: dicotómica
- Unidad de medida: hombre/mujer

## VARIABLES CONFUSORAS QUE SE CONTROLARAN DURANTE EL ANALISIS

### Infecciones

**Definición operacional:** Presencia y número de infecciones que ameritaron tratamiento antimicrobiano.

### Hemorragias

**Definición operacional:** Presencia y número de sangrados a cualquier nivel que ameritaron tratamiento hospitalario para transfusión.

### Abandono/Interrupción del tratamiento

**Definición operacional:** Se buscará en el expediente clínico si el paciente abandonó o interrumpió el tratamiento de LLA. En caso de alguna de ellas, se investigará el número de abandonos o interrupciones y la duración de los eventos.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se captarán a los pacientes, de la libreta de registro que se lleva prospectivamente en el Servicio de Hematología Pediátrica, se anotarán su nombre, edad, sexo, fecha

de diagnóstico, tipo morfológico de la LLA, inmunofenotipo clasificación de riesgo, al momento de la verificación del diagnóstico.

Toma de la muestra de médula ósea (MO): Se tomará muestra de MO al diagnóstico para el inmunofenotipo que sirve como basal para la determinación de la ERM en el día 28 al término de la inducción a la remisión. Para los grupos que se reestratifiquen como de muy alto riesgo se les tomará otra muestra al final de la consolidación para la determinación de ERM.

La cantidad de muestra de MO es entre 3 y 5 ml, siguiendo las normas del laboratorio de hematología especial, previa obtención de consentimiento bajo información del padre o tutor del niño y de asentimiento en los niños mayores de 8 años. La muestra es tomada por el médico hematólogo asignado en ese momento a realizar el procedimiento y que participe en la atención integral del paciente. La muestra será entregada en el laboratorio de hematología especial para su procesamiento y recabaremos el resultado en el expediente del paciente y se verificará con el registro que se lleva en el laboratorio de hematología especial.

### **Información clínica**

Se recabará información clínica de todos los pacientes incluidos en el estudio desde el momento de la confirmación del diagnóstico acerca de: edad al momento del diagnóstico, género, tipo de riesgo de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (Riesgo Estándar:  $<50,000$  leucocitos / $\mu\text{L}$  en sangre periférica al diagnóstico y/o edad entre 1-9.99 años; inmunofenotipo de precursores B, rearreglo génico ETV6/RUNX1, hiperdiploidía, Riesgo Alto:  $\geq 50,000$  leucocitos o  $>10$  años o  $< 1$  año de edad al diagnóstico), inmunofenotipo T, rearreglo génico detectado BCR/ABL, MLL1/AF4, E2A/PBX1 infiltración extramedular al diagnóstico (LCR, mediastinal, testicular, ovario), respuesta a la ventana esteroidea. Si presentó infección, hemorragia, abandono de tratamiento, interrupción del tratamiento, toxicidad, se registrarán los días de mielosupresión, Además, se registrará si presenta Recaída, el sitio de la recaída (médula ósea, sistema nervioso central, testículo, ovario, u otro) y momento en que ocurrió la recaída (muy temprana:  $<18$  meses, temprana 18-36 meses y tardía:  $>36$  meses), Se registra la fecha de último



contacto, si el paciente falleció, se anota la fecha que ocurrió la defunción y la causa de la misma.

Se registrará el resultado de la ERM si es positivo  $\geq 0.01\%$ , si el paciente se cambió de riesgo: en pacientes de riesgo habitual y alto pasarán a riesgo muy alto y se anotará el esquema de consolidación que recibió.

Para los pacientes que pasaron a muy alto riesgo, se registrará el resultado de la ERM al final de la consolidación.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

### **Riesgo de la investigación**

Esta investigación se clasifica como *riesgo mínimo* de acuerdo a la Ley General de Salud vigente. Los padres de los niños con leucemia aceptan mediante consentimiento informado que se tomen muestras de médula ósea para el diagnóstico morfológico, para estudio de inmunofenotipo, cariotipo, rearrreglos génicos y en este mismo procedimiento se incluirá la toma de la muestra para el inmunofenotipo basal. En el día que finalice la inducción a la remisión se toma muestra de médula ósea para evaluar la remisión hematológica por morfología y en este mismo procedimiento se tomará la muestra para la determinación de la ERM. Así mismo al final de la consolidación se toma muestra de médula ósea para confirmar la remisión, para que los pacientes puedan pasar a la siguiente etapa de tratamiento, por lo tanto en este mismo procedimiento se tomará la muestra de médula ósea para la determinación de la ERM. La cantidad de muestra será aproximadamente entre 3 y 5 ml. Por lo que no se hará ninguna intervención extra.

### **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto**

Una vez que tengamos el resultado de la ERM, y a su vez la reestratificación de los grupos de riesgo se hará la correlación con el comportamiento clínico del paciente y sabremos si se ha comportado como está descrito en otros estudios. En donde los pacientes con ERM positiva al final de la inducción a la remisión, tiene mayor riesgo de recaída sobre todo si no recibe quimioterapia más intensiva, las recaídas pueden ser muy tempranas es decir antes de los 18 meses. Así como mayor o menor mortalidad de acuerdo al nivel de ERM, una vez que conozcamos todo en su conjunto, el presente estudio servirá de base para la implementación de la ERM como prueba de rutina para evaluar la remisión completa al final de la inducción y consolidación. Así mismo el presente trabajo aportará nuevos conocimientos, de como guiar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes pediátricos mexicanos con LLA.

## **Confidencialidad**

Consideramos que el mantener la confidencialidad de cada participante de nuestro estudio de investigación es fundamental, por lo que realizaremos lo siguiente: asignaremos un número de folio a cada participante posterior a la revisión de su expediente, capturaremos la información de acuerdo con el número de folio asignado y no utilizaremos su nombre, la información obtenida de los expedientes se guardará en un sitio al que sólo los investigadores tendrán acceso. Cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

## **Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento**

Cuando inicia el abordaje del paciente para su diagnóstico se les informa a los padres del niño para la toma de muestras ya sea de sangre periférica o de médula ósea.

Una vez que se confirma el estudio se solicita el consentimiento para su tratamiento  
La carta se muestra en anexos 2

## **Forma de selección de los participantes**

Cada día martes de cada semana se registran los pacientes nuevos de LLA en la libreta asignada, y de allí tomamos los datos de captura.

## **Recursos, financiamiento y factibilidad**

En el Servicio de Hematología Pediátrica se cuentan con médicos hematólogos capacitados para la realización del diagnóstico de LLA, así como para el tratamiento con quimioterapia de dichos pacientes, la interpretación de la ERM y reestratificación de los grupos de riesgo, así mismo el seguimiento de los pacientes con el registro de los eventos que vaya presentando, así como el desenlace de los mismos.

Los investigadores que participarán en este estudio cuentan con la información necesaria para llevar a cabo la revisión de expedientes. Además se cuenta con base de datos general en donde se encuentra la información de todos los casos incidentes de leucemia que se lleva prospectivamente en el Servicio de

hematología, así como el registro de los resultados de la ERM que se realiza en el laboratorio de Hematología especial.

Particularmente hemos registrado todos los casos con diagnóstico de LLA desde el 1 de Agosto de 2006 a la fecha gracias al apoyo de todo el personal participante del Servicio de Hematología pediátrica. Además de que el investigador asociado residente de primar año de hematología recabará los datos para seguir incluyendo pacientes a nuestra cohorte, así como para realizar la revisión de recaídas, mortalidad y su supervivencia. En nuestro Servicio ingresan aproximadamente 75 casos nuevos de LLA por año por lo que consideramos factible obtener un tamaño de muestra adecuado y contestar la pregunta de investigación con un poder estadístico también adecuado.

## RESULTADOS

Tabla 1: Características generales de la población de estudio con LLA								
Variable	Grupo 1 (con ERM)				Grupo 2 (sin ERM)			
	F	(%)	Med.	(Min/Max)	F	(%)	Med	(Min/Max)
<b>Total de pacientes</b>	220	100			698	100		
<b>Sexo</b>								
Masculinos	112	50.9			386	55.3		
Femeninos	108	49.1			312	44.7		
<b>Edad (años)</b>			7.3	1/15.7			7.1	1/15.1
<b>Grupos de edad (años)</b>								
1 a 5	89	40.5			297	42.6		
5.1 a 10	68	30.9			174	24.8		
>10	63	28.6			227	32.5		
<b>Leucocitos (μL)</b>			11 800	180/441600			12 530	80/1 400 000
<b>Grupos de Leucocitos (μL)</b>								
<10 000	108	49.1			358	51.3		
10 000 a 20 000	35	15.9			115	16.5		
20 000.1 a 50 000	29	13.2			76	10.9		
50 000.1 a 100 000	16	7.3			57	8.2		
>100 000	32	14.5			92	13.2		
<b>Clasificación de la FAB</b>								
L-1	193	87.7			611	87.5		
L-2	27	12.3			83	11.9		
L-3	0	0			4	0.6		
<b>Inmunofenotipo</b>								
B	212	96.4			638	91.4		
T	8	3.6			56	8		
Bilineal	0	0			3	0.4		
<b>Infiltración inicial a SNC</b>	14	6.4			29	7.1		
<b>Infiltración a testículos</b>	8	3.6			5	1.2		
<b>Rearreglos génicos</b>								
ETV6/RUNX1	15	6.8						
E2A/PBX1	7	3.2						
BCR/ABL	3	1.4						
MLL/AF4	2	0.9						
<b>Respuesta a la Ventana de PDN</b>								
Buena	139	63.2			537	76.9		
Pobre	81	36.8			161	23.1		
<b>Clasificación de Riesgo</b>								

Estándar	75	34.1			289	40.1		
Alto	145	65.9			418	59.1		

La enfermedad minina residual fue negativa al final de la inducción a la remisión en 67.2% (139 pacientes) y positiva en 32.8 % (68 pacientes) para protocolo CMR 2016; Siendo no valorable dicho estudio en 12 pacientes.

Se presentó cambio de riesgo a muy alto riesgo 31.8% (70 pacientes).

La enfermedad minina residual fue negativa al final de la consolidación en 13.2% (29 pacientes) y positiva en 18.6 % (41 pacientes) para protocolo CMR 2016.

En el protocolo CMR 2016 con ERM la recaída se presentó en 17.3% (38 pacientes), de estos en etapa muy temprana en 13.6% (30 pacientes) y temprana 3.6% (8 pacientes). A comparación del protocolo CMR 2002 la recaída se presentó en 33.8% (236 pacientes), de estos en etapa muy temprana en 38,7% (91 pacientes), temprana 42.6% (100 pacientes) y tardía en 18.7% (44 pacientes).

<b>Tabla 2. Respuesta al Protocolo de tratamiento y tiempo de seguimiento</b>								
<b>Variable</b>	<b>Protocolo CMR 2016 con ERM</b>				<b>Protocolo CMR 2002 sin ERM</b>			
	<b>F</b>	<b>%</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min/Max</b>	<b>F</b>	<b>%</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min/Max</b>
<b>MO del día 28</b>								
Remisión completa	189	90.8			638	96.5		
Falla	19	9.2			23	3.5		
No evaluable	12				37			
<b>ERM AL FINAL DE LA IR</b>								
Negativa	139	67.2						
Positiva	68	32.8						
No se realizo	13							
<b>Reestratificación de riesgo</b>								
Estándar a riesgo muy alto	10	4.5						
Alto riesgo a muy alto	60	27.3						
Sin cambio de riesgo	150	68.2						
<b>Enfermedad residual postconsolidación</b>								
Negativa	29	13.2						
Positiva	41	18.6						
<b>Recaída</b>								
No	182	82.7			462	66.2		
Si	38	17.3			236	33.8		
<b>Tiempo de recaída</b>								
Muy temprana	30	13.6			91	38.7		
Temprana	8	3.6			100	42.6		
Tardía	0	0			44	18.7		

<b>Sitios de recaída</b>								
Medula ósea	30	79			162	68.6		
MO +SNC	4	10.5			32	13.6		
SNC	1	2.62			27	11.5		
Testicular	1	2.62			8	3.4		
MO+Testicular	1	2.62			5	2.1		
MO+SNC+Testicular	1	2.62			1	0.4		
Otros	0	0			1	0.4		
<b>Estado actual</b>								
Vivos	178	80			433	62		
Muertos	44	20			265	38		
<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>			20	0/43			47	0/100

**Tabla 3 Causas de recaída y mortalidad de los protocolos de tratamiento**

<b>Variable</b>	<b>Protocolo CMR 2016 con ERM</b>		<b>Protocolo CMR 2002 sin ERM</b>	
	<b>F</b>	<b>%</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
<b>Recaída</b>				
Abandono de tratamiento	5	13.1	12	5.1
Resistencia a la quimioterapia	31	81.6	175	74.2
Falta de apego al tratamiento	2	5.3	5	2.1
Otra	0	0	44	18.6
<b>Muerte</b>				
Choque séptico	10	4.6	119	45.2
Hemorragia	3	1.4	22	8.4
Actividad leucémica	24	11	85	32.3
Pancreatitis	1	0.5	0	0
Insuficiencia hepática	1	0.5	1	0.4
Actividad leucémica+choque mixto	2	0.9	1	0.4
Actividad leucémica +hemorragia	2	0.9	1	0.4
Micosis profunda	1	0.5	6	2.3

Figura 1. Supervivencia global protocolo CMR 2016, es de 75.1%, con una mediana de seguimiento de 20 meses (Mínimo 0-43 meses).

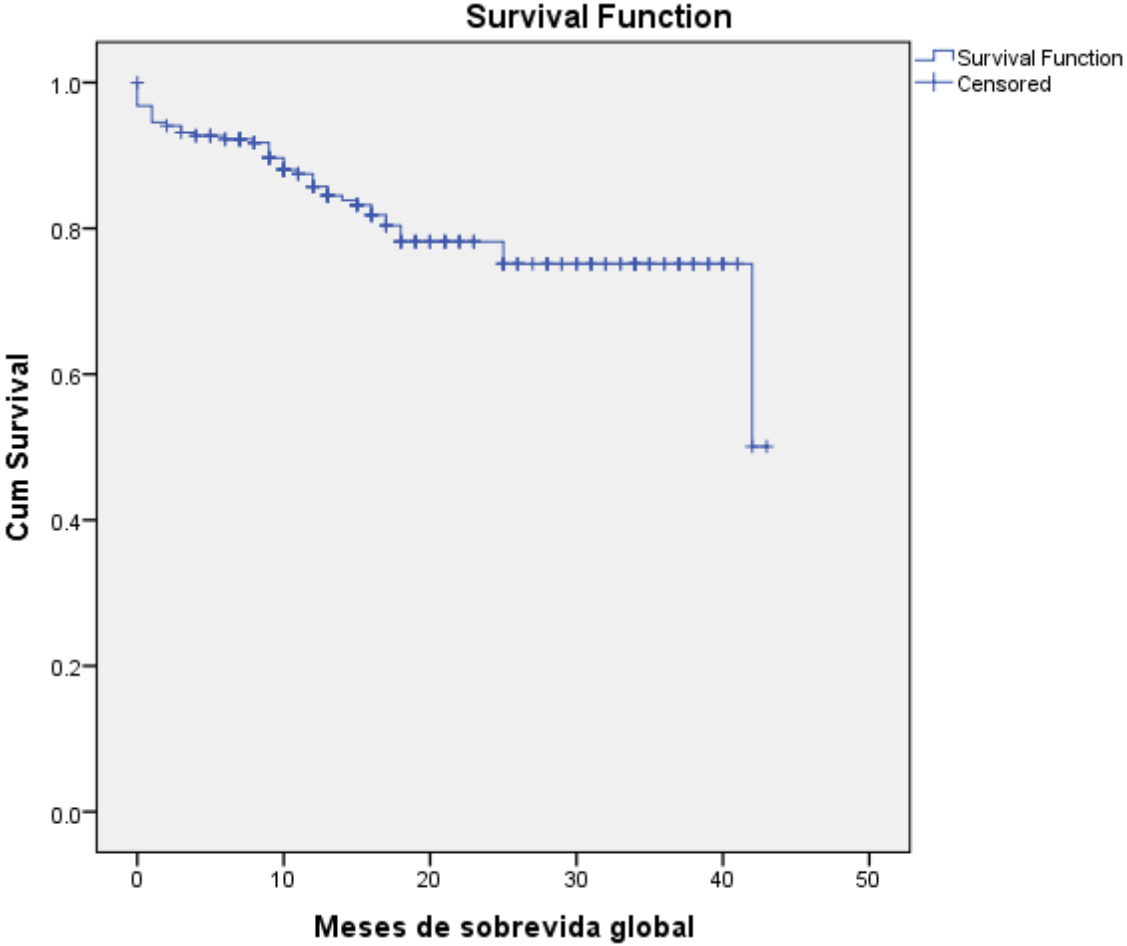




Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad protocolo CMR 2016 es de 67.8%

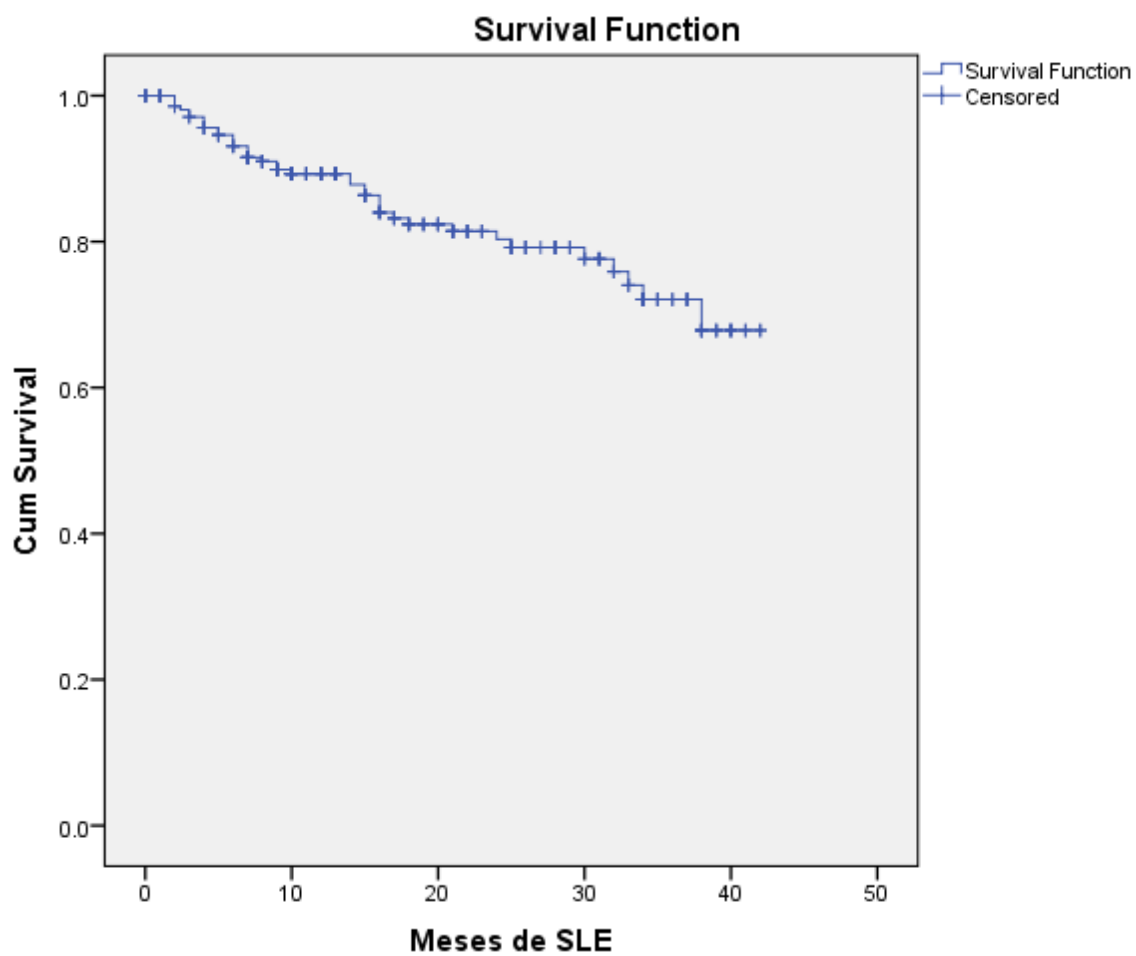


Figura 3. Supervivencia por grupos de riesgo.

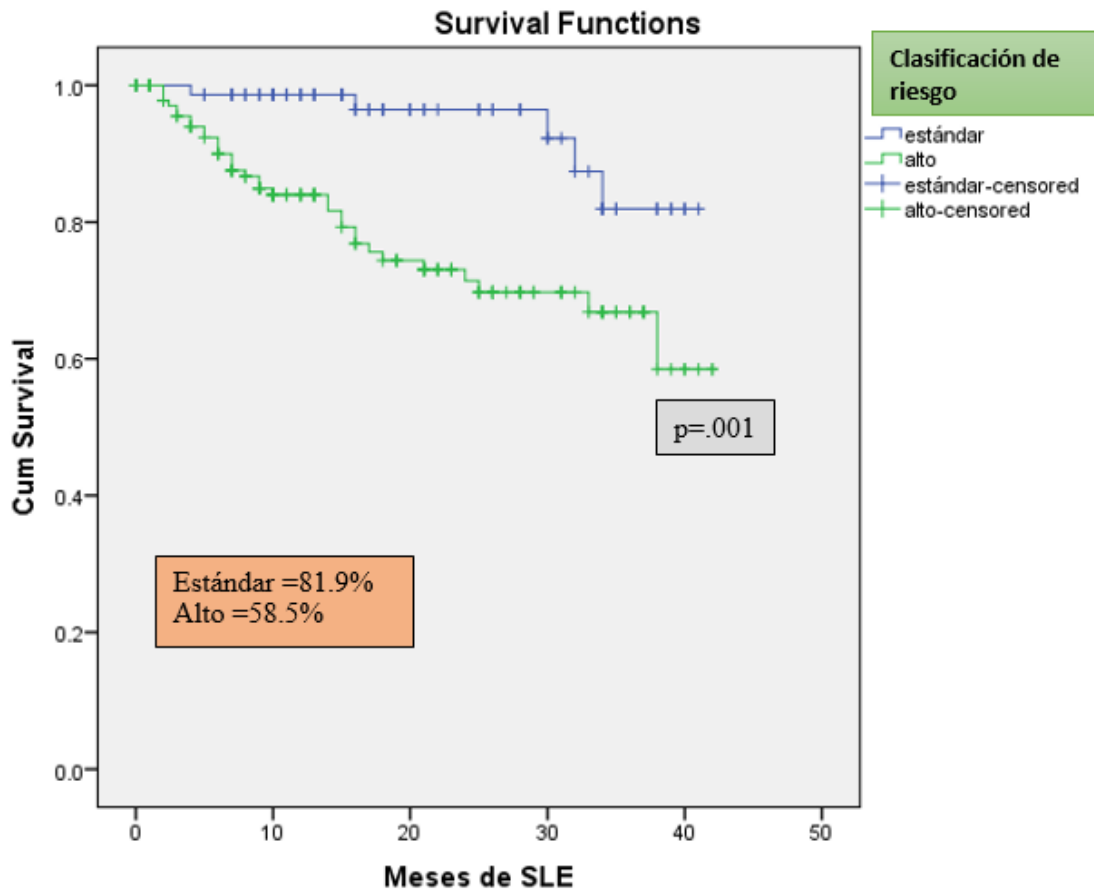


Figura 4. Supervivencia global por grupos de riesgo con ERM

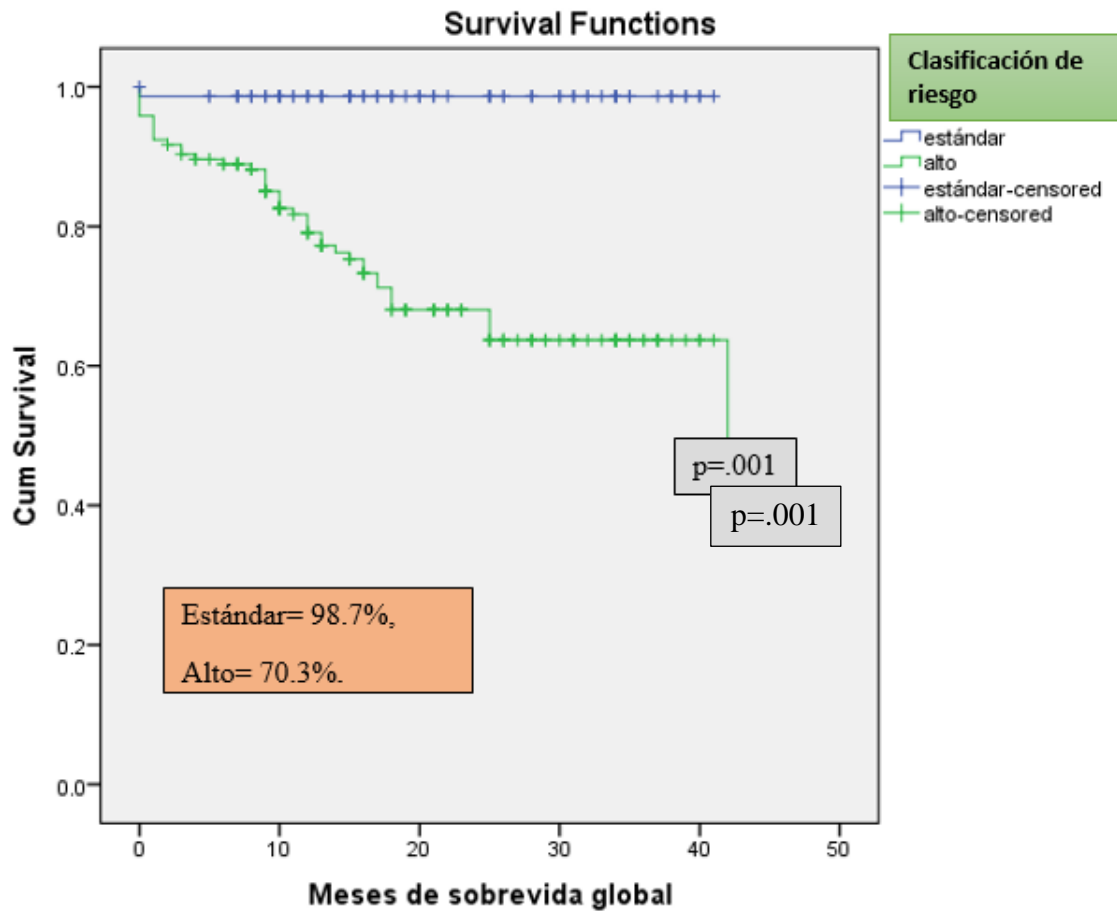


Figura 5. Supervivencia global con enfermedad residual por grupos de riesgo

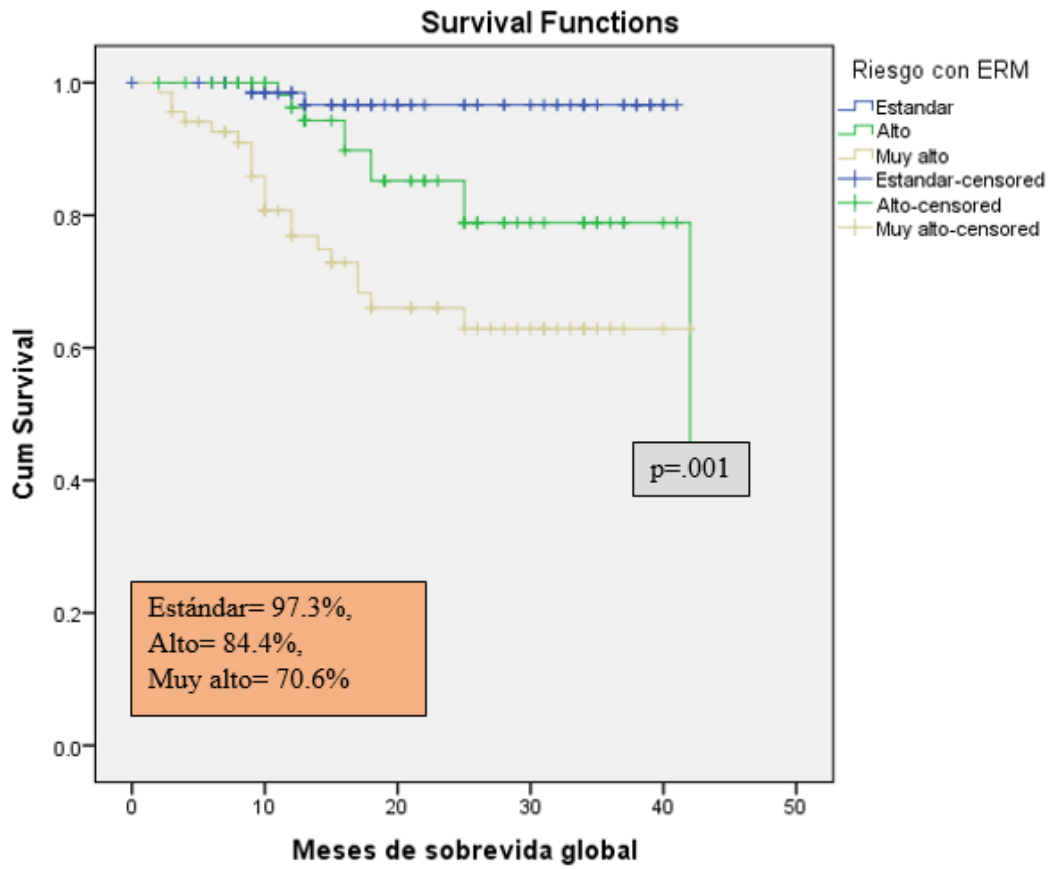


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad por riesgo con ERM

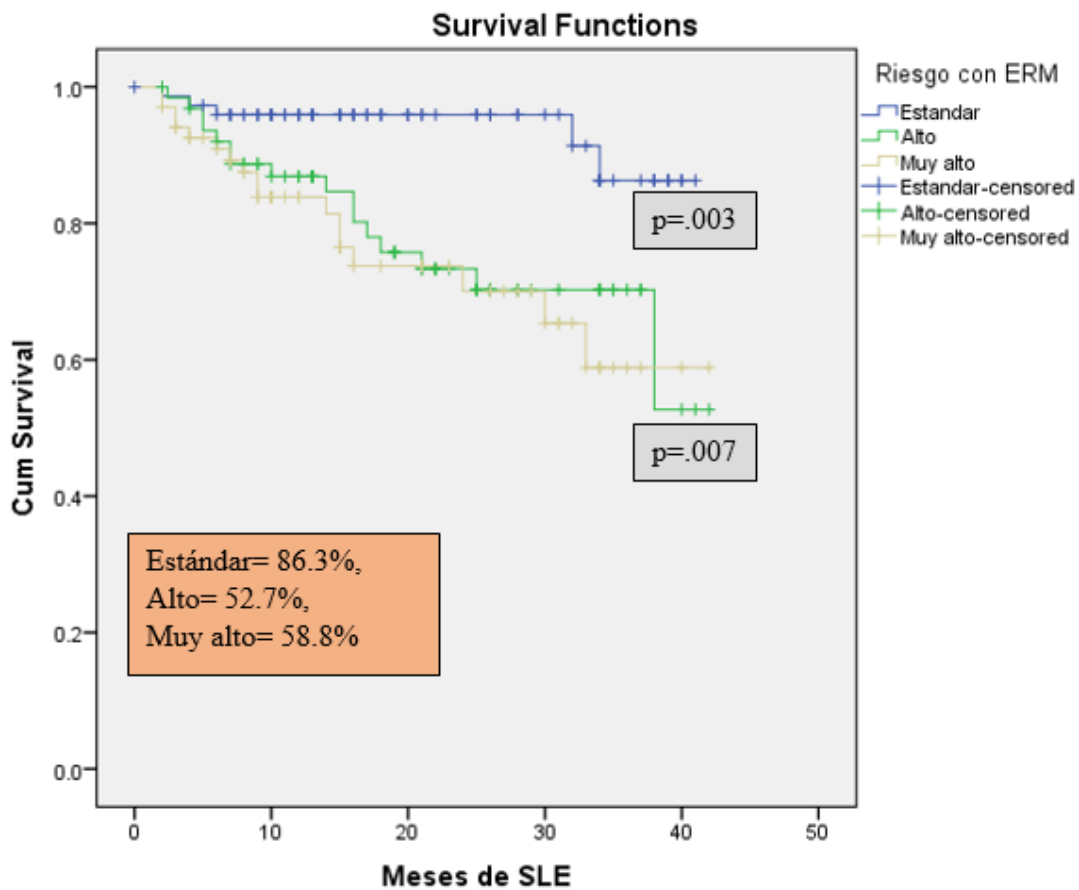


Figura 7. Supervivencia global Protocolo CMR 2002, fue de 60 % con seguimiento promedio de 47 meses (0-100)

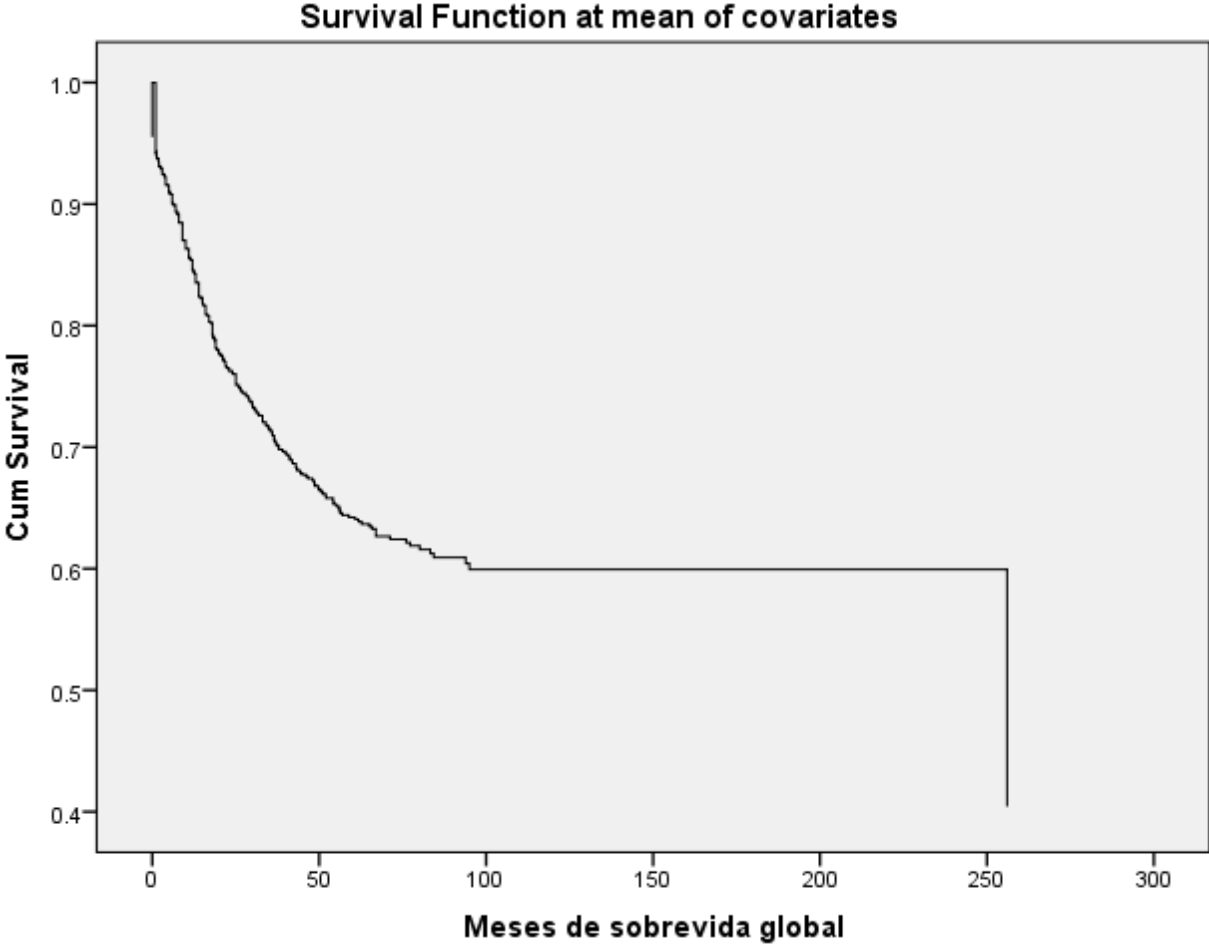
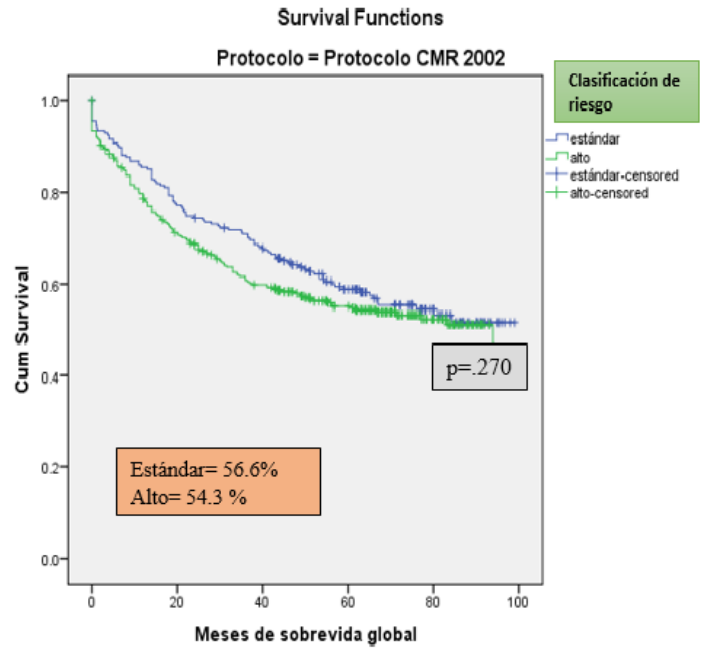
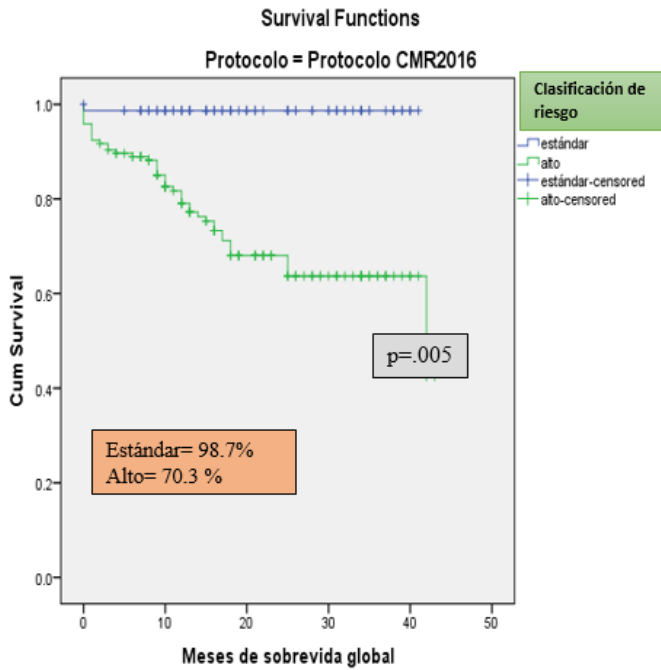
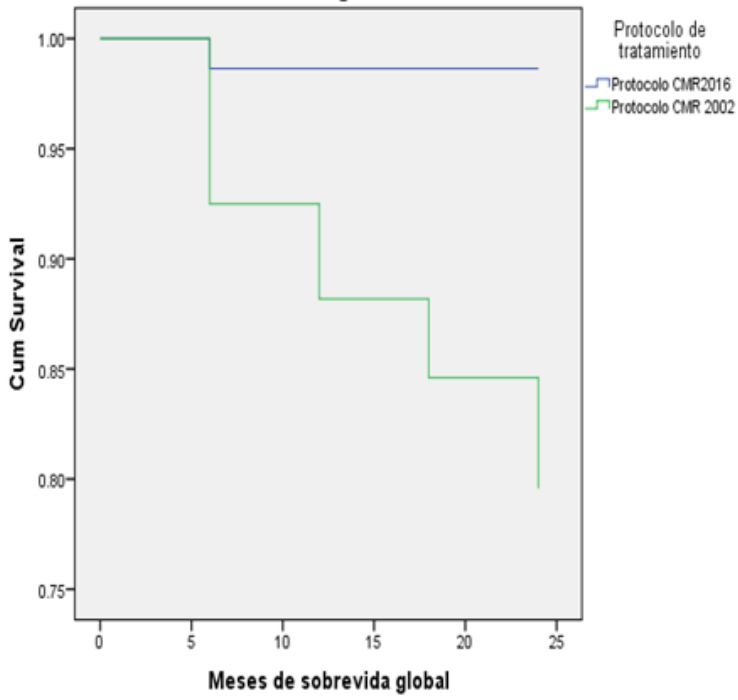


Figura 8. Supervivencia por grupos de riesgo comparado entre ambos protocolos CMR 2016 vs 2002.



Survival Function  
riesgo = estándar



Survival Function  
riesgo = alto

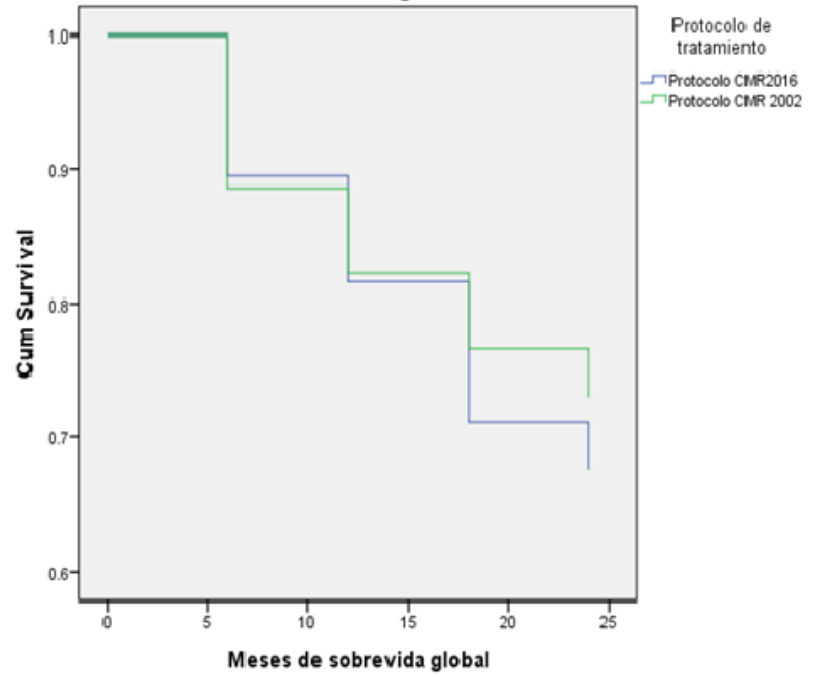
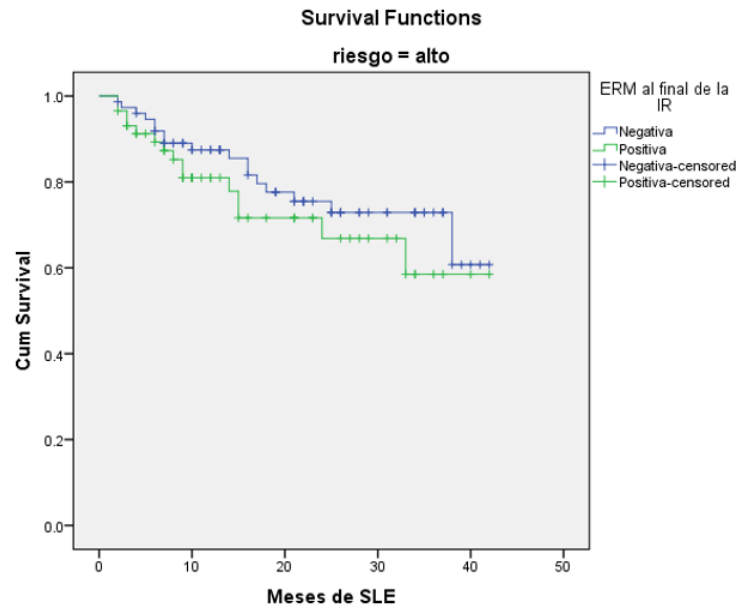
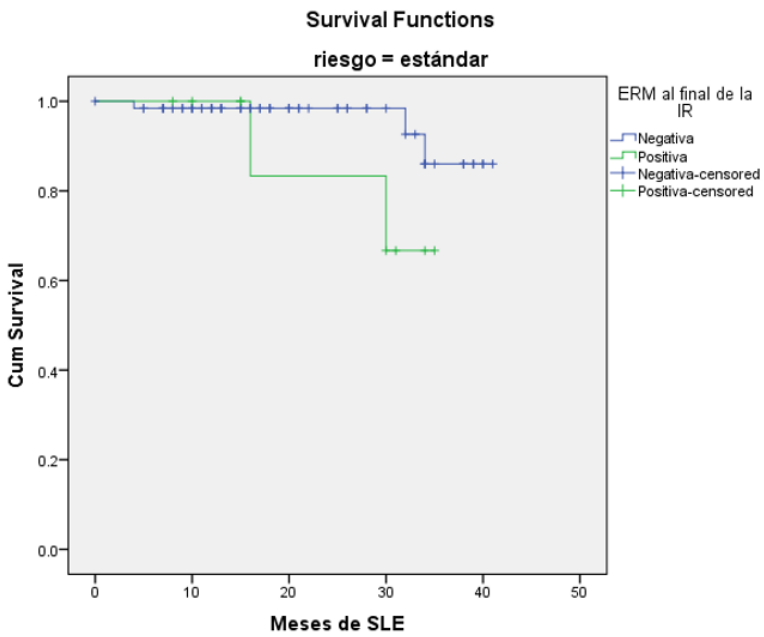
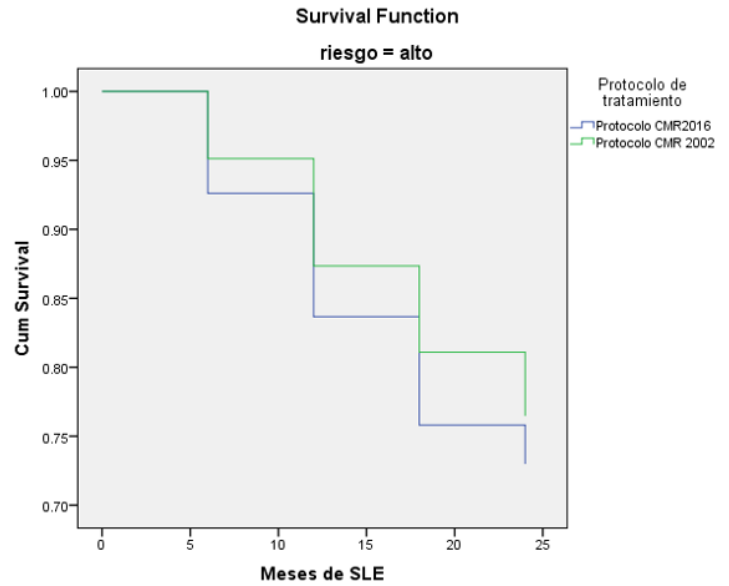
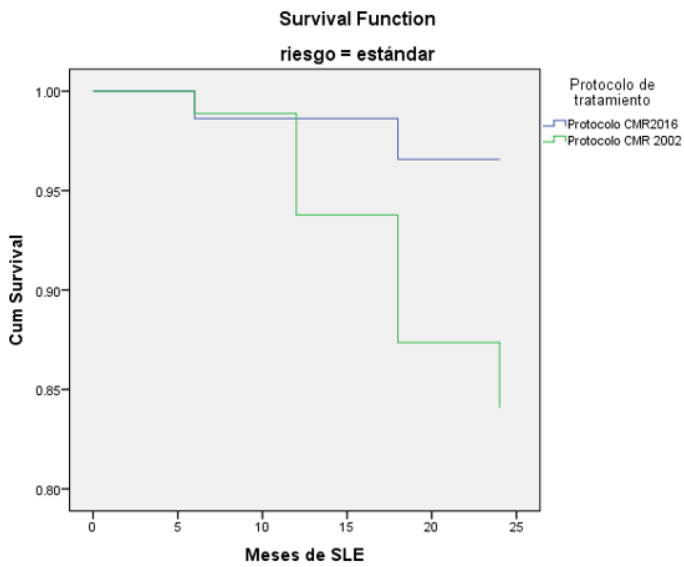




Figura 8. Supervivencia por grupos de riesgo comparado entre ambos protocolos CMR 2016 vs 2002



## **DISCUSIÓN.**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más común diagnosticada en niños (de 1 a 18 años), y representa del 75% al 80% de los casos de leucemia aguda en este grupo de edad.

Se han realizado mejoras dramáticas en las tasas de curación y los resultados de supervivencia para la LLA pediátrica durante las últimas cinco décadas.

Actualmente, la tasa de curación de la LLA pediátrica es superior al 80%, en comparación con el 30% a fines de la década de 1960's. Estas impresionantes mejoras se pueden atribuir a los avances en la comprensión de la genética molecular y la patogénesis de la enfermedad, la incorporación de quimioterapia adaptada al riesgo y la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos específicos.

La estratificación del riesgo se adopta comúnmente en el tratamiento en función de variables de importancia pronóstica, que incluyen la edad del paciente, el recuento inicial de leucocitos, el inmunofenotipo, las aberraciones cromosómicas, la capacidad de respuesta a la quimioterapia y la enfermedad residual mínima (ERM).

El protocolo CMR 2002 y CMR 2016 (protocolos de leucemia linfoblástica aguda utilizados en Centro Médico Nacional La Raza) se establecieron en los años 2002 y 2016 respectivamente.

La ERM nos permite estratificar de mejor manera a los pacientes, ya que es bien sabido que es el dato pronóstico más importante, se conoce que la ERM negativa después de la quimioterapia de inducción se asocia con un excelente pronóstico a largo plazo, mientras que los pacientes con ERM positiva tienen un pronóstico extremadamente pobre.

La medición de EMR al día +28 de iniciado el tratamiento de quimioterapia brinda importante información que permite reasignar grupo de riesgo de la enfermedad hematológica e intensificar el tratamiento en pacientes con mayor riesgo de recaída, para mejorar la supervivencia global como se observó en nuestro estudio reportando en 70.6% en un seguimiento de 20 meses para los que cambiaron a muy alto riesgo, en comparación de los pacientes que no cambiaron de riesgo (97%).

El régimen de tratamiento contiene varias fases, que incluyen inducción, consolidación y mantenimiento (Anexo 1). Debido a que las técnicas ERM no estaban disponibles en nuestra unidad hasta el año 2016 se decidió incluirla en el protocolo CMR 2016.

Por lo tanto, al contar con ERM en nuestro hospital nos ha servido para estratificar y consecuentemente para guiar el tratamiento en los 220 pacientes diagnosticados desde enero de 2016(protocolo CMR 2016)

En este protocolo, comparamos los resultados al incluir la ERM con un grupo histórico de 698 pacientes del protocolo CMR 2002 en quienes no contábamos con ERM.

Antes de 2016, el nivel de ERM no se consideraba como el factor de riesgo y los 698 pacientes (grupo histórico) fueron tratados solo en función de factores pronósticos convencionales.

Mientras que los pacientes de la segunda cohorte (220 pacientes) si se realizó ERM y se incorporó a la estratificación de riesgo, estos pacientes fueron tratados según el principio de adaptación del riesgo (tabla 1)

En los 698 pacientes diagnosticados del grupo histórico (CMR 2002), se analizaron las características clínicas, la respuesta al tratamiento por morfología y la supervivencia a largo plazo de toda la cohorte de pacientes.

De estos 698 pacientes predominó el sexo masculino con 55.3% del total de los pacientes, se dividieron por grupos de edad predominando los pacientes de 1 a 5 años con 42.6%, con pacientes desde uno a 15.1 años de edad, la mediana de edad fue de 7.1 años

Nuestros datos indicaron que el conteo de leucocitos y la edad fueron los factores pronósticos más importantes, que fueron consistentes con el grupo histórico.

En ambos grupos la mayoría de los pacientes tenían menos de 10,000 leucocitos al diagnóstico y la mayoría de los pacientes tuvieron una buena respuesta a la ventana de prednisona, sin embargo en ambos la mayoría son estratificados de alto riesgo.

Se observó remisión completa en mayor proporción de pacientes en el grupo histórico y una mayor falla a la inducción por morfología en la cohorte de 2016, la ERM al final de la inducción en éste grupo fue positiva en 32.8 % al finalizar la fase de inducción y continuaron positiva en la mayoría de los pacientes al final de la consolidación.

La tasa de recaída en el grupo histórico fue del 33.8 %, distribuida en diferentes etapas (38.7%) muy temprano, (42.6%) temprano y 18.7% etapas tardías Comparado con los pacientes incluidos en el protocolo CMR 2016 con ERM la tasa de recaída fue de 17.3% con un seguimiento hasta el momento de 20 meses por lo que únicamente quedan distribuidas en muy temprana (13.6%) y temprana (3.6%).

El nivel de ERM se detectó en dos puntos de tiempo, al final de la terapia de inducción alrededor del día 28 después de comenzar la quimioterapia y posterior a la consolidación en los pacientes que se reestratificaban alrededor de la semana 12.

Por tanto a partir de 2016 se clasificaron a los pacientes en tres subgrupos; riesgo estándar, alto y muy alto

En el protocolo CMR 2016 con ERM (n = 220) recibió un tratamiento basado en la estratificación de riesgo con la evaluación de ERM.

Se clasificaron al diagnóstico en dos grupos, incluidos 75 casos en riesgo estándar y 145 en alto riesgo. Re estratificándose 10 pacientes (4.5%) de riesgo estándar a

muy alto y de alto riesgo a muy alto 60 pacientes (27.3%). y solo el 68% manteniéndose en el riesgo inicial.

Ya que estos pacientes solo llevan 20 meses de seguimiento por el diagnostico posterior del 2016 se calculó una SG a 20 meses de 75.1% y SLE de 67.8%

Con una SG por grupos de riesgo: para riesgo estándar de 97.3%, para riesgo alto de 84.4% y riesgo muy alto de 70.6%, ( $p < 0.001$ , figura 5).

Con SLE para riesgo estándar de 86.3%, para riesgo alto de 52.7% y riesgo muy alto de 58.8%, ( $p < 0.003$  y  $0.007$  respectivamente, figura 6).

En el grupo histórico sin ERM la supervivencia global fue de 60 % con seguimiento promedio de 47 meses

Y al comparar la supervivencia por grupos de riesgo entre ambos protocolos CMR 2016 vs 2002. Se observa una mayor sobrevida global en el grupo con ERM en el grupo de riesgo estándar con 98.7% comparado con 56.6% del grupo histórico.

Y en los pacientes de alto riesgo de 70.3% vs un 54.3 % respectivamente

En cuanto a los meses de SG a 24 meses en ambos protocolos se observa: En el grupo de riesgo estándar de CMR 2016 una importante mejoría respecto al grupo histórico, no así al comparar a los pacientes de alto riesgo en ambos protocolos.

Y en cuanto a la SLE al compararlos se observa de igual manera mejoría únicamente en los pacientes con riesgo estándar del protocolo CMR 2016 con ERM, y de igual manera no habiendo mejoría notable en los pacientes de alto riesgo.

Se realizó también comparación en el protocolo CMR 2016 con ERM de los pacientes de riesgo estándar vs los de alto riesgo observándose que en la mayoría de los paciente de riesgo estándar es negativa al final de la inducción pero en los pacientes de alto riesgo se positiviza en la mayoría al final de la inducción.

## CONCLUSIONES

La ERM es altamente confiable, no solo muestra sensibilidad intrínseca a los medicamentos, sino también adherencia al tratamiento y eficacia del tratamiento.

La ERM fue negativa en la mayoría de los pacientes con riesgo estándar y positiva en pacientes de alto riesgo. El riesgo de recaída fue mayor en los pacientes con muy alto riesgo basados en ERM que son candidatos para HSCT para mejorar sus resultados.

El riesgo fue consistente con el nivel de ERM Gao y otros informaron que los niveles más altos de inducción y la intensificación previa estaban relacionados con recuentos elevados de glóbulos blancos y una pobre respuesta a la prednisona. Nuestros resultados demostraron que la ERM es un índice temprano validado de la respuesta al tratamiento, una característica biológica importante en la estratificación del riesgo y la modificación de la intensidad del tratamiento en una etapa temprana. Los pacientes con ERM positiva deben considerarse candidatos para TCTH después de la intensificación en lugar de la quimioterapia sola.

La SG y la SLE a 24 meses en nuestro estudio fueron inferiores a las reportadas en otros países, pero similares a las de los países latinoamericanos. Esto podría ser el resultado de una atención menos intensiva debido a cuidados de apoyo inadecuados y la mortalidad asociada a choque séptico.

La mayoría de las recaídas fueron muy tempranas y a medula ósea. Nuestro estudio demostró que la monitorización de ERM durante el tratamiento de inducción de remisión y posterior a la consolidación tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas que deben tomarse sobre todo en cuenta en los pacientes de alto riesgo inicial. Los cuales deben considerarse candidatos a TCTH para mejorar sus resultados a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Pui CH. and William E. A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol.* 2013;50:185–196.
2. Metayer C, Milne E, Clavel J, Infante-Rivard C, Petridou E, Taylor M, et al: The Childhood leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol* 2013;37(3):336-47
3. Linet MS, Wacholder S, Zahm SH. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatric* 2003; 112 (1/pt2); 218-32
4. Matasar MJ, Ritchie EK, Consedine NS, Magai C, Neugut AI: Incidence rates of the major leukemia subtypes among U.S. Hispanics, blacks, and non-Hispanics whites. *Leuk & Lymphoma* 2006;47;2365-70
5. Monge P, Wesseling C, Rodriguez AC, Cantor KP, Weiderpass E, Reutfors J, Ahlbom A, Partanen T: Childhood leukemia in Costa Rica, 1981-96. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:210-18
6. Arangur  JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-R os R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC: Incidence of acute leukemia in Children in México City, from 1982 to 1991. *Salud Pública Mex* 2000;42:431-37
7. Pérez-Sald var ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-R os R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinoza-Hernández L, et al: Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City; descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11: 355-65
8. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D ,Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children’s Research Hospital Blood. 2004;104:2690-96
9. Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman GH, Hjorth L, Downie P, Calaminus G, Naafs-Wilstra MC, Steliarova-Foucher E., et al., Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *Lancet Oncol*, 2013. 14(3): p. e95-e103.
10. Hunger S.P, Lu X, Devidas M, Expanding clinical trial networks in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 2014. 32(3): p. 169-70.

11. Hunger, S.P., Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al., Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*, 2012. 30(14): p. 1663-9.
12. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, 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): p. 285-97.
13. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, 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): p. 265-84.
14. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Campana D 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): p. 371-82.
15. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, Cole PD 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): p. 320-34.
16. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, Parasole R, 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): p. 255-64.
17. Nandakumar A, Anantha N, Venugopal T, Reddy S, Padmanabhan B, Swamy K *et al.* Descriptive epidemiology of lymphoid and haemopoietic malignancies in Bangalore, India. *Int J Cancer* 1995; 63: 37–42.
18. Metzger ML, Howard SC, Fu LC, Peña A, Stefan R, Hancock ML, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. *Lancet* 2003; 362:706-8
19. Pacheco C, Lucchini G, Valsecchi MG, Malta A, Conter V, Flores A, et al. "Childhood acute lymphoblastic leukemia in Nicaragua: long-term results in the context of an International Cooperative Program," *Pediatric Blood Cancer* 2014;61: 827–832
20. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui C-H, Ribeiro RC, et al.

Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA* 2004; 291: 2471–5.

21. Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, Stork LC, Angiolillo A, Sather H, et al. Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011; 118: 243–51.
22. Cavé H, van der Werff ten Bosch J, Suciú S, Guidal C, Waterkeyn C, Otten J et al., Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group. *N Engl J Med*, 1998. 339(9): p. 591-8.
23. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, 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): p. 5477-85.
24. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al, "Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia," *J Clinical Oncology* 1996;14:18–24
25. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10:147–56
26. Kirsch IR, Morton CC, Nakahara K, Leder P. Human immunoglobulin heavy chain genes map to a region of translocations in malignant B lymphocytes. *Science*. 1982; 216:301–303.
27. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA.A, Miller CB, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2009; 360:470–80
28. Roberts KG, Payne-Turner Y. Li D, Harvey RC, Yang Y-L, Pei D, et al. Targetable Kinase-Activating Lesions in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia *N Engl J Med*. 2014 September 11; 371(11): 1005–1015
29. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, Cheok MH, Buigs-Gladdines J G.C.A.M., Peters S T.C.J.M., et al. A subtype of childhood acute



lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol.* 2009; 10:125–34

30. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, Hirst M, Zhao Y, Su X, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012; 22:153–66
31. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2013; 45:242–52
32. [Felice MS](#), [Zubizarreta PA](#), [Alfaro EM](#), [Sackmann-Muriel F](#). Childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic value of initial peripheral blast count in good responders to prednisone. [J Pediatr Hematol Oncol.](#) 2001;23:411-5.
33. [Lauten M](#), [Stanulla M](#), [Zimmermann M](#), [Welte K](#), [Riehm H](#), [Schrappe M](#). Clinical outcome of patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia and an initial leukaemic blood blast count of less than 1000 per microliter. [Klin Padiatr.](#) 2001;213:169-74.
34. [Riehm H](#), [Reiter A](#), [Schrappe M](#), [Berthold F](#), [Dopfer R](#), [Gerein V](#), [Ludwig R](#), [Ritter J](#), [Stollmann B](#), [Henze G](#) [Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83)]. *Klin Padiatr* 1987;199:151-60
35. [Gaynon PS](#), [Bleyer WA](#), [Steinherz PG](#), [Finklestein JZ](#), [Littman P](#), [Miller DR](#), [Reaman G](#), [Sather H](#), [Hammond GD](#). Day 7 marrow response and outcome for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features. [Med Pediatr Oncol.](#) 1990;18(4):273-9
36. [Miller DR](#), [Leikin S](#), [Albo V](#), [Vitale L](#), [Sather H](#), [Coccia P](#), [Nesbit M](#), [Karon M](#), [Hammond D](#). Use of prognostic factors in improving the design and efficiency of clinical trials in childhood leukemia: Children's Cancer Study Group Report. [Cancer Treat Rep.](#) 1980 Feb-Mar;64(2-3):381-92
37. Miller DR, Leikin S, Albo V, Sather H, Karon M, Hammond D. Prognostic Factors And Therapy In Acute Lymphoblastic Leukemia Of Childhood: Ccg-74 7a Report From Childrens Cancer Study Group. *Cancer* 1983; 51:1041-49

38. [Nachman J](#), [Sather HN](#), [Gaynon PS](#), [Lukens JN](#), [Wolff L](#), [Trigg ME](#). Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. [J Clin Oncol](#). 1997 15:2222-30.
39. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, DeLaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008;111:2548-2555
40. Bowman WP, Larsen LL, Devidas M, Linda SB, Blach L, Carroll AJ, Carroll WL et al. Augmented Therapy Improves Outcome For Pediatric High Risk Acute Lymphocytic Leukemia: Results Of Children's Oncology Group Trial P9906. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57: 569-77
41. Sandlund JT, Harrison PL, Rivera G, Behm FG, Head D, Boyett J. Persistence of lymphoblasts in bone marrow on day 15 and days 22 to 25 of remission induction predicts a dismal treatment outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100:43-47
42. Lauten M, Mörücke A, Beler R, Zimmermann M, Stanella M, Meissner B, et al. Prediction of outcome by early, bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Hematológica* 2012;97:1048-56
43. Raanani P, Tel Hashomer/Tel Aviv AH and Mannheim. Minimal Residual Disease in Hematological Malignancies. *Acta Haematol* 2004; 112: 5-7
44. Bastida Vilá P, Palacio García C, Solsona Riera M, et al: Leucemia mínima residual: nuevo concepto de resmisión completa. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 390-95
45. Pui CH, Pei D, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng Ch, Bowman WP, Sandlund JT. Clinical Utility of Sequential Minimal Residual Disease Measurements in the Context of Risk-based Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: a Prospective Study. *Lancet Oncol*. 2015;16:465-474
46. Villamizar-Rivera N, Olaya N. Estudio de la clonalidad linfoide por medio de análisis de ordenamiento del receptor de Antígeno. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;536:56-65
47. Pui CH and Evans. Treatment of acute Lymphoblastic Leukemia. *N England J Med* 2006;354:166-78
48. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, and Jacob Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance Therapy of Childhood Acute

Lymphoblastic Leukemia: Clinical Facts and Fiction. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36:503–17

49. Pui CH, Mullighan CG, Williams WE, and Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?. *Blood*. 2012;120:1165-74.
50. Hargrave DR, Hann II, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S, et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol* 2001; 112: 293–9.
51. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Velásquez-Aviña M, Frenk S, Cárdenas-Cardós R, Leal-Leal C, et al. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role?. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; **25**:17–26.
52. Martín-Trejo JA, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leukemia & Lymphoma* 2016: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2016.1219904>
53. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *Br J Cancer* 2009; 100: 1026–31.
54. Advani S, Pai S, Venzon D, Adde M, Kurkure PK, Nair CN, et al. Acute lymphoblastic leukemia in India: an analysis of prognostic factors using a single treatment regimen. *Ann Oncol* 1999; **10**: 167–76
55. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and **improve** survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111:4477-89.
56. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2013;32:174-84.
57. Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, and Tim E. Long-term follow-up of the United Kingdom Medical Research Council protocols for childhood acute Lymphoblastic leukaemia, 1980–2001. *Leukemia*. 2010 February ; 24(2): 406–18

58. Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, Panzer-Grümayer R, van der Velden V, Fischer S, et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* (2008) 22, 771–782
59. Pui CH, Pei D, Raimondi SC, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, et al. Clinical Impact of Minimal Residual Disease in Children with Different Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Response-Adapted Therapy. *Leukemia*. 2017 February ; 31(2): 333–39
60. Vrooman LM, Blonquist TM, Harris MH, Stevenson KE, Place AE, Hunt SK, Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001. *The American Society of Hematology*. bloodadvances.2018016584.
61. Jiménez-Hernández E, Reyes-Jaimes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-Gonzalez MT, et al: Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *BioMed Research International* 2015: doi.10.1155/2015/576950
62. Jaime-Pérez JC, López-Razo O, García-Arellano G, Pinzón-Uresti, Jiménez-Castillo R, González-Llano O, Gómez-Almaguer D. Results of Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-middle Income Country: 10 Year Experience in Northeast Mexico. *Archives of Medical Research* 47; 2016.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

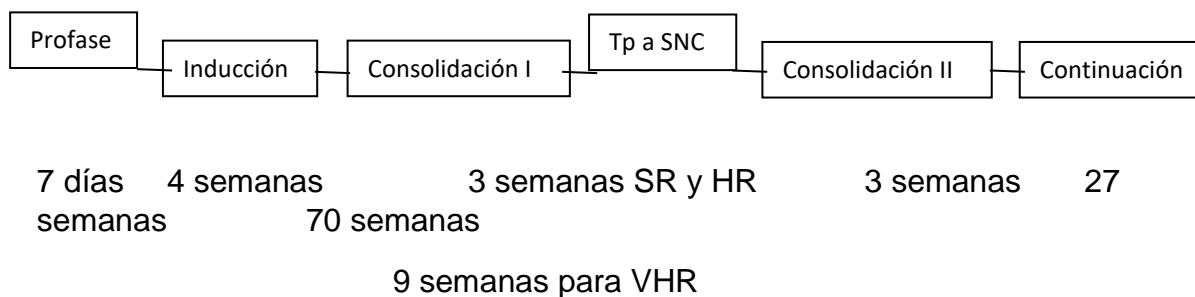
Evaluación de la Supervivencia de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda, con tratamiento adaptado a la respuesta temprana con enfermedad residual mínima comparado con un grupo histórico.

Año 2018												
	En e	Fe b	Ma r	A br	Ma y	Jun	Jul	Ag o	Sep	Oct	No v	Di c
Revisión de la bibliografía							XXX	XX X				
Elaboración de protocolo								XX X	XXX	XX X		
Registro de protocolo ante el CLIES											XX X	
Revisión de Protocolo por el CLIES												X X X
Año 2019												
	En e	Fe b	Ma r	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Revisión de Protocolo por el CLIES y Aceptación e iniciar captura de datos	XX X	XX X	XX X	XX X	XXX	XX	XXX	XX				
Análisis de Datos							XXX	XXX				
Revisión de la literatura								XXX				
Preparación del manuscrito de la tesis								XXX	XXX			
Preparación para publicación									XXX	XX X	XX X	XXX

## ANEXO 1: PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA

### PROTOCOLO DANA FARBER 11-001 PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS (CMR-2016)

#### ESQUEMA DE TRATAMIENTO GLOBAL



#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad de 1 año a 15.11 años
- Sin terapia previa, excepto  $\leq 1$  semana de esteroide o radiación a mediastino por urgencia

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad  $< 1$  año y  $> 16$  años
- LLA de células B maduras por la presencia de algunas de las siguientes características: Ig de superficie, morfología L3 de la FAB, t(8;14)(q24;q32), t(8;22) o t(2;8).
- Terapia previa
- Infección por VIH

## CLASIFICACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO

RIESGO ESTÁNDAR (AL DIAGNOSTICO EL RIESGO ESTANDAR ES PROVISIONAL SE COMPLETA AL TERMINO DE LA REMISION).

- Edad > 1 año y < 9.9 años
- Cuenta de leucocitos al diagnóstico < 25 000/mm<sup>3</sup>
- Punción lumbar en el día 0 con LCR en CNS-1
- Si la punción es traumática con 10 RBC/μl de LCR o con > 100 eritrocitos en el frotis y no se observan blastos
- Ausencia de afección de nervios craneales
- Inmunofenotipo B
- Ausencia de esanchamiento mediastinal
- Ausencia de infiltración testicular
- Hiperdiploidia >50 cromosomas y <60
- Índice de DNA >1.6
- t(12:21) o gen de fusión *ETV6-RUNX1 (TEL/AML 1)*
- Buena respuesta a la ventana de prednisona
- Medula osea del día 14 <5% de blastos
- MO del día 28 con criterios de Remisión completa
- Nivel de MDR < 0.001 al final de la IR.
- Pacientes con fenotipo B con nivel de MDR > 0.001 al final de la IR se reclasifica como de muy alto riesgo y su tratamiento comienza con la consolidación IB
- Los pacientes que al final de la IR no se les realiza MDR permanecen como de RS

DEBEN CUMPLIR CON TODOS LOS CRITERIOS

### DURANTE LA INDUCCIÓN

- CNS-1 en LCR del día 14 y 28
- Si son CNS-2 al día 14 o 28 pasan a alto riesgo;
- CNS-3 al día 14 pasa a alto riesgo,
- CNS-3 al día 28 se considera falla a la inducción.
- En caso de punción traumática se debe sesionar en el grupo

## **AL FINAL DE LA INDUCCIÓN**

- Ausencia de t(1:19), t(4:11), t(9:22) por citogenética o FISH en una muestra tomada al diagnóstico o los genes de fusión *E2APBX1*, *MLL/AF4*, *BCR/ABL* respectivos
- Sangre periférica sin linfoblastos y <5% de linfoblastos en una médula ósea normocelular con recuperación en sangre periférica (Hb ≥10gr/dl, neutrofilos totales ≥1000, plaquetas ≥100 000/μL sin transfusión).

## **RIESGO ALTO**

Edad ≥9.10 años

- Cuenta de leucocitos al diagnóstico ≥25 000/μL
- CNS-2 (<5WBC/μl de LCR con blastos) o CNS-3
- Si la punción es traumática con 10 RBC/μl de LCR o con > 100 eritrocitos en el frotis (o 10 eritrocitos por campox10 campos) y se observan blastos
- Afección de nervios craneales
- Inmunofenotipo T
- Ensanchamiento mediastinal
- Infiltración testicular
- Hipodiploidia <50 cromosomas
- índice de DNA<1.6
- t(1:19) o gen de fusión *E2APBX1*,
- Pobre respuesta a la ventana de prednisona
- Médula ósea del día 14 >5% de blastos
- En los pacientes con fenotipo T el nivel de MDR no se utiliza para cambiarlos de grupo de riesgo

BEBEN CUMPLIR CON UN SOLO CRITERIO

- **Durante la inducción o al final de la inducción. los pacientes que persistan con actividad leucémica en el día 28, 35 o 42 deben salir del protocolo.**

## **CRITERIOS PARA MUY ALTO RIESGO**

Cuenta de leucocitos >100x10<sup>9</sup>/L

t(4:11) o gen de fusión *MLL/AF4*



Hipodiploidía < a 44 cromosomas

Precusores B con MDR>0.001 al día 28 por PCR inicia el tratamiento con de muy alto riesgo con la consolidación 1B

**Un cuarto grupo Pro-T** (CD1-, CD8- expresión débil de CD5 y coexpresan marcador mielóide o SCF (ETP=pro-T temprana) con muy alto riesgo de falla temprana al tratamiento

DEBE CUMPLIR CON UN SOLO CRITERIOS

### **Situación especial: t(9:22) o BCR/ABL**

Serán removidos del estudio en el día 15, y entraran al protocolo COG (protocolo para LLA cromosoma Philadelphia positivo)

## **PARA TODOS LOS PACIENTES**

### **PROFASE DE PREDNISONA DIA 1-7**

Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>/día en una sola toma a las 7 AM.

Punción lumbar con MTX (ajustado a la edad)

Se evalúa el día 8: buena respuesta ≤1000 blastos en SP, mala >1000 Blastos en SP

## **TERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN PARA TODOS LOS PACIENTES**

### Punción lumbar inicial (día 0)

Se deben recolectar dos muestras de LCR para su análisis (citológico- citoquímico) y observación directa al microscopio (frotis teñido con Wright-Giemsa)

Previo al inicio de la profase de esteroide se deben tomar muestras de SP y MO para realizar MRD.

Se aplicará citarabina intratecal, dosis de acuerdo a edad:

- 1 a 1.9 años = 20 mg
- 2 a 2.9 años = 30 mg
- > 3 años = 40 mg

6.2.1 Pacientes con CNS-2 o CNS-3 deben recibir QT IT dos veces por semana hasta aclarar LCR y posteriormente dos dosis extras.

6.2.2 Los pacientes con parálisis de algún nervio craneal deben recibir Citarabina intratecal como se menciona arriba (6.2.1) hasta el día 14

### **TERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN**

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>DOSIS</b>
<b>Prednisona</b>	40 mg/m <sup>2</sup> /día (1.3 mg/kg, si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) VO en una sola toma antes de las 7am. O metilprednisolona (solumedrol) 32 mg/m <sup>2</sup> /día (1.1 mg/kg si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) IV dividido cada 8 hr del 0 al 28, posteriormente reducción en 7 días y suspender
<b>Vincristina</b>	1.5 mg/m <sup>2</sup> , dosis máxima 2 mg (0.05 mg/kg si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) IV en bolo cada semana por 4 dosis (días 0, 7, 14 y 21)
<b>Doxorrubicina</b> <b>Daunorrubicina</b>	o 30 mg/m <sup>2</sup> (1 mg/kg, si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) IV los días 0 y 1, administrar en 15 minutos si se cuenta con CVC
<b>Metotrexate</b>	4 gr/m <sup>2</sup> IV (o 130mgs/kg si SC < 0.6 m <sup>2</sup> ) en infusión continua de 1 hora con dilución de 12.5 a 25 mg/ml concomitante con las soluciones de base.
<b>L-asparaginasa</b>	25 000 U/m <sup>2</sup> (833 UI/kg, si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) IM por una dosis

<b>DOSIS DE QT INTRATECAL</b>			
<b>EDAD (años)</b>	<b>1 – 1.9</b>	<b>2 – 2.9</b>	<b>&gt; 3</b>
<b>MTX (mg)</b>	8	10	<b>12</b>
<b>ARA-C (mg)</b>	20	30	<b>40</b>
<b>HC (mg)</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>15</b>

- ✓ realizar AMO, biopsia de MO y QT IT en el día 28 si se reúnen los criterios de remisión en SP y para EMR para completar el grupo de riesgo

### **FALLA A LA INDUCCION:**

Si se identifican >1% de linfoblastos en la MO en los días 28, 35, o 42, se cataloga como falla a la inducción y sale del protocolo (verificado por citometría de flujo, FISH; inmunohistoquímica, u otro estudio) o evidencia de leucemia en cualquier otro sitio

### **MÉDULA OSEA INDETERMINADA:**

Si se identifican > 5% de blastos, pero su morfología de linfoblastos no es muy clara y son identificados en los días 28, 35 o 42, se debe caracterizar la MO por Citometría de Flujo, FISH, inmunohistoquímica u otro estudio,

Dar VCR 1.5 mg/m<sup>2</sup> semanal hasta que se alcance la RC.

### **BLASTOS EN SNC AL FINAL DE LA TERAPIA DE INDUCCIÓN:**

-Si existe SNC-3 en el día 28 o al final de la recuperación tardía (día 49) se considera falla a la inducción y sale del protocolo.

-Si existe SNC-2 al día 28 y cumple criterios de remisión en SP y MO, el paciente pasa al grupo de riesgo alto si previamente se encontraba en riesgo estándar (y se considera CNS-positivo para recibir 1800 cGy durante la fase de intensificación a SNC)

-Se deben realizar 2 punciones lumbares por semana con aplicación de QT IT (con MTX y Ara-C, de acuerdo a edad) hasta que el LCR sea negativo para blastos y entonces aplicar 2 dosis adicionales.

Se debe administrar QT sistémica de acuerdo al siguiente esquema:

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>DOSIS</b>
Vincristina	1.5 mg/m <sup>2</sup> , dosis máxima 2 mg (0.05 mg/kg si SC ≤ 0.6m <sup>2</sup> ) IV en bolo los días 28, 35 y 42
<b>Doxorrubicina</b> <b>Daunorrubicina</b>	○ 30 mg/m <sup>2</sup> (1 mg/kg si SC ≤ 0.6m <sup>2</sup> ) + Dexrazoxane 300 mg/m <sup>2</sup> (10 mg/kg si SC ≤ 0.06 m <sup>2</sup> ) IV en el día 28, administrar en 15 minutos si se cuenta con CVC, previo Dexrazoxane (cardioxane) 300mg/m <sup>2</sup> IV en 15 minutos.
<b>6-mercaptopurina</b>	50mg/m <sup>2</sup> VO por las noches (al menos una hora antes y dos horas después de alimentos lácteos) por 14 días consecutivos

- Si el LCR se aclara por el día 49 el paciente pasa a la siguiente fase de tratamiento (consolidación 1) cuando los criterios para esta fase son reunidos.
- Si el paciente persiste con blastos en LCR en el día 49 o infiltración leucémica en nervios craneales se cataloga como falla a la inducción y sale del protocolo

## 6.9 CONSOLIDACION FASE 1

6.9.1 Inicia cuando se ha documentado remisión completa en todos los sitios

MEDICAMENTO	DOSIS ESTANDAR	RIESGO	DOSIS ALTO RIESGO
<b>Vincristina</b>	2mg/m <sup>2</sup> (máximo 2 mg) IV en bolo día 1		Vincristina 2mg/m <sup>2</sup> (máximo 2 mg) IV en bolo día 1
<b>6-mercaptopurina</b>	50mg/m <sup>2</sup> /día VO por las noches por 14 días consecutivos (inicia día 1) (al menos una hora antes y dos horas después de alimentos lácteos) por 14 días consecutivos		50mg/m <sup>2</sup> /día VO por las noches por 14 días consecutivos (inicia día 1) (con el estómago vacío, al menos una hora antes y dos horas después de alimentos lácteos por 14 días consecutivos
<b>Daunorrubicina</b>			300mg/m <sup>2</sup> día 1, administrar en 15 minutos si se cuenta con CVC.
<b>Metotrexate intratecal</b>	Aplicar el día 1 previo al inicio de la infusión de MTX		Aplicar el día 1 previo al inicio de la infusión de MTX
<b>Altas dosis de MTX</b>	0.5gr/m <sup>2</sup> IV durante 30 minutos.		
<b>Acido folínico</b>	75mg/m <sup>2</sup> IV en bolo por 1 dosis (se aplica 36 horas después de haber iniciado la infusión de MTX		

## 6.11 **CONSOLIDACION 1: PARA PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO**

La terapia de consolidación para pacientes de muy alto riesgo consiste de 3 fases

- Consolidación 1A: VCR, 6MP, Dd, HDM, ITM
- Consolidación 1B: CFA, Dosis bajas de citarabina, 6mp, ITM
- Consolidación C: Dosis altas de citarabina, Etoposido, dexametasona y Asparaginasa.

### 6.11.3 **Consolidación para pacientes de muy alto riesgo**

MEDICAMENTO	DOSIS CONSOLIDACION 1ª	MEDICAMENTO	CONSOLIDACION 1B
Vincristina	2mg/m2 (máximo 2 mg) IV en bolo día 1	Ciclofosfamida	1000mg/m2 IV en una hora el día 1
6-mercaptopurina	50mg/m2/día VO por las noches por 14 días consecutivos (inicia día 1) (con el estómago vacío, al menos una hora antes y dos horas después de alimentos lácteos)	Citarabina	75mg/m2/día IV en bolo o Subcutáneo los días 2-5 y 9-12.
Doxorubicina o Daunorubicina	30 mg/m2 IV precedido de Dexrazoxane 300mg/m2 día 1, administrar en 15 minutos si se cuenta con CVC	6-mercaptopurina	50 mg/m2/día VO por las noches por 14 días consecutivos
Metotrexate intratecal	Aplicar el día 1 previo al inicio de la infusión de MTX (esta intratecal puede aplicarse hasta 72 horas previas a la infusión del MTX y	MTX intratecal	día 1 y dosis ajustada de acuerdo a la edad

	<p>puede ser la misma del día 28 o 35 o 42 o 49 de la remisión) la dosis debe ser ajustado a la edad</p>		
<p><b>dosis altas de MTX inicia la infusión al menos 8 horas pero no más de 24 horas seguido de la dosis de doxorubicina o daunorubicina</b></p>	<p>dosis altas de MTX inicia la infusión al menos 8 horas pero no más de 24 horas seguido de la dosis de doxorubicina o daunorubicina</p>		

### 6.10.7 CONSOLIDACION IC PARA PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO

La tercera fase de la consolidación 1 para pacientes de muy alto riesgo (consolidación IC) inicia aproximadamente 21 días después de iniciar la consolidación 1B, y solamente cuando no hay o casi está resuelto la mucositis y cuando las APC $\geq$ 750/ $\mu$ L plaquetas  $\geq$  75 000/ $\mu$ L, criterios para administrar la asparaginasa del día 8: BD $\leq$ 1.4mg/dl y amilasa normal,

Sangre periférica para MRD debería ser procesada previo al inicio del ciclo. (Ver sección 9.2)

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>DOSIS</b>
<b>Citarabina (ara-C)</b>	2 gr/m2/dosis IV para 3 horas cada 12 horas por un total de 4 dosis Día 1 y 2
<b>Etopósido</b>	100 mg/m2/dosis IV diariamente para una hora los días 3,4 y 5 (total 3 dosis)
<b>Dexametasona</b>	18mg/m2/dosis diario oral o IV dividido en 2 dosis del día 1 al 5 (total 10 dosis)
<b>Asparaginasa</b>	25 000/m2 IM día 8

## 6.12 TERAPIA A SNC

6.12.1 Inicia 21 días después de haber iniciado la Consolidación 1,

6.12.2 Criterios de inicio: APC $\geq$ 1000/ $\mu$ L plaquetas  $\geq$  100 000/ $\mu$ L, BD $\leq$ 1.4mg/dl, SGOT

<8 x normal, y cuando no hay o casi está resuelto la mucositis y checar amilasa

previo a la aplicación de Asparaginasa

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>DOSIS ESTANDAR</b>	<b>RIESGO</b>	<b>RIESGO ALTO Y MUY ALTO</b>
<b>Vincristina</b>	2 mg/m2 (máximo 2 mg) DU en bolo día 1		2 mg/m2 (máximo 2 mg) (o 0.05mg/Kg/día si la SC es <0.6m2) DU en bolo día 1
<b>DAUNORRUBICINA</b>			30mg/m2 IV (o 1mg/Kg/dosis si la SC es <0.6m2) para 30 minutos, y dexrazoxane 300mg/m2 IV (o 10mg/Kg/dosis si la SC es <0.6m2) día 1, administrar en 15 minutos previo a la Daunorubicina



<b>6-mercaptopurina</b>	50mg/m2/día oral por las noches por 14 días consecutivos inicia día 1	50mg/m2/día (o 1.7mg/Kg si la SC es <0.6m2) oral por las noches por 14 días consecutivos inicia día 1
<b>Dexametasona</b>	6mg/m2/día VO dividido en dos dosis por 5 días consecutivos inicia día 1	6mg/m2/día (o 0.75mg/Kg si la SC es <0.6m2) VO dividido en dos dosis por 5 días consecutivos inicia día 1
<b>Asparaginasa</b>	25 000 U IM día 1	25 000 U IM (o 833U/kg si la SC es <0.6m2) día 1 y continuar en la intensificación por 30 dosis (los pacientes de muy alto riesgo la Asparaginasa inicia en la consolidación 1C)

- Quimioterapia intratecal 2 veces por semana por 4 dosis (dosis ajustadas a la edad)

DOSIS DE QT INTRATECAL			
EDAD (años)	1 – 1.9	2 – 2.9	> 3
MTX (mg)	8	10	<b>12</b>
ARA-C (mg)	20	30	<b>40</b>
HC (mg)	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>15</b>

#### 6.13.4 RADIACION CRANEAL

Se administra solamente a:

- Pacientes de riesgo muy alto
- De alto riesgo con LLA-B con cualquiera de los siguientes criterios
  - a) CNS-3 al diagnóstico o al día 14 o cualquier día previo al día 28
  - b) CNS-2 al día 14 o al final de la inducción a la remisión
- LLA-T (todos los pacientes independientemente del estatus CNS)

**Dosis de radiación craneal:** 1200 cGy fraccionada a 150cGy diario por 8 días

**Nota:** debe ser conjuntamente posible con la terapia a SNC

Excepción: Dosis de 1800 cGy (fraccionada 180 cGy por 10 días) para los pacientes con las siguientes características

- CNS-3 al diagnóstico o al día 14
- CNS-2 al día 14 o al final de la Inducción a la remisión

TABLA 6.13 DOSIS DE RADIACION CRANEAL PARA PACIENTES DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	DOSIS DE RADIACION
<b>LLA-B de riesgo alto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS-1 al día 1, 14, y 32</li> <li>• CNS-2 al día 1 pero aclara al día 14</li> </ul>	Ninguna
<b>LLA-B o Linfoma Linfoblástico de células-T</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS-1 al día 1, 14 y 32</li> <li>• CNS-2 al día 1 pero aclara al día 14</li> </ul>	Ninguna
<b>LLA-T de alto riesgo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS-1 al día 1, 14 y 32</li> <li>• CNS-2 pero aclara al día 14</li> </ul>	1200 cGy
<b>LLA riesgo alto o Linfoma Linfoblástico cualquier fenotipo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS-2 en el día 14 o 28</li> <li>• CNS-3 día 1 o 14 o parálisis de algún nervio craneal al diagnóstico</li> </ul>	1800 cGy
<b>LLA-de muy alto riesgo o Linfoma Linfoblástico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS-1 al día 1, 14 y 28</li> <li>• CNS-2 al día 1 pero aclara al día 14</li> </ul>	1200 cGy
<b>LLA- de muy alto riesgo o Linfoma Linfoblástico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS-2 al día 14 o 32</li> <li>• CNS-3 al día 1 o 14</li> <li>• O parálisis de cualquier nervio craneal</li> </ul>	1800 cGy

CNS-1: sin blastos en el citospin independientemente de la cuenta de células en el LCR

CNS-2: <de 5 leucocitos en la cuenta del LCR con blastos en el citospin

CNS-3: 5 o más leucocitos en la cuenta del LCR con blastos en el citospin

PL-traumática: >10 eritrocitos en la cuenta de células del LCR (ver sección 5.16 para interpretación de PL traumática con blastos)

## TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN

MEDICAMENTO	DOSIS RIESGO ESTANDAR	RIESGO ALTO
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> /día (1.3 mg/kg, si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) VO por 5 días iniciando en la primera semana del ciclo	120 mg/m <sup>2</sup> /día (4 mg/kg, si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) VO por 5 días iniciando en la primera semana del ciclo
Vincristina	2 mg/m <sup>2</sup> , dosis maxima 2 mg (0.05 mg/kg si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) IV en bolo en la primera semana del ciclo	2 mg/m <sup>2</sup> , dosis máxima 2 mg (0.05 mg/kg si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) IV en bolo en la primera semana del ciclo
6-mercaptopurina	50 mg/m <sup>2</sup> /día (1.7 mg/kg si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) VO (a las 18 hrs por 14 días consecutivos iniciando en la primera semana de cada ciclo (sin leche o lácteos una hora antes y una hora después de la ingesta	50 mg/m <sup>2</sup> /día (1.7 mg/kg si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) VO 14 días consecutivos iniciando en la primera semana de cada ciclo a las 18 hrs (sin leche o lácteos 1 hora antes y una hora después de su ingesta)
Doxorrubicina o Daunorrubicina		30 mg/m <sup>2</sup> para pasar en 30 minutos (1 mg/kg si SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) + Dexrazoxane 300 mg/m <sup>2</sup> para pasar en 15 min previo a la Doxorrubicina o Daunorrubicina (10 mg/kg si SC ≤ 0.06 m <sup>2</sup> ) IV en el día 1 de la primera semana de cada ciclo hasta dosis total acumulada 300mg/m <sup>2</sup> sc
L-asparaginasa	25 000UI/m <sup>2</sup> (833 ui/kg, si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) IM semanal por 30 dosis	25 000 UI/m <sup>2</sup> (833 UI/kg, si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) IM semanal por 30 dosis
Metotrexate	30 mg/m <sup>2</sup> /día (1 mg/kg si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) IM o IV en bolo semanal <b>un día antes de la L-asparaginasa</b>	30 mg/m <sup>2</sup> /día (1 mg/kg si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) IM o IV en bolo semanal <b>un día antes de la L-asparaginasa.</b>

Repetir esta secuencia cada 3 semanas hasta pasar a la siguiente fase

Continuar terapia de mantenimiento cuando se hayan administrado 30 dosis de L-asparaginasa

**QUIMIOTERAPIA INTRATECAL: CADA 8 SEMANAS CON DOSIS DE ACUERDO A EDAD:**

**TERAPIA DE MANTENIMIENTO**

**Repetir el ciclo cada 3 semanas durante 2 años de remisión continua completa.**

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>DOSIS</b>
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> /día (1.3 mg/kg, si la SC ≤0.6 m <sup>2</sup> ) VO por 5 días iniciando en la primera semana del ciclo
Vincristina	2 mg/m <sup>2</sup> , dosis máxima 2 mg (0.05 mg/kg si la SC ≤0.6 m <sup>2</sup> ) IV en bolo en la primera semana del ciclo
6-Mercaptopurina	50 mg/m <sup>2</sup> /día (1.7 mg/kg si la SC ≤ 0.6 m <sup>2</sup> ) VO por 14 días consecutivos iniciando en la primera semana de cada ciclo a las 18 hrs (sin leche o lácteos 1 hora antes y una hora después de su ingesta)
Metotrexate	30 mg/m <sup>2</sup> /día (1 mg/kg si la SC ≤0.6 m <sup>2</sup> ) IM o IV en bolo semanal la dosis máxima para pacientes que hayan recibido radioterapia es de 40 mg/m <sup>2</sup> (1.3 mg/kg si la SC≤0.6 m <sup>2</sup> )

## ANEXO 2

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO LLA DANA-FARBER 11-01 (CMR 2016)

Nombre

NSS

Fecha de Diagnóstico

Edad en años al Dx

Sexo: F ( ) M ( )

Peso al Dx

Talla al Dx

Leucocitos Totales al Dx:

Clasificación Fab L-1( ) L-2 ( )

Fenotipo: Pro-B ( ) Pre-B ( ) CALLA ( ) ( ) Pro-T (Pre-T) Marcador T ( ) ( )

Cariotipo: Normal ( ) hiperdiploide ( ) hipodiploide ( ) haploide ( ) aneuploide ( )

Alt estructural: t(12:21) ( ) t(1:19) ( ) t:4:11 ( ) t(9;22) ( )  
Otra \_\_\_\_\_

Alt molecular: TEL/AML ( ) E2A/PBX1 ( ) AML/AF4 ( ) bcr/abl ( )  
Otra \_\_\_\_\_

Respuesta a la ventana de Prednisona: Buena ( ) Pobre ( )

Riesgo: estándar ( ) Alto ( ) Muy Alto ( )

Criterios para riesgo alto: <1año ( ) >10años ( ) Leucos>25 000( ) Infiltración testicular ( ) SNC ( ) mediastino ( ) fenotipo T ( ) cariotipo ( ) Falla a la PDN ( ) Rearreglos ( ) LNH previo ( )

Tx previo con Esteroide ( ) Falla a la IR ( ) marcador T ( ) infiltración parotídea ( ) más de uno ( ) otros \_\_\_\_\_

Médula ósea del día 28: Remisión completa ( ) Falla ( ) No valorable ( )

ERM al día 28: positiva >0.01% ( ) Negativa <0.01% ( )

ERM para Riesgo muy alto al término de las consolidaciones:post >0.01% ( )  
Negativa <0.01% ( )

Riesgo final con ERM: Estándar ( ) Alto ( ) muy Alto ( )

Evolución: Remisión completa continua ( ) Muerte temprana (antes de alcanzar remisión) ( )

Muerte en tratamiento (Sin recaída) ( ) Muerte durante la Reinducción ( ) Falla terapéutica ( ) Abandono de Tratamiento ( ) QT paliativa ( ) Vivo en Remisión subsecuente ( ) muerte con recaída ( ) Vivo en RCC y alta por edad ( ) Vivo postTCPH ( ) alta por edad y se desconoce ( ) Vivo en recaída ( ) Se desconoce ( )

Número Total de L-asparaginasas \_\_\_\_\_

Efectos Secundarios de Asparaginasas: Ninguna ( ) Alergia ( ) Pancreatitis ( ) Trombosis ( ) Hemorragia ( ) dolor en el sitio de aplicación ( ) otras \_\_\_\_\_

**Recaída:** Si ( ) No ( )      **Fecha de la recaída** \_\_\_\_\_

Causa de Recaída: Abandono de Tx ( ) Resistencia a la QT ( ) Falta de apego al Tx ( ) L-aspas <25 ( )

Primera Recaída: Muy temprana ( ) Temprana ( ) Tardía ( )

Sitio de la recaída: MO ( ) SNC ( ) MO+SNC ( ) Testicular ( ) MO+SNC+Test ( ) Otros ( )

Segunda recaída: Muy temprana ( ) Temprana ( ) Tardía ( )

Sitios de la recaída: MO ( ) SNC ( ) MO+SNC ( ) Testicular ( ) MO+SNC+Test ( ) Otros ( )

Edo Actual: Vivo ( ) Muerto ( ) fecha de ultimo deguimiento \_\_\_\_\_

Fecha de la Muerte y etapa del tratamiento \_\_\_\_\_

Causa de la muerte: Choque séptico ( ) Colon neutropénico ( ) Neumonía ( ) Hemorragia ( )

Alt metabólicas ( ) Actividad leucémica ( ) Sx de leucoestasis ( )  
Otras \_\_\_\_\_

Toxicidad: hematológica ( ) Renal ( ) Gastrointestinal ( ) SNC ( ) Cardíaca ( ) Pulmonar ( )

Gonadal ( ) Segunda neoplasia ( ) Pancreatitis ( ) Hepática ( ) Micosis profundas ( ) Varias ( )

Otras \_\_\_\_\_

Supervivencia libre de enfermedad en meses \_\_\_\_\_

Supervivencia global en meses \_\_\_\_\_

## ANEXO 3 CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION



### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio:

Evaluación de la Supervivencia de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda con tratamiento adaptado a la respuesta temprana con enfermedad residual mínima comparada con un grupo histórico

Lugar y fecha:

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

En el servicio donde se atiende su hijo, desde 1998, hemos venido utilizando un protocolo de quimioterapia similar al de una ciudad de Estados Unidos, alcanzando sobrevivientes de 63% debido al alto número de recaídas y muertes. A partir del 2016 se inició la determinación de un estudio denominado enfermedad residual mínima al final de la primera fase de su tratamiento, con lo que creemos que va mejorar la reclasificación de los grupos de riesgo y el tratamiento va estar mejor asignado con el nuevo grupo de riesgo, con esto creemos que va aumentar el número de sobrevivientes y su calidad de vida va mejorar. De igual forma de acuerdo a los resultados podremos hacer modificaciones al tratamiento, podremos compararlos con los de otros grupos nacionales e internacionales.

Es por eso que es importante Evaluar la Supervivencia de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda, con tratamiento adaptado a la respuesta temprana con enfermedad residual mínima

	comparado con un grupo histórico sin enfermedad residual.
Procedimientos:	Para valorar la respuesta que tuvo su hijo a las primeras quimioterapias que recibió, se toma una muestra de médula ósea como se le realizó al inicio para darle el diagnóstico de leucemia aguda. En la muestra de médula ósea que se tomará después de haber recibido la primera fase de quimioterapia, se realizarán estudios para saber si existen aún células leucémicas y así poder ajustar la intensidad de quimioterapia que indicaremos a su hijo.
Posibles riesgos y molestias:	La principal molestia que tendrá su hijo es dolor secundario al procedimiento realizado, para lo cual se le dará analgésico. Los posibles riesgos que pudiesen presentarse son infecciones, sangrados o lesiones de estructuras dentro de su cuerpo debido a que es un procedimiento que se realiza a ciegas.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El beneficio que obtenga al dejar que su hijo participe en este estudio es que de acuerdo al resultado que se obtenga ajustaremos la quimioterapia aumentando o disminuyendo su intensidad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados se los dará su médico tratante y forman parte del tratamiento integral para la Leucemia aguda.
Participación o retiro:	Para que su hijo participe, es necesario que esté de acuerdo y nos firme este consentimiento bajo información. Si usted decide que su hijo no participe solo tiene que solicitarlo y su hijo será retirado del estudio. Por supuesto su atención médica continuará sin cambio dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Privacidad y confidencialidad:	Es el compromiso de los investigadores el ocultar el nombre de su hijo, para impedir su identificación. Los resultados se mantendrán en secreto estricto y la confidencialidad sobre el historial de los sujetos que ingresen al estudio.



En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

M. en C. Elva Jiménez Hernández, Servicio de Hematología Pediátrica en el CMN "La Raza" Tel: 57245900 Ext: 23511 y 23512.

Colaborador:

Dr. Octavio Martínez Villegas, Servicio de Hematología Pediátrica en el CMN "La Raza" Tel: 57245900 Ext: 23511 y 23512.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:  
Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma