



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

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

**“FACTORES PRONÓSTICOS EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. 1991-2006”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE HEMATÓLOGA PEDIATRA**

**PRESENTA**

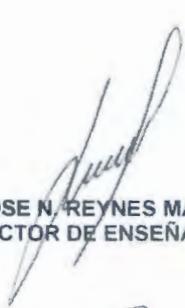
**DRA. IO DAIELA CASTILLO MARTÍNEZ  
RESIDENTE DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**TUTORES DE TESIS**

**DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA  
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO  
MAESTRO EN CIENCIAS DR. IGNACIO MORA**

**MÉXICO, D. F. FEBRERO DEL 2011**

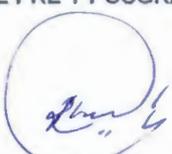
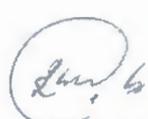




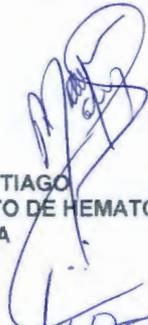
**DR. JOSE N. REYNES MANZUR**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



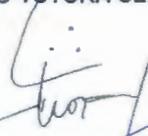
**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA**  
**TUTOR CLINICO**



**DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO**  
**MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA**  
**CO-TUTORA CLÍNICA**



**MAESTRO EN CIENCIAS DR. IGNACIO MORA**  
**TUTOR METODOLÓGICO**



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis papás y hermano que tanto apoyo me dieron durante todo este tiempo

A los doctores del servicio: Dr. Rogelio Paredes, Dra. Catalina Taboada, Dra. Norma López, Dra. Angélica Monsiváis, Dra. Lourdes González y Dra. Ángeles Del Campo

Al Dr. Mora por su apoyo en el análisis de resultados.

A mis compañeras y amigas: Keny, Gaby, Sofi y Evelyn, gracias por todos esos momentos compartidos

A los niños del INP, sin ellos nunca seremos nada

Al final y no menos importante, Memo, gracias por darme esta nueva oportunidad de vida

## INDICE

	Págs.
Resumen	5
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	18
Pregunta de investigación	18
Justificación	18
Hipótesis	19
Objetivos	19
Material y métodos	
Lugar de realización	20
Diseño de estudio	20
Población	20
Criterios de inclusión	20
Criterio de exclusión	20
Proceso de recolección de información	20
Tipo y definición de variables	21
Análisis estadístico	22
Consideraciones éticas	22
Resultados	23
Discusión	37
Conclusiones	40
Anexos	41
Bibliografía	44



## RESUMEN

### FACTORES PRONÓSTICOS EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. 1991-2006.

Tesista: **Io Daiela Castillo Martínez**. Hematología Pediátrica. Tutores: Dr. Rogelio Paredes Aguilera y Dra. Norma López Santiago. Asesor Metodológico: Dr. Ignacio Mora.

**ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO:** La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica. La sobrevida libre de enfermedad se estima en 60-70% a 5 años, sin embargo, el 10% de los niños no responden a la quimioterapia o fallecen y el 30-40% de los que respondieron, presentan recaída de la enfermedad y fallecen posteriormente. Esto ha hecho que se busquen indicadores pronósticos en niños con LAL y poderlos clasificar por riesgo<sup>4,5</sup>. Los pacientes de riesgo alto reciben un tratamiento más intensivo, y los de bajo riesgo una quimioterapia atenuada pero de la misma eficacia<sup>4</sup>. En estudios previos, los factores pronósticos más importantes son la cuenta de leucocitos y la edad al momento del diagnóstico, la citogenética y el inmunofenotipo, la infiltración extramedular, el índice de DNA, la respuesta a la inducción y la citorreducción temprana<sup>1</sup>. En México, existen menores porcentajes de remisión y supervivencia que en países desarrollados. Entre los factores a tomar en cuenta son: la búsqueda tardía de atención médica, la falta de seguimiento médico y apego a tratamiento, y las creencias culturales.

**JUSTIFICACION:** El Instituto Nacional de Pediatría es uno de los centros de referencia más importantes del país para el diagnóstico y tratamiento de la LAL. Aunque la sobrevida es alta, existe todavía un grupo de niños que no responden a quimioterapia o fallecen, y otros que presentan recaída de la enfermedad. Esto ha hecho necesario la identificación de factores pronósticos para que de acuerdo a ciertas características clínicas y biológicas de los pacientes se pueda establecer si el niño tendrá una evolución favorable o no, se pueda estimar un porcentaje y un tiempo de sobrevida, y determinar la probabilidad de recaída y muerte. De la misma forma escoger el tipo de tratamiento más adecuado para cada grupo con el objeto de que sea más efectivo y con menos efectos adversos.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** Los niños con LAL tienen una sobrevida libre de enfermedad del 70% aproximadamente a 5 años, sin embargo, un 10% de ellos no responde al tratamiento de forma inicial y un 30% presenta recaída de la misma o fallece. Por este motivo, se pretende determinar los indicadores clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico relacionados con una evolución favorable o desfavorable para poder así determinar un grupo de riesgo de recaída, muerte o falla así como un grupo de buen pronóstico que llega a cese de la enfermedad y poder escoger el esquema de tratamiento más adecuado para cada grupo de niños.

**OBJETIVOS:** **General:** Identificar los factores pronósticos al diagnóstico más importantes para la sobrevida en niños con LAL del Servicio de Hematología de 1991-2006. **Específicos:** 1. Identificar los factores pronósticos de mayor impacto. 2. Determinar el porcentaje de falla a tratamiento y recaída de la enfermedad así como los factores relacionados con las mismas. 3. Determinar el grado de asociación con la sobrevida de cada factor pronóstico.

**HIPOTESIS:** Los factores pronósticos más importantes para determinar la sobrevida en niños con leucemia aguda linfoblástica serán la edad menor de 1 año y más de 10 años, la cuenta de leucocitos más de 50mil/L, la falta de citorreducción temprana y la respuesta a la inducción.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** **Diseño del estudio:** Cohorte histórica. Revisión de expedientes. **Población:** Niños de 0-18 años con LAL de diagnóstico reciente realizado por el servicio de Hematología del INP durante los años 1991-2006. **Criterios de inclusión:** Niños de 0-18 años, con diagnóstico de primera vez de LAL realizado por el servicio de Hematología durante los años 1991-2006, que hayan seguido el protocolo de

quimioterapia establecido. **Criterios de exclusión:** Pacientes que hayan recibido tratamiento por otro médico ajeno al servicio de Hematología, los que abandonaron tratamiento y los que tengan expediente perdido o incompleto en donde no se documente la evolución de la enfermedad. **Variables:** edad, sexo, cuenta de leucocitos, clasificación morfológica, visceromegalias, infiltración extramedular, inmunofenotipo, cariotipo y citorreducción. Se realizaron curvas de supervivencia de acuerdo a cada factor. **Análisis Estadístico:** Se realizó un análisis bivariado y multivariado de las variables pronósticas, se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** El estudio se realizó de acuerdo a la Ley General de Salud y al Reglamento de la Ley General de Salud. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Investigación sin riesgo. Se respetó la confidencialidad de los pacientes cuyos expedientes se revisaron.

**RESULTADOS:** Se analizaron 613 expedientes, el 59% fueron del sexo masculino. La media de edad fue de  $76.9 \pm 49.4$  meses, 47% se consideraron de riesgo habitual (RH) y 53% de alto riesgo (AR). Los leucocitos, para los de RH fue de  $11,399 \pm 11,001$  leucos/dl con un rango de 950-47,900 leucos/dl. Para los de AR fue de  $77,980 \pm 124,344$  leucos/dl con un rango de 400-880,000 leucos/dl. El 67% de los de RH tuvo visceromegalias comparado con el 60% de AR. El 5% tuvo infiltración extramedular. De acuerdo a la clasificación FAB, los de RH fueron 94% L1, 5% L2, 0.5% L3 y 0.5% indeterminado. Los de AR el 87-5 fue L1, el 7% L2, 2% L3 y 4% indeterminado. De acuerdo al inmunofenotipo, el 98% de los de RH fue pre-B, de los de AR, el 83% fue pre-B, 11% células T, 2.5% B madura y 3.5% híbrida o nula. El CD10 se presentó en un 80%. Sólo se pudo determinar el cariotipo en 27%, por lo que no fue analizado. Respuesta a tratamiento. **Evento durante la inducción.** En los de RH el 2% tuvo falla a la inducción vs 6% de los de AR; el 91% de RH tuvo remisión vs el 84% de los de AR y el 7% de los de RH fallecieron durante la inducción vs 10% de los de AR. **Evento durante el tratamiento.** El 75% de los de RH llegaron al cese vs el 61% de los AR; el 20% de RH presentaron recaída de la enfermedad vs 33% de los AR y el 5% de los RH fallecieron en remisión vs el 6% de los de AR. LA supervivencia a 5 años para los de riesgo habitual fue del 73% y para los de riesgo alto del 62%.

**DISCUSIÓN:** En este estudio, se obtuvieron resultados similares a los reportados en la literatura en relación a los factores pronósticos de mayor importancia para la supervivencia en niños con leucemia aguda linfoblástica. Los más importantes fueron: la edad, la cuenta de leucocitos, la presencia de visceromegalias, el inmunofenotipo y la respuesta a la ventana. Lamentablemente, debido a la dificultad para determinar el cariotipo y a que es un estudio que depende de la técnica y de la calidad del material sólo se pudo realizar éste en 27% de los pacientes por lo cual no pudo ser evaluado.

**CONCLUSIONES:** La leucemia aguda linfoblástica es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica; con los tratamientos de quimioterapia nuevos y las terapias de soporte, se estima una supervivencia del 70-80% a 5 años. Sin embargo, existe todavía un porcentaje de niños que presentan falla al tratamiento o recaída de la enfermedad por lo que ha sido necesario identificar los factores pronósticos con mayor impacto en la supervivencia para que en un futuro se puedan dar tratamientos más intensivos en los niños que tienen un riesgo alto de recaer y quimioterapias atenuadas con menores efectos adversos en los niños que se estima su pronóstico sea más favorable de acuerdo a parámetros establecidos desde el diagnóstico de la enfermedad. En este estudio los factores pronósticos que tuvieron mayor impacto en la supervivencia fueron la edad menor de un año, la cuenta de leucocitos elevada, la presencia de visceromegalias, el inmunofenotipo y la respuesta a ventana. Queda todavía por evaluar otros factores que han tenido impacto en grupos cooperativos internacionales como la citogenética y la enfermedad mínima residual.

## **ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.**

La leucemia aguda linfoblástica es la consecuencia de una proliferación clonal incontrolada de células progenitoras linfoides inmaduras bloqueadas en un punto de su diferenciación. El acúmulo de linfoblastos en varios órganos produce organomegalia y la infiltración medular cambios en los valores hematológicos <sup>1,2</sup>.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica ya que representa aproximadamente 2/3 del total de los casos de leucemia, se presenta en todas las razas, es más frecuente en el sexo masculino y alcanza su incidencia mayor de presentación entre los 2 y 4 años <sup>3</sup>. Constituye cerca del 25% de todas las neoplasias malignas de 0-18 años y su incidencia varía de 3-5 casos por 100,000 niños <sup>1</sup>.

En las últimas décadas se han logrado avances tan notables en el tratamiento de las leucemias que la sobrevida libre de enfermedad se estima en 60-70% a 5 años y es probable que estos niños lleguen a curarse en los próximos años. Esta mejoría se debe a avances en el diagnóstico, desarrollo de tratamientos más efectivos y en el cuidado de soporte <sup>1,4</sup>.

A pesar de estos avances, el 10% de los niños no responden a la quimioterapia de inducción de primera línea, no entran en remisión o fallecen en inducción y el 30-40% de los que respondieron inicialmente presentan recaída de la enfermedad y fallecen posteriormente. Esto ha hecho que se busquen indicadores de valor pronóstico en niños con leucemia aguda linfoblástica <sup>4,5</sup>.

La determinación de un pronóstico consiste en estimar las probabilidades de los diversos modos de evolución de una enfermedad. El pronóstico por lo tanto, depende de la historia natural de la enfermedad y de su curso clínico. Es importante tener en cuenta la diferencia entre factores de riesgo y factores pronósticos. Los factores de riesgo son los que condicionan la probabilidad de presentar una enfermedad determinada. La identificación de estos factores es imprescindible para la prevención primaria. Los factores pronósticos por el contrario, son aquellos que predicen el curso clínico de un padecimiento una vez que la enfermedad está presente. La identificación de estos factores es de gran interés para la prevención secundaria y terciaria. Para la estimación del riesgo, el suceso final que se busca es la presencia de una enfermedad específica. Para la estimación del pronóstico la variable final como elemento de interés para estudio puede ser: la muerte, la recurrencia de un proceso, la invalidez, las complicaciones, etc <sup>6</sup>.

Los parámetros de interés pronóstico dependen de la enfermedad que se estudie pero los de uso más frecuente son: tasa de supervivencia a 5 años, tasa de letalidad, tasa de respuesta, tasa de remisiones y tasa de recurrencia. El estudio más indicado para determinar factores pronósticos son los de cohorte <sup>6</sup>. A pesar de esta diferencia en los conceptos, en la literatura se han empleado de forma indistinta el concepto de factores pronósticos y los factores de riesgo de recaída en cuando a leucemias agudas se refiere.

Durante muchos años se han realizado múltiples esfuerzos por clasificar a los pacientes con LAL en grupos de alto riesgo o bajo riesgo con respecto a fallas terapéuticas o recurrencia de la enfermedad usando dichos factores solos o en combinación y utilizando protocolos terapéuticos diferentes según los distintos grupos. Los pacientes de grupo de riesgo alto suelen recibir un tratamiento más intensivo, mientras que los pacientes de grupo bajo reciben una quimioterapia atenuada, de la misma eficacia, es decir, sin disminución del potencial curativo, pero con mínima toxicidad <sup>4</sup>.

La historia del desarrollo de tratamientos efectivos conlleva reconocer que un grupo de factores como la edad, sexo, raza, cifra de leucocitos, traslocaciones cromosómicas, etc, tienen relevancia en el diseño de tratamientos más efectivos y específicos. Por ejemplo, los niños con LAL de tipo B madura, cuyo pronóstico era muy pobre, actualmente tienen una tasa de curación del 80% con el uso de quimioterapia intensiva basado en el uso de metotrexate a dosis altas, ciclofosfamida, citarabina y tratamiento intratecal. De la misma forma, la mejoría en el tratamiento de las leucemias de células T se atribuye al uso intensivo de L-aspariginasa, doxorubicina y metotrexate <sup>1</sup>.

Los miembros del Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos recomiendan un sistema para la asignación de riesgo basado en la edad y en el número de leucocitos al diagnóstico. Se consideran de alto riesgo los que tienen menos de 1 año y más de 10 años y lo que tienen más de  $50 \times 10^9$ /L leucocitos. Esta clasificación no incluía factores moleculares ni citogenéticos <sup>1</sup>. Otro factor de laboratorio identificado desde un principio fue el valor de deshidrogenasa láctica<sup>7</sup> ya que se asoció a mayor cantidad de leucocitos, índice de DNA menor, menor número de plaquetas y a esplenomegalia.

La clasificación de riesgo del Hospital St. Jude, establecía como grupos de riesgo bajo aquellos niños con índice de DNA de 1.16 a 1.60, la edad entre 1-9 años y leucocitos menores de  $50 \times 10^9/L$ , la ausencia de la translocación t(9;22), del reordenamiento del gen MLL, la translocación t(1;19), las leucemias con fenotipo T, la infiltración a sistema nervioso central o infiltración testicular y no tener más de 5% de blastos en médula ósea en el día 15 de la inducción a la remisión <sup>8</sup>.

El grupo alemán BFM estableció unos criterios de riesgo para estratificar a sus pacientes. Estos criterios incluían la estimación de la carga tumoral leucémica al diagnóstico tomando en cuenta el número de blastos al diagnóstico y el grado de hepato y esplenomegalia; la respuesta a prednisona después de 8 días de monoterapia (la presencia de más de 1000 blastos/uL en sangre periférica se consideraba de mal pronóstico). Otros parámetros utilizados fueron el inmunofenotipo T, la translocación t(9;22) y la infiltración a sistema nervioso central <sup>9</sup>.

En un estudio realizado en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en 1991 se encontraron como factores predictivos significativos de buen pronóstico el sexo femenino y la desaparición de los blastos en sangre periférica. Además, se observó una tasa mayor de recidivas tardías en los pacientes con cuentas leucocitarias menores de  $50 \times 10^9/L$ . Todavía no está claro si este hallazgo obedece al tratamiento menos intensivo o al ritmo de crecimiento lento de las células leucémicas en este grupo de pacientes, ya que fenómenos similares se han observado en pacientes con LAL de riesgo habitual <sup>10</sup>.

Aunque se han desarrollado distintos sistemas de clasificación de riesgo para estratificar los pacientes en grupos diferentes, no existe un consenso unánime respecto a la importancia de todos los factores de riesgo. En casi todos los estudios, los más importantes han sido el recuento total de leucocitos y la edad al momento del diagnóstico y recientemente se han unido la citogenética y el inmunofenotipo <sup>1</sup>.

A principios del 2010, los principales grupos cooperativos a nivel mundial publicaron sus resultados de supervivencia libre de evento en pacientes con leucemia aguda linfoblástica, de acuerdo a los principales factores pronósticos. En las siguientes tablas se muestran los factores pronósticos de acuerdo a supervivencia libre de evento a 5 y 10 años, respectivamente según grupo cooperativo.

Tabla de sobrevida libre de evento a 5 años (%±DE) según grupo de estudio.

Factor pronóstico	ALL-BFM 95 <sup>11</sup>	Dana Farber 95-01 <sup>12</sup>	St.Jude 13B <sup>13</sup>	COG ALL <sup>14</sup>	DCOG ALL-9 <sup>15</sup>
<b>Sexo (p)</b>	p=0.120	p=0.383	p=0.21	p<0.0001	p=0.04
Masculino	79.0±1.2	79.9±2.5	78.4±3.4	69.5±0.8	78.0±1.8
Femenino	82.0±1.3	83.8±2.6	82.4±3.8	78.5±0.8	84.8±2.0
<b>Riesgo</b>	p<0.001	p=0.015	p=0.01	p<0.0001	p<0.0001
Habitual	87.4±0.9	85.7±2.1	87.5±3.1	79.2±0.6	86.9±1.6
Alto	68.1±2.1	74.9±4.0	75.8±4.5	61.3±1.1	70.3±3.1
<b>Edad</b>	p<0.001	p<0.0001	p=0.08	p<0.0001	p<0.0001
<1 año	38.5±8.6	41.7±13.5	70.0±13.6	-	-
1-9 años	83.9±0.9	84.8±1.9	83.8±2.9	76.9±0.6	85.0±1.4
10-15 años	69.2±2.2	74.5±4.6	73.6±5.1	59.8±1.4	65.5±3.7
>15 años	-	-	-	-	48.5±1.7
<b>Leucocitos</b>	p<0.001	p=0.011	p=0.004	p<0.0001	p<0.0001
<10X10 <sup>9</sup> /L	84.6±1.1	86.2±2.3	80.9±4.0	79.4±0.7	85.8±1.7
10-49X10 <sup>9</sup> /L	83.1±1.4	80.8±3.2	84.3±4.6	70.7±1.1	80.0±2.7
50-99X10 <sup>9</sup> /L	74.0±3.3	78.9±6.3	74.8±8.6	65.2±2.0	79.9±4.4
>100X10 <sup>9</sup> /L	57.9±3.2	66.0±6.5	57.5±8.4	49.7±2.4	61.8±4.8
<b>Linaje</b>	p=0.008	p=0.755	p=0.03		p=0.006
Células B	81.0±0.9	81.3±1.9	80.3±3.0	73.2±2.1	81.5±1.5
Células T	75.3±2.6	84.6±5.0	64.7±7.8	71.5±3.5	72.2±4.7
<b>Infiltración</b>	p<0.001	p=0.147	p=0.96	p<0.0001	p=0.01
SNC no	81.9±0.9	81.6±1.8	77.1±3.7	73.9±0.6	81.7±1.4
SNC sí	57.8±6.2	75.0±12.5	71.4±15.6	56.5±4.2	66.7±10.3
<b>Índice de DNA</b>	p<0.001	p=0.008	p=0.01	p<0.0001	p<0.0001
1.16-1.60	89.4±1.8	89.1±4.2	91.3±4.1	83.5±1.0	91.5±2.2
Otro	77.5±1.2	76.9±2.6	77.5±3.0	69.5±0.7	78.4±1.7
<b>t(9;22)</b>	p<0.001	p=0.019	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
Presente	27.9±6.8	0.0±0.0	28.6±13.9	24.9±3.9	28.6±12.1
Ausente	81.2±0.9	81.8±1.8	81.6±2.5	74.7±0.6	81.5±1.4
<b>t(1;19)</b>	-	-	p=0.80	p=0.89	p=0.60
Presente	-	-	80.0±11.9	74.5±2.8	85.0±8.0
Ausente	-	-	80.1±2.6	73.4±0.6	80.5±1.4
<b>TEL-AML1</b>	p<0.001	p=0.098	-	p<0.0001	p<0.0001
Presente	91.7±1.8	88.2±3.7	-	86.2±1.1	94.3±2.0
Ausente	75.6±1.4	80.1±2.7	-	70.2±0.7	78.1±1.6
<b>MLL</b>	p<0.001	-	P=0.002	p<0.0001	p=0.39
Presente	42.3±9.7	-	42.9±16.2	47.8±6.1	88.2±7.8
Ausente	78.1±1.2	-	81.2±2.5	73.8±0.6	80.5±1.4
<b>Respuesta a Prednisona</b>	p<0.001	-	-	-	-
Buena	82.7±0.9	-	-	-	-
Mala	57.5±3.6	-	-	-	-

Tabla de sobrevida libre de evento a 10 años (%±DE) según grupo de estudio.

Factor pronóstico	ALL-BFM 95 <sup>11</sup>	Dana Farber 95-01 <sup>12</sup>	St.Jude 13B <sup>13</sup>	COG ALL <sup>14</sup>	DCOG ALL-9 <sup>15</sup>
<b>Sexo (p)</b>	p=0.120	p=0.383	p=0.21	p<0.0001	p=0.04
Masculino	77.2±1.2	77.5±2.5	74.8±3.9	65.2±1.2	73.6±2.6
Femenino	80.0±1.3	80.9±2.9	81.4±4.1	75.6±1.2	80.5±2.6
<b>Riesgo</b>	p<0.001	p=0.015	p=0.01	p<0.0001	p<0.0001
Habitual	85.6±1.0	82.8±2.4	85.7±3.5	75.9±0.9	82.0±2.4
Alto	65.2±2.3	71.6±5.0	73.6±5.0	56.6±1.7	68.3±3.3
<b>Edad</b>	p<0.001	p<0.0001	p=0.08	p<0.0001	p<0.0001
<1 año	38.5±8.6	41.7±13.5	70.0±13.6	-	-

1-9 años	82.5±0.9	81.5±1.9	81.2±3.3	73.5±0.9	80.9±2.0
10-15 años	63.3±3.0	74.5±4.6	70.9±5.6	54.7±2.2	59.6±4.5
>15 años	-	-	-	-	-
<b>Leucocitos</b>	p<0.001	p=0.011	p=0.004	p<0.0001	p<0.0001
<10X10 <sup>9</sup> /L	82.4±1.2	83.2±2.6	80.9±4.0	75.7±1.0	80.9±2.5
10-49X10 <sup>9</sup> /L	80.6±1.6	80.0±3.3	84.3±4.6	67.2±1.6	74.8±4.0
50-99X10 <sup>9</sup> /L	74.0±3.3	70.1±10.0	74.8±8.6	60.7±3.0	79.9±4.4
>100X10 <sup>9</sup> /L	57.5±3.2	66.0±6.5	57.5±8.4	46.2±3.7	58.5±5.0
<b>Linaje</b>	p=0.008	p=0.755	p=0.03	-	-
Células B	79.0±1.0	78.4±2.2	80.3±3.0	73.2±2.1	77.5±2.0
Células T	73.9±2.7	84.6±5.0	64.7±7.8	71.5±3.5	-
<b>Infiltración</b>	p<0.001	p=0.147	p=0.96	p<0.0001	p=0.01
SNC no	79.8±0.9	65.7±9.0	77.1±3.7	70.3±0.8	77.5±2.0
SNC sí	57.7±6.2	75.0±12.5	71.4±15.6	52.2±6.0	55.6±13.3
<b>Índice de DNA</b>	p<0.001	p=0.008	p=0.01	p<0.0001	p<0.0001
1.16-1.60	86.4±2.1	89.1±4.2	91.3±4.3	80.7±1.5	91.5±2.2
Otro	75.4±1.3	74.2±2.7	74.4±3.3	65.7±1.1	72.5±2.4
<b>t(9;22)</b>	p<0.001	p=0.019	p<0.0001	p<0.0001	-
Presente	24.8±6.7	0.0±0.0	28.6±13.9	19.4±4.7	-
Ausente	79.3±1.0	79.2±2.1	79.0±2.8	71.0±0.9	77.0±1.9
<b>t(1;19)</b>	-	-	p=0.80	p=0.89	p=0.60
Presente	-	-	80.0±14.6	71.4±4.6	85.0±8.0
Ausente	-	-	77.5±2.9	69.7±0.9	76.0±1.9
<b>TEL-AML1</b>	p<0.001	p=0.098	-	p<0.0001	p<0.0001
Presente	89.4±2.2	88.2±3.7	-	80.7±8.6	92.3±2.9
Ausente	74.5±1.5	77.0±3.4	-	68.8±5.7	73.6±2.1
<b>MLL</b>	p<0.001	-	p=0.002	p<0.0001	p=0.39
Presente	42.3±9.7	-	42.9±16.2	46.2±11.3	88.2±7.8
Ausente	76.3±1.3	-	78.6±2.8	70.1±0.8	76.0±1.9
<b>Respuesta a Prednisona</b>	p<0.001	-	-	-	-
Buena	80.8±0.9	-	-	-	-
Mala	55.1±3.7	-	-	-	-

Si bien la clasificación en grupos de riesgo es importante para el pronóstico, también deben tomarse en cuenta otros factores. En nuestro país, se han informado menores porcentajes de remisión y menor supervivencia que en países desarrollados. Entre los factores a tomar en cuenta son: la búsqueda tardía de atención médica, la falta de seguimiento médico y apego a tratamiento, y las creencias culturales.

La edad constituye uno de los parámetros pronósticos que fue identificado de forma más temprana. Actualmente se considera que los niños menores de 1 año y mayores de 10 años son de alto riesgo. El factor edad desempeña un papel asociado a alteraciones citogenéticas o moleculares desfavorables. Por ejemplo, en el caso de los adolescentes, éstos tienen un peor pronóstico porque se asocian a otras alteraciones citogenéticas desfavorables como el cromosoma Philadelphia<sup>2</sup>, tienen menor prevalencia del gen de fusión de buen pronóstico TEL-AML1 y se asocian más a inmunofenotipo T y cuentas mayores de leucocitos<sup>16</sup>.

La importancia del género se ha documentado desde hace varios años. En la mayoría de los estudios realizados, los varones han tenido peor pronóstico que las mujeres, a pesar de recibir el mismo tratamiento. Sin embargo, esta diferencia de sexo no ha sido lo suficientemente importante como para incluirla en los grupos de riesgo y/o en los diferentes esquemas de tratamiento <sup>17</sup>. Los testículos constituyen un "santuario" con alto potencial de tener infiltración por la enfermedad por lo que se ha considerado al sexo masculino como un factor desfavorable. Dentro de este mismo contexto, el niño con LAL e infiltración testicular se relaciona más frecuentemente con estirpe T, visceromegalias, masa mediastinal y alta cuenta de leucocitos al diagnóstico <sup>17, 18</sup>. Sin embargo, en varios estudios la diferencia de sexo en cuanto a factor pronóstico no ha demostrado tener diferencias significativas ni respuesta diferente al tratamiento.

En cuanto a la raza, se han realizado varios estudios de acuerdo al grupo étnico de las poblaciones y se han encontrado algunas contradicciones. En el estudio realizado por el grupo de St. Jude <sup>19</sup>, concluyeron que la sobrevida en niños de raza negra era comparable con los niños de raza blanca, debido a que a los primeros se les administró un esquema más intensivo de quimioterapia. Por su parte, el grupo de Bathia y Pollock <sup>20,21</sup>, reportaron que los niños de raza negra e hispánicos tenían peor pronóstico que los de raza blanca y éstos peor que los asiáticos. Estudios poblacionales hacen falta para demostrar el papel de la raza/etnia en los niños con LAL en cuanto a pronóstico y respuesta a tratamiento <sup>22</sup>.

En 1976, se formuló la clasificación morfológica por el grupo francés-americano-británico (FAB), basada en la morfología de luz y complementada con varias pruebas citoquímicas <sup>23</sup>. Esta clasificación distingue tres grupos de leucemias agudas linfoblásticas: L1, L2 y L3 definidas de acuerdo a patrones morfológicos específicos como el tamaño nuclear, la presencia de nucléolos, la cantidad de citoplasma y el grado de basofilia citoplasmática. El subtipo L1 es el que se observa en más del 80% de las LAL y de forma general, no ha diferencia en el pronóstico entre L1 y L2 pero sí se ha considerado que la clasificación de L3 asociada a fenotipo de células B madura tienen una sobrevida menor <sup>1</sup>.

El conteo de leucocitos totales por arriba de  $50 \times 10^9/L$  se considera un factor desfavorable. De acuerdo con informes de grandes series, 20% de los niños con LAL presentará esta cifra de leucocitos <sup>24</sup>. Una cifra de más de  $100 \times 10^9/L$  se asocia con leucostasis, lo cual favorece alteraciones

vasooclusivas en la circulación del sistema nervioso central, pulmonar, mesentérica, cardíaca y renal ensombreciendo aún más el pronóstico. Dentro del grupo que presenta cifras de leucocitos de más de  $50 \times 10^9/L$ , el inmunofenotipo más común es el T. Las cifras de leucocitos están en relación con la gran actividad proliferativa de este tipo de leucemias y con la hipótesis de Goldie y Coldman <sup>2</sup>. Estos autores desarrollaron un modelo matemático que mostró la posibilidad de que la clona maligna resistente aumentara en relación al incremento de las células malignas circulantes. Consecuentemente, en pacientes con LAL que tengan cuentas altas de blastos circulantes, hepato y/o esplenomegalia con adenopatías, reflejará una mayor población leucémica y por ende mayor número de células resistentes. Se sabe que la duración de la remisión completa y la supervivencia tienen relación inversa con la cuenta de leucocitos <sup>4</sup>.

El análisis citogenético ha permitido conocer las afecciones cromosómicas presentes en las leucemias, y a partir de éstas se han identificado los genes que participan en esta enfermedad. Cada tipo de leucemia ha sido caracterizado desde el punto de vista citogenético y se ha encontrado que las afecciones cromosómicas observadas no sólo son importantes en la identificación de los genes involucrados de la enfermedad, si no también se han asociado al diagnóstico e influyen en el pronóstico y asesoramiento terapéutico <sup>1</sup>.

En leucemia aguda linfoblástica se han descrito por medio de citogenética convencional tanto afecciones numéricas como estructurales. Con base en las anomalías identificadas y en el número de cromosomas que presentan las poblaciones celulares esta enfermedad se puede clasificar en 5 grupos <sup>25</sup>:

1. Hiperdiploide bajo con 47-50 cromosomas. Se encuentra en 10-15% de los casos; se presenta en LAL de células B o de células T. Esta aneuploidia se relaciona con un pronóstico intermedio o bueno, lo cual depende de la presencia de afecciones estructurales específicas.

2. Hiperdiploide alto con 51-68 cromosomas. Presente en 20-30% de los pacientes; se asocia a inmunofenotipo precursor de células B temprano y a conteo de leucocitos menores de  $10 \times 10^9/L$ . Esta alteración se relaciona con buen pronóstico; algunos autores afirman que es aún mejor si se presentan las trisomías 4, 10 ó 17. Hay una categoría constituida por individuos con hiperdiploidia de 51-55 cromosomas que presentan  $i(17q)$  o  $t(9;22)$  en los cuales el pronóstico es adverso.

3.Pseudodiploide. Consiste en 46 cromosomas con afecciones numéricas o estructurales. Esta categoría es la que se presenta con mayor frecuencia; se encuentra en 40-50% de las leucemias agudas linfoblásticas. El pronóstico es variable, ya que en este grupo se incluyen afecciones relacionadas con mal pronóstico como la t(9;22), en contraste con la t(12;21), que se vincula con larga supervivencia libre de enfermedad y reacción favorable al tratamiento.

4.Diploide. Consiste en 46 cromosomas normales. Se observa en un intervalo amplio, que comprende 10-30% de los casos. Esto se debe a que la detección de anomalías depende mucho de la técnica empleada, de la calidad del material que se analice y de otras herramientas de apoyo. El pronóstico de este grupo se considera intermedio, debido a que pueden encontrarse pacientes con rearreglos estructurales crípticos.

5.Hipodiploide y cercano a haploide. Estos cariotipos se encuentran en 7-8% de los casos. En la mayoría de ellos, el número modal es de 45 cromosomas, ya sea por la pérdida de un cromosoma completo o como consecuencia de una alteración estructural que produzca desequilibrio del material cromosómico. Los cariotipos cercanos al haploide se presentan en menos del 1%. En general, estas anomalías cromosómicas se asocian a mal pronóstico<sup>25,26</sup>.

En el siguiente cuadro, se describen las anomalías estructurales primarias de mayor relevancia en leucemia aguda linfoblástica.

**Cuadro. Frecuencia de las translocaciones con pronóstico adverso en pacientes pediátricos con leucemias agudas linfoblásticas<sup>27</sup>.**

Alteración cromosómica	Genes alterados	Frecuencia (%)	Inmunofenotipo
t(1;19)	E2A-PBX1	5	Pre-B
t(9;22)	BCR-ABL	4	Pre-B
Rearreglos 11q23	MLL	6	Pre-B
t(17;19)	E2A-HLF	1	Pre-B
t(8;14), t(2;8), t(8;22)	MYC	4	Pre-B
Rearreglos en 7q35	TCRb	4	Cel. T
Rearreglos en 14q11	TCRad	3	Cel. T

En algunos estudios, se ha estimado que el 60% de los pacientes, presenta al menos alguna alteración cromosómica<sup>28</sup>. Desde 1980, se encontró que el cariotipo era un factor pronóstico independiente para la primera remisión y para la supervivencia global. De forma general, los niños que tienen un pronóstico más pobre tienen las translocaciones t(4;11), t(8;14) y t(9;22) y se consideran candidatos a trasplante en primera remisión<sup>29,30</sup>.

La presencia de la traslocación t(9;22)(q34;q11) conocida comúnmente como el cromosoma Philadelphia, se presenta en aproximadamente 3-5% de los niños con LAL y se considera un factor de mal pronóstico por el alto riesgo de falla a tratamiento <sup>31</sup>. Además, estos pacientes tienen mayor edad, incremento de la cifra de leucocitos y con frecuencia presentan infiltración al sistema nervioso central, por lo cual cursan con mal pronóstico. El tratamiento que se sugiere es el trasplante de médula ósea, después de alcanzar la remisión <sup>25</sup>.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con LAL y el 70% de los lactantes tiene reordenamientos en la región 11q23, principalmente una t(4;11)(q21;q23). El producto de esta translocación es la creación del gen MLL-AF4, que va asociado a la presencia de hiperleucocitosis y conlleva un mal pronóstico <sup>32</sup>. Como resultado del reordenamiento en el gen MLL, el 65% de los lactantes tiene un pronóstico muy pobre con quimioterapia convencional (menos del 10% de sobrevida).

Adicionalmente, la determinación del contenido de ADN en las células leucémicas por citometría de flujo es de gran importancia porque define a un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico: aquellos con índice de ADN entre 1.16 y 1.60, el cual corresponde al cariotipo hiperdiploide con más de 50 cromosomas, el cual tiene un pronóstico favorable en base a la respuesta a tratamiento <sup>1</sup>. Además, se ha visto que este grupo de niños aunado a un número de leucocitos de menos de  $25 \times 10^9/L$  tiene una menor probabilidad de recaída con los esquemas habituales y pudieran tratarse todavía con quimioterapia menos tóxica en un futuro <sup>33,34</sup>.

La clasificación inmunológica introducida por primera vez en la década de 1970 se fundamenta en la reactividad de los linfoblastos a un grupo de anticuerpos monoclonales <sup>35</sup>. Esta clasificación está basada en el hecho de que los linfoblastos pueden expresar en la superficie celular antígenos presentes en los progenitores linfoides normales. Por inmunofenotipo, la LAL se puede clasificar en origen linfocitario B o T. A su vez, la LAL de origen B se puede subclasificar en los grupos pre-B temprana, pre-B común, pre-B transicional y B madura, según los grados de maduración y desarrollo de los linfocitos B normales. Se ha reportado que el pronóstico empeora según se avance el grado de maduración de los linfocitos de tipo B <sup>36</sup>.

Aproximadamente, el 80% de las LAL son de estirpe celular B. La mayor parte expresan marcadores antigénicos de células B correspondientes a diferentes estados de diferenciación

celular, tales como el CALLA (CD10), CD19, y el CD20. La presencia de inmunoglobulinas de superficie distingue a las leucemias de estirpe B madura <sup>1</sup>.

Para la LAL de origen T, se distinguen tres grupos basados en la diferenciación normal de los timocitos: T inmaduro, T intermedio y T maduro. Estas clasificaciones son de gran utilidad porque permiten diseñar tratamientos específicos para distintos grupos de pacientes. La expresión de CD34 y CD10 tienen valor pronóstico. Existe un bajo porcentaje (<10%) de niños que presenta tanto marcadores linfoides B como T en la misma célula, por lo que se han llamado bifenotípicas. Sin embargo, no existen criterios uniformes y específicos para su definición <sup>1</sup>.

De manera general, el 60-70% de los pacientes con LAL alcanzan la remisión completa. En la variedad común (CD10 positivo) la remisión se obtiene en el 90%. Las leucemias de células T cursan con mal pronóstico debido a su presentación con cargas tumorales altas, masa mediastinal e infiltración del sistema nervioso central <sup>4</sup>.

La respuesta al tratamiento puede documentarse de varias maneras: clínica, infiltración medular y extramedular (aspirado de médula ósea y punción lumbar) y por laboratorio como la presencia o ausencia de blastos en frotis de sangre periférica <sup>37</sup>. La respuesta temprana al tratamiento es uno de los indicadores pronósticos más útiles en los niños con LAL. Esta respuesta depende de numerosas variables, entre ellas algunos factores clínico-biológicos, dosis de quimioterapia y la capacidad de los pacientes para metabolizar las drogas antileucémicas <sup>38</sup>. El grupo BFM clasifica a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la respuesta temprana a prednisona: los de buena respuesta y los de pobre respuesta a esteroide <sup>38</sup>.

La citorreducción temprana o buena respuesta a prednisona "in vivo" se define como la presencia de menos de 1000 blastos/ $\mu$ L en frotis de sangre periférica después de 7 días con prednisona a 60mg/m<sup>2</sup> <sup>31</sup>. La pobre respuesta a esteroide (>1000blastos/ $\mu$ L) se considera un factor de mal pronóstico por disminución en la supervivencia global y libre de evento, debido a mayor porcentaje de falla a tratamiento y aumento en el número de recaídas (RR 5.2; IC 2.1-13.1,  $p<0.001$ ) <sup>31,37</sup>. Este grupo de pacientes pudieran ser candidatos a quimioterapia más intensiva como intensificación temprana o trasplante de células hematopoyéticas en primera remisión <sup>39</sup>. Por otra parte, los niños que presentan una rápida respuesta a los esteroides (aproximadamente

30%) tienen muy buen pronóstico y podrían ser candidatos a tratamientos menos agresivos con igual potencial curativo<sup>38</sup>.

La remisión completa se define como la ausencia de enfermedad clínica leucémica, blastos no detectables en sangre periférica, la presencia de menos de 5% de blastos en médula ósea con celularidad normal y un líquido cerebroespinal normal<sup>31</sup> al término de la inducción a la remisión (4-6 semanas de quimioterapia de combinación). La quimioterapia de inducción a la remisión generalmente consiste en una combinación de 3 ó 4 drogas (vincristina, prednisona, L-asparaginasa con o sin antraciclinas) basada en una clasificación de riesgo al diagnóstico de la enfermedad. Con este esquema aproximadamente 95% de los niños consiguen la remisión. La falla al tratamiento de inducción constituye un factor de muy mal pronóstico ya que estos niños presentan alto riesgo de recaída y pobre supervivencia (aproximadamente 30±6% a 5 años con esquemas de rescate<sup>48</sup>). Los factores más implicados en falla a la inducción han sido: cuenta alta de leucocitos, masa mediastinal, leucemia de células T, la presencia de la t(9;22) y la pobre respuesta a esteroides<sup>40</sup>. Por lo tanto, podemos concluir que la respuesta biológica de la clona leucémica a la quimioterapia es claramente un factor importante para lograr y mantener la remisión completa de la enfermedad y eventualmente su cura<sup>41,42</sup>.

Los estudios de enfermedad mínima residual (EMR) están convirtiéndose en parte integral del manejo actual de los pacientes con leucemia. La determinación de la carga residual de células leucémicas en situación de remisión clínica puede permitir la selección de estrategias terapéuticas adecuadas y posiblemente mejorar la supervivencia a largo plazo<sup>43,44</sup>. La respuesta temprana al tratamiento basada en la desaparición de blastos leucémicos en la médula ósea (día 15 y día 28 de la inducción) se ha identificado como un factor pronóstico independiente en niños con LAL y se está usando en varios grupos como criterio de estratificación para asignar el mejor tratamiento de acuerdo al grupo de riesgo<sup>45,5</sup>. La EMR detectable, se ha asociado también a un mayor porcentaje de recaídas como factor independiente<sup>46</sup>.

El monitoreo de la EMR se puede realizar a través de citometría de flujo o de reacción en cadena de la polimerasa<sup>47</sup>, siendo éstas técnicas más sensibles para poder detectar los blastos residuales; sin embargo, estas técnicas son caras y requieren de personal capacitado por lo que es inaccesible a todos los centros y en especial en países en vías de desarrollo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los niños que tienen Leucemia linfoblástica aguda tienen una sobrevida libre de enfermedad del 70% aproximadamente a 5 años, sin embargo, un 10% de ellos no responde al tratamiento de forma inicial y un 30% presenta recaída de la misma o fallece. Por este motivo, en los niños con leucemia linfoblástica aguda se pretende determinar los indicadores clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico relacionados con una evolución favorable o desfavorable para poder así determinar un grupo de riesgo de recaída, muerte o falla así como un grupo de buen pronóstico que llega a cese de la enfermedad y determinar el esquema de tratamiento más adecuado para cada grupo de niños.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son los factores pronósticos más importantes para la supervivencia en niños con Leucemia aguda linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 1991-2006?

## **JUSTIFICACION**

La leucemia aguda linfoblástica es el tipo de cáncer más común en la edad pediátrica y el Instituto Nacional de Pediatría uno de los centros de referencia más importantes del país para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

En las últimas décadas, se han logrado avances tan notables en el tratamiento de las leucemias que la sobrevida libre de enfermedad se estima en 60-70% a 5 años y es probable que estos niños lleguen a curarse en los próximos años. Sin embargo, a pesar de estos avances, el 10% de los niños no responden a la quimioterapia de inducción de primera línea, no entran en remisión o fallecen en inducción y el 30% de los que respondieron inicialmente, presentan recaída de la enfermedad y fallecen posteriormente.

Esto ha hecho necesario la identificación de factores pronósticos al momento del diagnóstico de la enfermedad para que de acuerdo a ciertas características clínicas y biológicas de los pacientes se

pueda establecer si el niño tendrá una evolución favorable o desfavorable, se pueda estimar un porcentaje y un tiempo de sobrevida, así como determinar cuál es la probabilidad de recaída y muerte por la enfermedad y al mismo tiempo determinar el tipo de tratamiento más adecuado para cada grupo de paciente con el objeto de que sea más efectivo y con menos efectos adversos

## **HIPOTESIS**

Los factores pronósticos biológicos más importantes para determinar la sobrevida en niños con leucemia aguda linfoblástica serán la edad menor de 1 año y más de 10 años y el sexo masculino.

Los factores pronósticos de mayor relevancia serán los que indiquen carga tumoral elevada: más de 100, 000 leucos/L, visceromegalias e infiltración extramedular

Los factores pronósticos de laboratorio más relevantes serán la clasificación FAB, el inmunofenotipo y tener un cariotipo de riesgo

Los factores pronósticos de respuesta a tratamiento más importantes serán la citorreducción temprana y la respuesta a la inducción.

## **OBJETIVOS**

### **General.**

Identificar al momento del diagnóstico los factores pronósticos más importantes para la supervivencia en niños con Leucemia aguda linfoblástica del Servicio de Hematología de 1991-2006.

### **Específicos:**

Identificar cuáles son los factores pronósticos que tienen mayor impacto en el curso de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de riesgo de cada paciente.

Determinar el porcentaje de falla a tratamiento y recaída de la enfermedad así como los factores relacionados con las mismas

Determinar el grado de asociación con la sobrevida de los factores pronósticos: edad, sexo, cuenta de leucocitos, infiltración extramedular, visceromegalias, inmunofenotipo, cariotipo de riesgo y citorreducción temprana.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**LUGAR DE REALIZACIÓN:** Servicio de Hematología. Subdirección de Hemato-Oncología. Instituto Nacional de Pediatría, México. D.F.

**DISEÑO DE ESTUDIO:** Cohorte histórica.

**POBLACIÓN OBJETIVO:** Niños de 0-16 años con leucemia aguda linfoblástica de diagnóstico reciente

**POBLACIÓN ELEGIBLE:** Evaluados por el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría durante los años 1991-2006.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Pacientes de 0-16 años

Con diagnóstico de primera vez de leucemia aguda linfoblástica

Realizado por el servicio de Hematología durante los años 1991-2006

Que hayan seguido el protocolo de quimioterapia de acuerdo a enfermedad

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Pacientes que hayan recibido tratamiento en otra Institución o por parte de médico particular o ajeno al servicio de Hematología

Pacientes que hayan abandonado tratamiento y se desconozca la evolución de la enfermedad

Expediente perdido o incompleto en donde no se documente la evolución de la enfermedad

Pacientes que presenten leucemia en recaída al momento de su ingreso al Servicio de Hematología

### **RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN. TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Se incluyeron a conveniencia todos los pacientes de 0 a 16 años con Leucemia aguda linfoblástica registrados por el servicio de Hematología durante el periodo de 1991 a 2006. Se calcularon aproximadamente 10 pacientes por cada variable estudiada.

## TIPO Y DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Unidad de medición
<b>Edad</b>	Cuantitativa Discreta.	Tiempo transcurrido en años cumplidos desde el nacimiento hasta el diagnóstico de LAL	Meses
<b>Sexo</b>	Cualitativa nominal dicotómica.	Característica fenotípica sexual	Niño o niña
<b>Origen</b>	Cualitativa nominal politémica.	Estado de origen del niño documentado en el expediente	Estados de la República Mexicana
<b>Cuenta de leucocitos</b>	Cuantitativa discreta.	Número de leucocitos /litro determinado por Culter	En miles/L
<b>Clasificación morfológica</b>	Cualitativa nominal politémica	Clasificación según la FAB	1.L1, 2.L2, 3.L3 y 4. indeterminada
<b>Visceromegalias</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Por valoración clínica, hígado y/o bazo de mayor tamaño para la edad	0.Ausencia y 1. Presencia de la condición
<b>Infiltración extramedular</b>	Cualitativa nominal politémica	Infiltración a SNC (blastos en LCR), masa mediastinal (por Rx de tórax), infiltración testicular (por clínica, biopsia y/o ultrasonido)	0.Ausencia y 1. Presencia de la condición
<b>CD10 positivo</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Por citometría de flujo la presencia del marcador CALLA (CD10)	0.Negativo y 1. Positivo
<b>Inmunofenotipo</b>	Cualitativa nominal politémica	Por citometría de flujo y marcadores de linaje	1.Precursor de células B, 2.tipo T, 3.B madura y 4. bifenotípica
<b>Marcador aberrante</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Por citometría de flujo la presencia de 1 marcador no específico de células T o mieloide en leucemias pre B.	0.Negativo y 1. Positivo
<b>Cariotipo</b>	Cualitativa nominal politémica	Alteraciones en el número y estructura de cromosomas por citogenética	1.normal, 2.de mal pronóstico y 3.otros
<b>Tipo de riesgo</b>	Cualitativa nominal dicotómica	De acuerdo a factores de riesgo establecidos por el NCI	1.riesgo habitual y 2.alto riesgo
<b>Respuesta a la inducción</b>	Cualitativa nominal dicotómica.	Sin manifestaciones clínicas de leucemia, Hb>10g/L,NT >1000/L, plaquetas>100x10 <sup>9</sup> /L, MO con celularidad normal en M1 (<5% blastos) y ausencia de infiltración a SNC (<5 células y sin blastos en LCR) al terminar el tratamiento de inducción	0. no (falla a la inducción), 1. Sí (remisión)
<b>Mortalidad</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Ausencia de signos vitales demostrables clínicamente	0.no, 1. sí
<b>Mortalidad por etapa</b>	Cualitativa nominal politémica.	Ausencia de signos vitales demostrables clínicamente dependiente de la etapa de tratamiento	1.Muerte en inducción, 2. en recaída y 3. en remisión

<b>Causa de muerte</b>	Cualitativa nominal politómica	Causa de muerte documentada en el expediente	1.Por actividad leucémica, 2.infección, 3.sangrado, etc.
<b>Recaída</b>	Cualitativa nominal politómica	RMO: más de 5% de blastos en AMO. RSNC; blastos en LCR. RT: documentada por USG o por biopsia. RS: recaída a 2 órganos al mismo tiempo	1.Recaída a médula ósea (RMO), 2.a sistema nervioso central (RSNC), 3. recaída testicular (RT), 4. Recaída simultánea (RS).
<b>Tiempo de recaída</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo en meses desde la remisión completa hasta la recidiva de la LAL	Tiempo en meses.
<b>Cese de quimioterapia (CEQTx)</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Finalización de la quimioterapia (30 meses de tratamiento después de la remisión completa)	0.no cese y 1.sí cese
<b>Tiempo de cese de la quimioterapia.</b>	Cuantitativa discreta	Meses cumplidos desde el CEQTx hasta la evaluación del expediente clínico en ausencia de actividad leucémica	Tiempo en meses
<b>Abandono</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Falta de seguimiento del tratamiento documentada en expediente	0.no abandono y 1.sí abandono
<b>Diagnóstico reciente</b>		Pacientes cuyo diagnóstico de LAL haya sido realizado en el INP de primera vez	
<b>Respuesta a ventana (prednisona)</b>	Cualitativa nominal politómica	<1000 blastos/L en sangre periférica al día 0 después de 7 días con prednisona a 60mgm2scd o por AMO una médula en M2 (5-25% blastos)	0.sin respuesta, 1. buena respuesta, 2. No valorable
<b>Evento durante la inducción</b>	Cualitativa nominal politómica	Eventos que se presentaron durante o al final de la inducción	1.falla a la inducción, 2.muerte en inducción y 3.remisión
<b>Evento durante el tratamiento</b>	Cualitativa nominal politómica	Primer evento que se presentó solamente en los niños que entraron en remisión	1.cese electivo de quimioterapia, 2.recaída de la enfermedad y 3. Muerte en remisión.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se revisaron las frecuencias de las variables sexo, edad al diagnóstico, clasificación FAB, inmunofenotipo, número de leucocitos, visceromegalias, infiltración extramedular, tipo de riesgo, respuesta a la ventana, muerte en inducción, falla a la inducción, muerte en remisión, recaída y cese. Se realizó un análisis bivariado y multivariado con regresión de Cox de las variables pronósticas y de desenlace, se compararon variables con t de student y X2. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier para los diversos factores pronósticos. Se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0 para Windows.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El estudio se realizará de acuerdo a la Ley General de Salud, Título Quinto. Investigación para la Salud. Capítulo Único y al Reglamento de la Ley General de Salud. Título Segundo. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Artículo 17: Investigación sin riesgo. Así mismo, los investigadores están obligados a guardar el anonimato y salvaguardar la confidencialidad de los pacientes cuyos expedientes serán revisados.

## RESULTADOS.

Se revisaron 795 expedientes de niños con Leucemia aguda linfoblástica diagnosticadas por el servicio de Hematología de 1991-2006, de los cuales 182 se consideraron como no evaluables debido a las siguientes razones: 72 pacientes abandonaron tratamiento, 23 pacientes murieron sin recibir quimioterapia, 43 pacientes tuvieron tratamiento previo en otra institución o empleo de esteroides previo a su ingreso al Instituto, 18 pacientes se trasladaron a otro centro de atención y 26 expedientes no pudieron encontrarse en el archivo. De los restantes, se revisaron 613 expedientes evaluables.

De los 613 niños, 359 fueron hombres (59%) y 254 fueron mujeres (41%), con una relación de 1.4:1. La media de edad fue de  $76.9 \pm 49.4$  meses, con un rango de 8 días a 192 meses.

Los estados de origen de los niños reportados con mayor frecuencia fueron el Distrito Federal y el estado de México. **Figura 1.**

**Figura 1.**



De los 613 niños, 291 (47%) se consideraron de riesgo habitual vs 322 niños (53%) que se consideraron de alto riesgo.

En los niños de riesgo habitual la edad promedio fue de  $53.1 \pm 27.7$  meses, comparada con la de los niños de alto riesgo cuya edad promedio fue de  $98.3 \pm 54.7$  meses. De los niños de alto riesgo, el 4% (n=13) tuvo menos de 12 meses, el 50% (n=161) tuvo entre 12 y 119 meses y el 46% (n=148) más o igual a 120 meses.

De los 291 niños de riesgo habitual, el 57% (n=167) fueron hombres comparados con el 43% (n=124) que fueron mujeres. De los 322 niños de alto riesgo, el 60% (n=192) fueron hombres comparados con el 40% (n=130) que fueron mujeres.

En cuanto a la cifra de leucocitos, para los niños de riesgo habitual, el valor promedio fue de  $11,399 \pm 11,001$  leucos/dl con un rango de 950-47,900 leucos/dl, una mediana de 7,100 leucos/dl. El 62% de estos niños (n=181) tuvieron una cifra menor a 10,000 leucos/dl y el 38% (n=110) tuvieron una cuenta de 10,000-49,999 leucos/dl.

Para los niños de alto riesgo, el valor promedio fue de  $77,980 \pm 124,344$  leucos/dl con un rango de 400-880,000 leucos/dl, una mediana de 35,050 leucos/dl. El 58% de estos niños (n=188) tuvieron una cifra menor a 50,000 leucos/dl, el 20% (n=65) tuvieron una cuenta de 50,000-99,999 leucos/dl y el 22% (n=69) mayor de 50,000 leucos/dl.

En cuanto a la presencia o no de visceromegalias, en los niños de riesgo habitual, el 67% (n=196) tuvo visceromegalias, comparados con el 33% (n=95) de los que no tuvieron visceromegalias. En los niños de alto riesgo, las visceromegalias estuvieron presentes en el 60% (n=221) comparados con el 31% (n=101) de los que no las presentaron.

Acerca de la infiltración extramedular, ningún niño de riesgo habitual por definición la presentó, contrario al 9% (n=30) de los niños de alto riesgo en los que sí estuvo presente. 19 presentaron masa mediastinal, 8 infiltración a sistema nervioso central, 2 infiltración testicular y 1 niño con infiltración a sistema nervioso central y masa mediastinal.

De acuerdo a la clasificación FAB, en los niños de riesgo habitual se distribuyó de la siguiente forma: el 94% (n=273) fue L1, el 5% (n=14) fue L2, el 0.5% (n=2) L3 y el 0.5% indeterminado. En los de alto riesgo: el 87% (n=279) fueron L1, el 7% (n=24) L2, 2% (n=7) L3 y 4% (n=12) se consideró indeterminado.

Sólo a 228 de 291 niños de riesgo habitual y a 283 de 322 niños de alto riesgo se les determinó inmunofenotipo, esto debido a que no siempre se contaba con el reactivo suficiente, a que las muestras en ocasiones no eran adecuadas o no se pudo obtener material por medio de aspirado de médula ósea. De los niños de riesgo habitual, el 98% (n=225) fue precursor de células B y el 2% (n=3) se consideró híbrido o nulo. De los niños de alto riesgo, el 83% (n=235) fue precursor de células B, el 11% (n=32) fue de células T, el 2.5% (n=7) fue B madura y el 3.5% (n=9) se consideró híbrida o nula.

De los pacientes de riesgo habitual, el 80% fue CD10 positivo y el 14% presentó un marcador aberrante comparado con los pacientes de alto riesgo quienes tuvieron en un 78% CD10 positivo y un marcador aberrante en el 14%.

Los resultados se sintetizan en la siguiente **tabla 1**.

**Tabla 1.**

<b>Factor pronóstico</b>	<b>Riesgo habitual (n=291)</b>	<b>Alto riesgo (n=322)</b>
<b>Edad (meses)</b>	53.1±27.7	98.3±54.7
<b>Sexo</b>		
Masculino	167 (57%)	192 (60%)
Femenino	124 (43%)	130 (40%)
<b>Cuenta de leucocitos/dl (rango)</b>	11,399±11,001 (950-47,900)	77,980±124,344 (400-880,000)
<b>Visceromegalias</b>		
Presentes	196 (67%)	221 (69%)
Ausentes	95 (33%)	101 (31%)
<b>Infiltración Extramedular</b>		
Presente	0 (0%)	30 (9%)
Ausente	291 (100%)	292 (91%)
<b>Clasificación FAB</b>		
L1	273 (94%)	279 (87%)
L2	14 (5%)	24 (7%)
L3	2 (0.5%)	7 (2%)
Indeterminado	2 (0.5%)	12 (4%)
<b>Inmunofenotipo</b>	N=228	N=283
Pre-B	225 (98%)	235 (83%)
Células T	0 (0%)	32 (11%)
B madura	0 (0%)	7 (2.5%)
Híbrida/nula	3 (2%)	9 (3.5%)
<b>CD10 positivo</b>	N=228	N=283
Presente	183 (80%)	220 (78%)
Ausente	45 (20%)	63 (22%)
<b>Marcador Aberrante</b>	N=228	N=283
Presente	32 (14%)	39 (14%)
Ausente	196 (86%)	244 (86%)

Sólo se pudo determinar el cariotipo en 166 pacientes (27%), esto debido a la dificultad para obtener, procesar y realizar los cultivos celulares. De acuerdo al riesgo, se distribuyeron de la siguiente forma:

**Tabla 2.**

<b>Cariotipo</b>	<b>Riesgo habitual (n=66)</b>	<b>Alto riesgo (n=100)</b>
<b>Hiperdiploidia</b>	20 (30%)	13 (13%)
<b>t(12:21)</b>	2 (3%)	0 (0%)
<b>Normal</b>	25 (38%)	26 (26%)
<b>Hipodiploidia</b>	6 (9%)	21 (21%)
<b>t(9:22)</b>	0 (0%)	8 (8%)
<b>t(4:11)</b>	0 (0%)	2 (2%)
<b>t(1:19)</b>	0 (0%)	5 (5%)
<b>Otros</b>	13 (20%)	25 (25%)

Cabe mencionar que 6 pacientes que presentaron hipodiploidia permanecieron como de riesgo habitual porque en ocasiones los resultados de cariotipo se reportaban con varios meses de retraso debido a la técnica utilizada.

## **RESPUESTA A TRATAMIENTO.**

### **Periodo de Ventana.**

Sólo se realizó la ventana a 222 pacientes, 87 de riesgo habitual y 135 de alto riesgo. La respuesta a la ventana se empezó a documentar aproximadamente desde el 2001 ya que fue un parámetro relativamente nuevo en la evaluación de los pacientes con leucemia, en algunos pacientes no fue valorable porque fallecieron tempranamente. **Tabla 3.**

**Tabla 3.**

<b>Respuesta a prednisona (n=222)</b>	<b>Riesgo habitual (n=87)</b>	<b>Alto riesgo (n=135)</b>
<b>Presente</b>	70 (80%)	109 (81%)
<b>Ausente</b>	17 (20%)	26 (19%)

### **Evento durante la inducción.**

Se considera la respuesta obtenida después o durante el primer mes de tratamiento de inducción a la remisión con 3 desenlaces: muerte en inducción, falla a la inducción y remisión.

Se distribuyeron de la siguiente manera según el grupo de riesgo: en los pacientes de riesgo habitual, el 2% tuvo falla a la inducción comparado con 6% de los de alto riesgo; el 91% de los de riesgo habitual tuvo remisión comparado con el 84% de los de alto riesgo y el 7% de los de riesgo habitual fallecieron durante la inducción comparados con el 10% de los de alto riesgo. **Tabla 4.**

**Tabla 4.**

<b>Evento (n=613)</b>	<b>Riesgo habitual (n=291)</b>	<b>Alto riesgo (n=322)</b>
<b>Falla a la inducción</b>	6 (2%)	19 (6%)
<b>Muerte en inducción</b>	20 (7%)	33 (10%)
<b>Remisión</b>	265 (91%)	270 (84%)

#### **Evento durante el tratamiento.**

Se toman en cuenta los 535 pacientes que entraron en remisión: 265 de riesgo habitual y 270 de alto riesgo, (se eliminaron los que presentaron falla a la inducción y muerte en inducción). Se consideran 3 desenlaces posibles: cese electivo de la quimioterapia, recaída de la enfermedad y muerte en remisión. Se considera el tiempo sólo de acuerdo al primer evento que se presente.

**Tabla 5.**

<b>Evento (n=535)</b>	<b>Riesgo habitual (n=265)</b>	<b>Alto riesgo (n=270)</b>
<b>Cese electivo</b>	197 (75%)	165 (61%)
<b>Recaída</b>	54 (20%)	88 (33%)
<b>Muerte en remisión</b>	14 (5%)	17 (6%)

El 75% de los pacientes de riesgo habitual llegaron al cese electivo de quimioterapia comparado con el 61% de los de alto riesgo; el 20% de los pacientes de riesgo habitual presentaron recaída de la enfermedad comparado con el 33% de los de alto riesgo y el 5% de los pacientes de riesgo habitual fallecieron en remisión comparados con el 6% de los de alto riesgo.

El tiempo promedio para los pacientes que entraron en vigilancia (cese electivo de quimioterapia) de los pacientes de riesgo habitual fue de 88±46 meses comparado con 77±44 meses de los pacientes de alto riesgo. El tiempo promedio de recaída de la enfermedad en los pacientes de riesgo habitual fue de 16±7 meses comparado con 10±7 meses de los de alto riesgo. **Tabla 6.**

**Tabla 6.**

<b>Tiempo (meses)</b>	<b>Riesgo habitual (n=265)</b>	<b>Alto riesgo (n=270)</b>
<b>Cese electivo</b>	88±46 meses	77±44 meses
<b>Recaída</b>	16±7 meses	10±7 meses

## Recaídas.

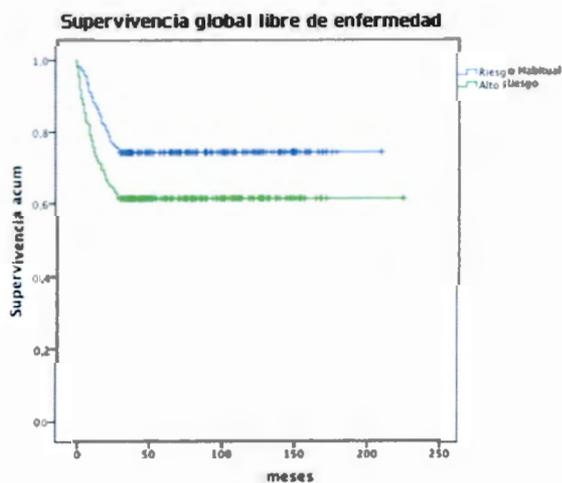
De los pacientes que recayeron, 54 niños de riesgo habitual y 88 niños de alto riesgo, los sitios más frecuentes de recaída fueron: **Tabla 7.**

**Tabla 7.**

Recaídas (n=142)	Riesgo habitual (n=54)	Alto riesgo (n=88)
Médula ósea	37 (69%)	48 (55%)
Sistema nervioso central	10 (18%)	31 (35%)
Testículo	2 (4%)	4 (4%)
Simultánea	5 (9%)	5 (6%)

## **FACTORES PRONÓSTICOS Y CURVAS DE SUPERVIVENCIA.**

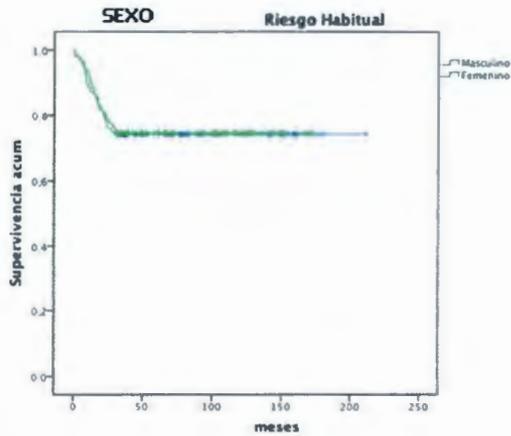
En la gráfica 1, se representa la supervivencia global libre de enfermedad de acuerdo a la clasificación de riesgo habitual o alto riesgo. Aproximadamente a los 5 años para los de riesgo habitual fue del 73% y para los de riesgo alto del 62%.



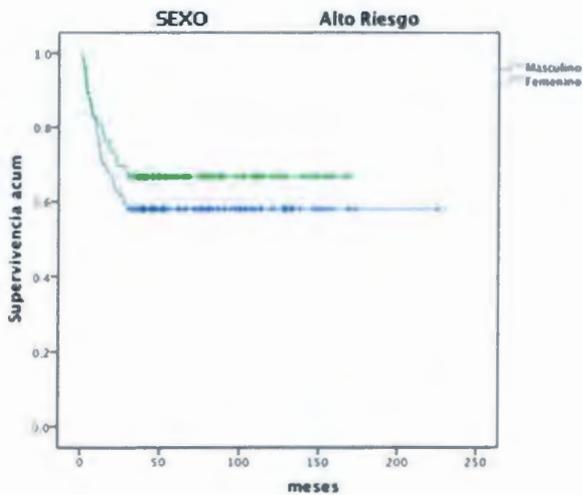
**Gráfica 1.**

A continuación, se presentan los factores pronósticos más representativos en la supervivencia libre de enfermedad.

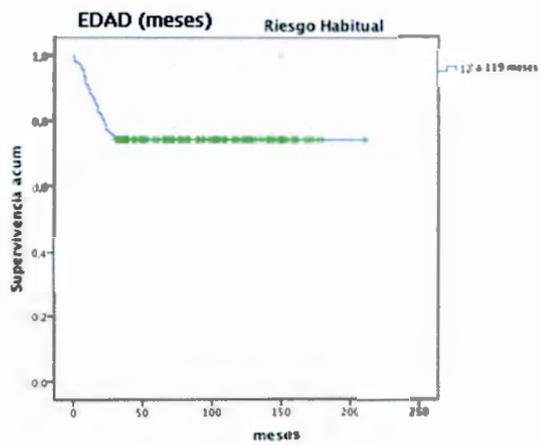
**Supervivencia libre de enfermedad en relación al sexo. Pacientes de riesgo habitual**  
Gráfica 2a.



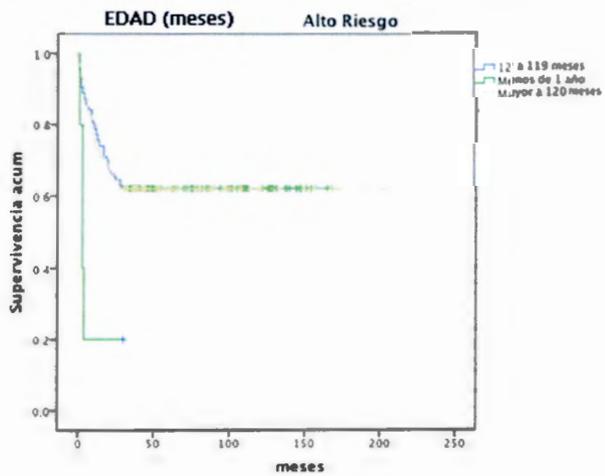
**Supervivencia libre de enfermedad en relación al sexo. Pacientes de alto riesgo**  
Gráfica 2b.



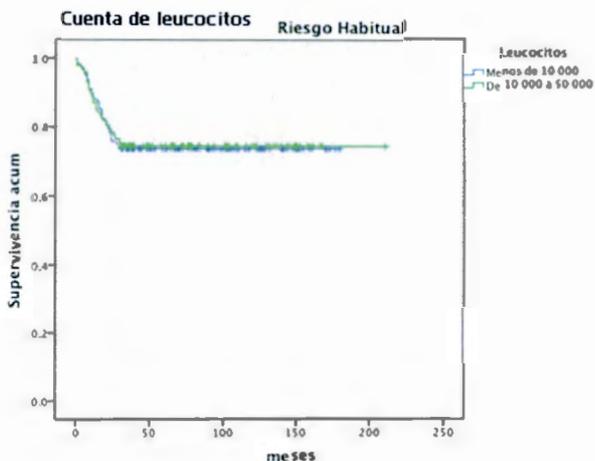
Supervivencia libre de enfermedad en relación a la edad. Pacientes de riesgo habitual  
Gráfica 3a.



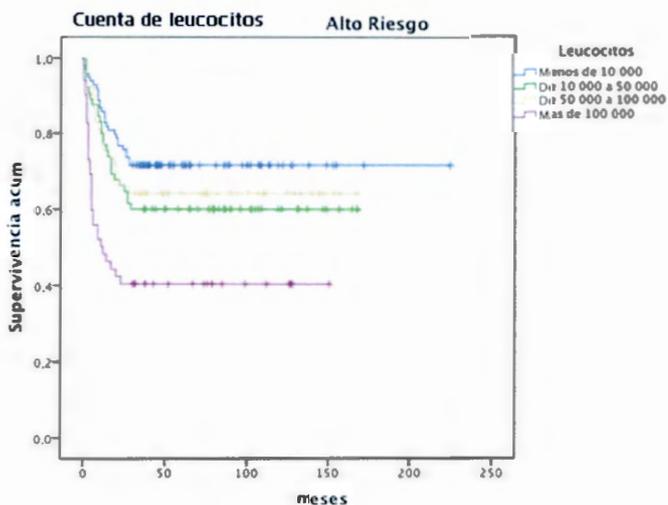
Supervivencia libre de enfermedad en relación a la edad. Pacientes de alto riesgo Gráfica 3b.



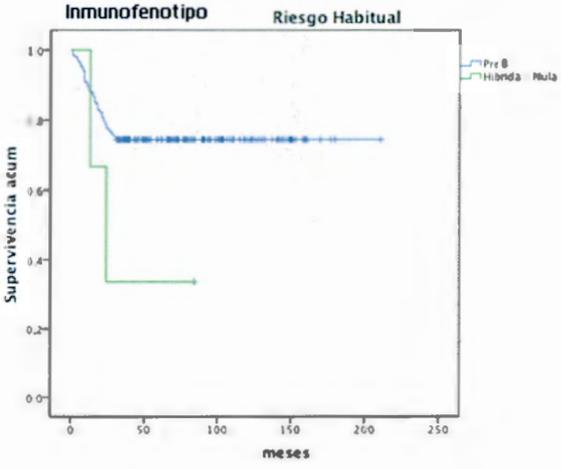
**Supervivencia libre de enfermedad en relación a la cuenta de leucocitos. Pacientes de riesgo habitual Gráfica 4a.**



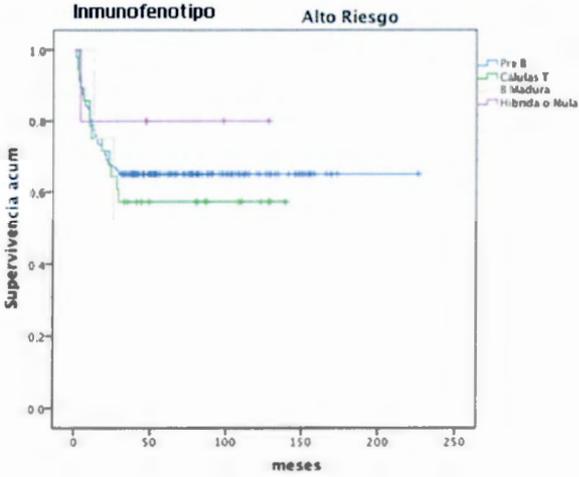
**Supervivencia libre de enfermedad en relación a la cuenta de leucocitos. Pacientes de alto riesgo Gráfica 4b.**



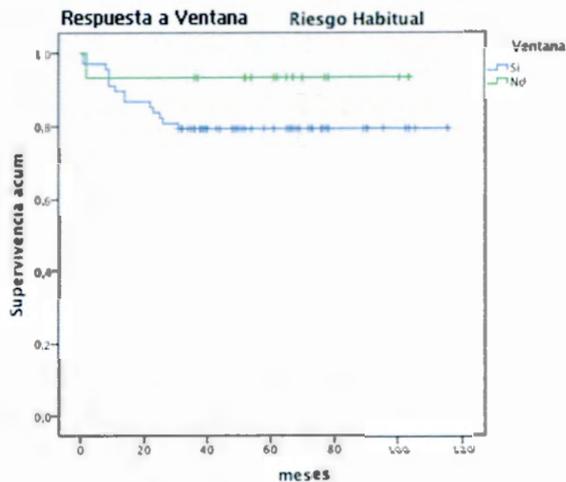
**Supervivencia libre de enfermedad en relación al inmunofenotipo. Pacientes de riesgo habitual Gráfica 5a.**



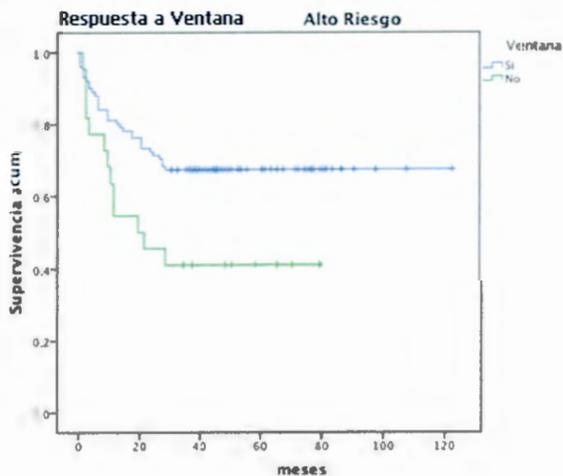
**Supervivencia libre de enfermedad en relación al inmunofenotipo. Pacientes de alto riesgo Gráfica 5b.**



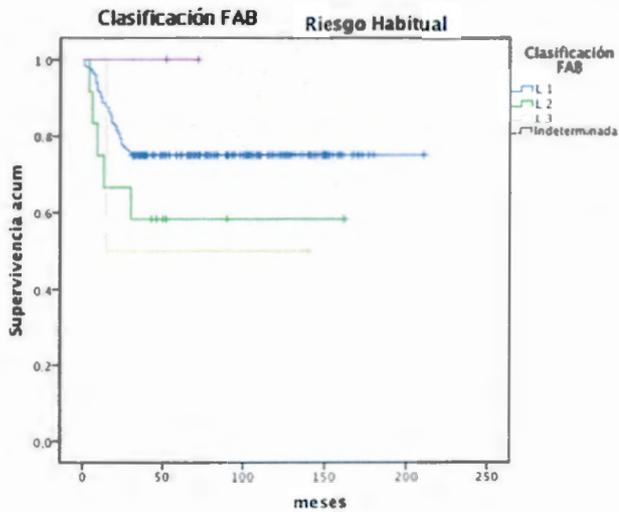
**Supervivencia libre de enfermedad en relación a la respuesta a ventana. Pacientes de riesgo habitual Gráfica 6a.**



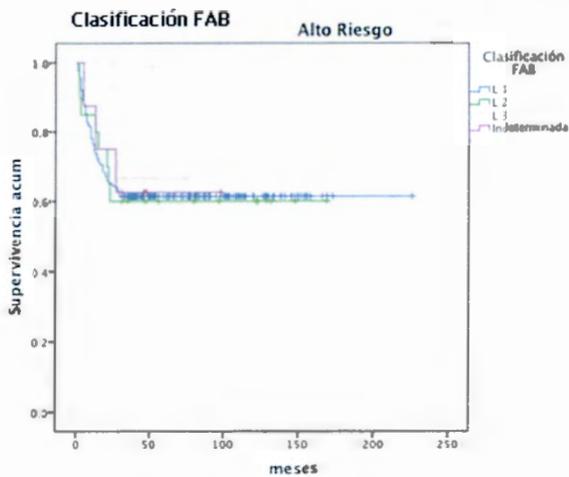
**Supervivencia libre de enfermedad en relación a la respuesta a ventana. Pacientes de alto riesgo Gráfica 6b.**



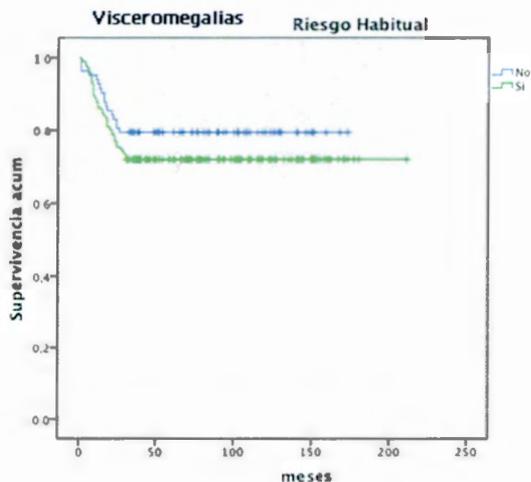
**Supervivencia libre de enfermedad en relación a la clasificación FAB. Pacientes de riesgo habitual Gráfica 7a.**



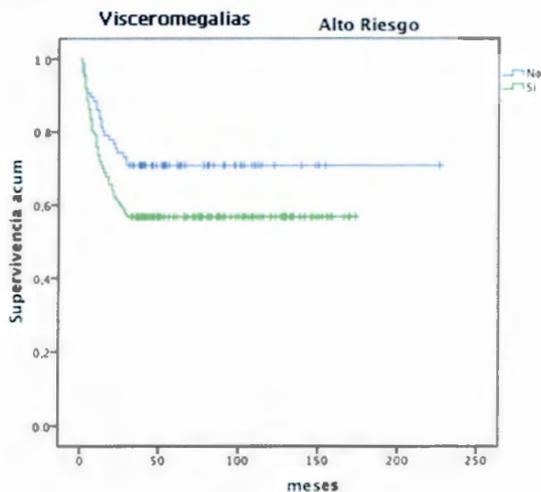
**Supervivencia libre de enfermedad en relación a la clasificación FAB. Pacientes de alto riesgo Gráfica 7b.**



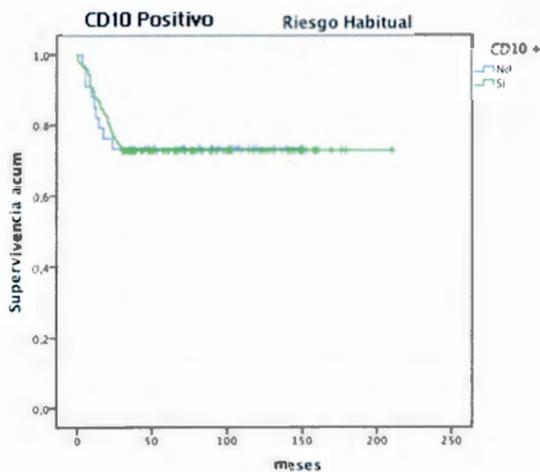
**Supervivencia libre de enfermedad en relación a la presencia de visceromegalias. Pacientes de riesgo habitual Gráfica 8a.**



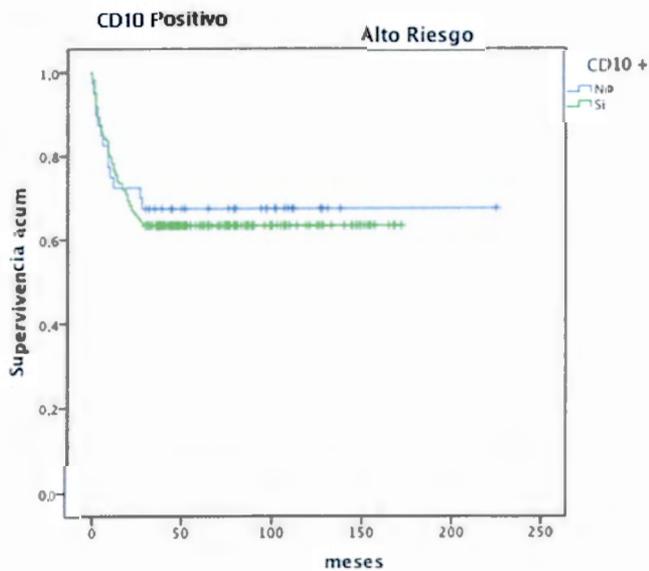
**Supervivencia libre de enfermedad en relación a la presencia de visceromegalias. Pacientes de alto riesgo Gráfica 8b.**



**Supervivencia libre de enfermedad en relación a la presencia de CD10 positivo. Pacientes de riesgo habitual Gráfica 9a.**



**Supervivencia libre de enfermedad en relación a la presencia de CD10 positivo. Pacientes de alto riesgo Gráfica 9b.**



## **DISCUSIÓN**

En este estudio, se obtuvieron resultados similares a los reportados en la literatura en relación a los factores pronósticos de mayor importancia para la supervivencia en niños con leucemia aguda linfoblástica. Los más importantes fueron: la edad, la cuenta de leucocitos, la presencia de visceromegalias, el inmunofenotipo y la respuesta a la ventana. Lamentablemente, debido a la dificultad para determinar el cariotipo y a que es un estudio que depende de la técnica y de la calidad del material sólo se pudo realizar éste en 27% de los pacientes por lo cual no pudo ser evaluado.

La supervivencia global libre de enfermedad a 5 años encontrada para los pacientes de riesgo habitual fue de 73% comparada con 62% de los pacientes de riesgo alto. En los grupos de trabajo internacionales la supervivencia reportada para los pacientes de riesgo habitual varía de 79-87% y para los pacientes de alto riesgo de 61-76% a 5 años. Esto se puede explicar en parte debido a que en el país existen pocos centros de referencia para este tipo de enfermedades y debido a creencias culturales y falta de educación para la salud cuando un paciente ingresa por primera vez presenta una enfermedad avanzada con una carga tumoral importante y el pronóstico empeora.

En la gráfica 1 hay que hacer notar que la mayoría de los eventos adversos (recaídas) se presenta durante los 0-4 años de remisión con un pico a los 2 años y medio y posteriormente se establece una meseta a los 5 años en donde las recaídas no parecen disminuir en mucho la supervivencia. Esto es importante para continuar el tiempo de vigilancia en al menos durante los 5 años posteriores para tratar de identificar las recaídas tardías.

De acuerdo al análisis de este estudio, de las recaídas presentadas durante el tratamiento, se obtuvo una diferencia entre los pacientes de riesgo habitual cuyas recaídas se presentaron a los  $16 \pm 7$  meses comparados con los pacientes de alto riesgo cuyas recaídas en tratamiento se presentaron en promedio a los  $10 \pm 7$  meses. El sitio de recaída más común para los pacientes de riesgo habitual fue de 69% en médula ósea y 18% a sistema nervioso central comparado con el 55% a médula ósea y 35% a sistema nervioso central observados en los niños de alto riesgo, sugiriendo que las altas cargas tumorales podrían infiltrar sitios santuarios de forma temprana.

En cuanto al sexo como factor pronóstico, el 59% de los pacientes fueron del sexo masculino, con una relación de 1.4:1, sin embargo no se encontró ninguna diferencia en cuanto a la supervivencia en los pacientes de riesgo habitual y en los niños de alto riesgo fue ligeramente menor en los pacientes de sexo masculino comparados con los de sexo femenino (60% vs 65%). Este dato ya ha sido reportado en la literatura con anterioridad, encontrando un pronóstico un poco más desfavorable para pacientes de sexo masculino debido a que se relacionan con cargas tumorales altas, leucemia de células T e infiltración a testículo, sin embargo sin impacto en cuanto a supervivencia.

En cuanto a la edad, se encontró una edad promedio de 6 años, un poco mayor que la reportada en 2-4 años, esto debido tal vez al mayor número de pacientes de alto riesgo (53%) comparados con los de riesgo habitual (47%). La edad media reportada en este estudio para los pacientes de riesgo habitual fue de  $53 \pm 27$  meses comparada con  $98 \pm 54$  meses de los niños de alto riesgo. En la curva de supervivencia de los niños de alto riesgo se observa una diferencia franca en los niños menores de un año (20%) comparados con los grupos de 1-10 años y mayores de 10 años cuya supervivencia se estima en 62%. Esto debido a que en los lactantes se presentan reordenamientos del gen MLL cuya presencia ensombrece el pronóstico, sin embargo, debido a los pocos pacientes a los cuales se les realizó la citogenética esto no pudo ser demostrado. La falta de diferencia en cuanto a supervivencia entre los grupos de 1-10 años y más de 10 años, puede ser explicada debido a otros factores de impacto como la carga tumoral en los niños de alto riesgo.

La carga tumoral fue uno de los factores que mayor impacto tuvieron en la supervivencia libre de enfermedad. El promedio de leucocitos para los niños de riesgo habitual fue de  $11,399 \pm 11,001$  cel/dl (950-47,900) comparado con los de alto riesgo con una cuenta de  $77,980 \pm 124,344$  cel/dl (400-880,000). En los niños de riesgo habitual no se encontraron diferencias en cuanto a la cifra de leucocitos menores de 10,000 cel/dl y de 10,000-50,000 cel/dl. Sin embargo en los pacientes de alto riesgo, se hizo evidente una menor supervivencia en los pacientes con cifras mayores de 100,000 cel/dl (40%) comparada con el 65% de los que tuvieron 50,000-100,000 cel/dl, el 62% de los que tuvieron 10,000-50,000 cel /dl y el 72% de los que tuvieron la carga tumoral más baja de <10,000 cel/dl. Esto coincide con los reportes previos en donde la cifra de leucocitos elevados refleja mayor actividad proliferativa de la neoplasia.

Un indicador clínico de carga tumoral es la presencia de visceromegalias, en los pacientes de riesgo habitual estuvieron presentes en un 67% comparados con 60% de los pacientes de alto riesgo. En las curvas de supervivencia, se hace notar que para los pacientes de riesgo habitual, aquellos que no presentaban crecimiento visceral se estimó una supervivencia del 80% comparada con el 70% de los que sí lo presentaban y para los pacientes de alto riesgo, la ausencia de visceromegalias tuvo una supervivencia del 70% comparada con el 58% de los que sí las presentaron. Esto apoya la teoría de que los pacientes al diagnóstico se presentan con cargas tumorales altas y enfermedad avanzada, tal vez por búsqueda tardía de atención médica.

Al diagnóstico se encontró un 9% de infiltración extramedular en los pacientes de alto riesgo y un 5% tomando en cuenta el total de la población, porcentaje reportado previamente en la literatura, debido a que fueron pocos pacientes no se realizó el análisis estadístico.

La clasificación FAB utilizada desde el punto de vista morfológico, no tuvo relevancia en cuanto a la supervivencia en los pacientes de alto riesgo y solamente en los pacientes de riesgo habitual se observó una mejor supervivencia (75%) en el grupo L1, sin embargo, hay que considerar que el 94% de los pacientes pertenecía a esta categoría y que la supervivencia global para los niños de riesgo habitual se estimó en 73% no habiendo diferencia alguna.

En cuanto al inmunofenotipo, sólo se pudo realizar en el 83% de todos los pacientes, debido a que en ocasiones no se contaba con el reactivo o la muestra no era la adecuada para su procesamiento. En cuanto a los pacientes de riesgo habitual, el 98% fueron precursores de células B por lo cual no se realizó análisis, sin embargo para los niños de alto riesgo, se observó una diferencia significativa en cuanto a porcentajes, 65% para los precursores de células B, 58% para los de células T y 50% para los niños con leucemia de células B madura. Este impacto de los pacientes con inmunofenotipo de células T y B madura, podría explicar en parte la disminución de la supervivencia global en los pacientes de alto riesgo.

Cabe mencionar que no se observó ninguna diferencia en cuanto al marcador CD10 positivo entre los pacientes de riesgo habitual y alto riesgo. La presencia de este marcador en estudios previos se ha asociado a buen pronóstico, con un porcentaje de remisión hasta del 90%.

La presencia de un marcador aberrante, definido como un marcador T o mieloide no de estirpe en pacientes con leucemia aguda precursor de células B se presentó en el 14% de los pacientes de alto riesgo y riesgo habitual, tampoco encontrando impacto en cuanto al pronóstico.

La respuesta a la ventana con prednisona (citorreducción temprana) ha sido un indicador pronóstico sugerido por el grupo de trabajo BFM cuya mala respuesta se asocia a mayor porcentaje de fallas y recaídas. Se estima una supervivencia libre de evento a 5 años del 82% en los que presentaron buena respuesta comparada con el 57% de los que tuvieron una mala respuesta. En este estudio, se pudo evaluar la respuesta a ventana sólo en el 36% de los pacientes (87 de riesgo habitual y 135 de alto riesgo), ya que este indicador se comenzó a utilizar aproximadamente desde el 2001 en el Instituto. En la curva de supervivencia para los pacientes de alto riesgo se observó que aquellos niños que tuvieron una respuesta favorable, la supervivencia fue del 68% comparada con el 42% de los que no tuvieron una buena respuesta. Este fenómeno no se observa en los pacientes de riesgo habitual.

Los eventos presentados durante la inducción, son similares a los reportados en la literatura, para los pacientes de riesgo habitual, se obtuvo una remisión del 91%, 7% presentaron muerte en inducción y 2% falla a la inducción. Para los pacientes de alto riesgo, la remisión se estimó en un 84% con un porcentaje de falla del 6% y de muerte en inducción del 10%.

De la misma forma los eventos que se presentaron durante el tratamiento, se han reportado con anterioridad. Para los pacientes de riesgo habitual, se calculó un 75% de niños en cese electivo de quimioterapia, 20% de recaídas y 5% de muerte en remisión. Para los niños de alto riesgo, un porcentaje de cese en 61%, recaídas en 33% y muerte en remisión del 6%, las cuales fueron por complicaciones infecciosas.

## **CONCLUSIONES**

La leucemia aguda linfoblástica es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica; con los tratamientos de quimioterapia nuevos y las terapias de soporte, se estima una supervivencia del 70-80% a 5 años. Sin embargo, existe todavía un porcentaje de niños que presentan falla al tratamiento o recaída de la enfermedad por lo que ha sido necesario identificar los factores pronósticos con mayor impacto en la supervivencia para que en un futuro se puedan dar tratamientos más intensivos en los niños que tienen un riesgo alto de recaer y quimioterapias atenuadas con menores efectos adversos en los niños que se estima su pronóstico sea más favorable de acuerdo a parámetros establecidos desde el diagnóstico de la enfermedad. En este estudio los factores pronósticos que tuvieron mayor impacto en la supervivencia fueron la edad menor de un año, la cuenta de leucocitos elevada, la presencia de visceromegalias, el inmunofenotipo y la respuesta a ventana.

Queda todavía por evaluar otros factores que han tenido impacto en grupos cooperativos internacionales como la citogenética y la enfermedad mínima residual.

## **ANEXOS**

1. Hoja de recolección de datos
2. Esquema de tratamiento del servicio de Hematología para Leucemia aguda linfoblástica precursor de células B de riesgo habitual, de alto riesgo, B madura y de células T.

## **ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Nombre del paciente:  
Expediente:  
Año de diagnóstico:  
Sexo:  
Edad:  
Estado de Origen:  
Cuenta de Leucocitos:  
Clasificación FAB:  
Presencia de visceromegalias:  
Masa mediastinal:  
Infiltración a Sistema Nervioso central:  
Infiltración Testicular:  
CD10 positivo:  
Inmunofenotipo:  
Cariotipo:  
Riesgo habitual/ Alto riesgo:  
Respuesta a prednisona:  
Respuesta a inducción:  
Remisión:  
Falla:  
Muerte en inducción:  
Causa de muerte:  
Tiempo en meses de la muerte:  
Recaída a Médula ósea:  
Recaída a Sistema Nervioso:  
Recaída Testicular:  
Recaída Simultánea:  
Tiempo de recaída:  
Cese de tratamiento:  
Tiempo de cese:  
Abandono:  
Otros comentarios:

## ANEXO 2. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

### ANEXO 2. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

#### LAL Riesgo Alto



### ANEXO 2. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

#### LAL Riesgo Habitual



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Santana V, Muñoz VA. Leucemia Linfoblástica Aguda. En Madero LL, Muñoz VA. Hematología y Oncología Pediátricas. Madrid: Ergon 2005: 469-484.
2. Rivera Luna R. Hematooncología Pediátrica. Principios Generales. Editores de Textos Mexicanos. México, 2006.
3. Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In Pizzo P. A; Poplack DG Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia JB Lippincott, Williams and Wilkins Co. 2005
4. Ruiz-Argüelles GJ. Actualización en leucemias. Editorial Médica Panamericana. México. 1996.
5. Panzer-Grümayer ER et al. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000;95:790-794.
6. Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo FA. Determinación de factores pronósticos. Cad Aten Primaria 1997;4:26-29
7. Pui C-H et al. Serum Lactic Dehydrogenase Level Has Prognostic Value in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 1985; 66:778-782.
8. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Total Therapy Study XIII B at St. Jude Children's Research Hospital. Blood 2004;104:2690-6.
9. Schrappe M, Reiter A, Harbott J et al. Improved risk-adapted treatment of Childhood ALL with a new stratification system based on early response, genetics, age and WBC. First interim analysis of trial ALL-BFM95. Blood 2001;98:718.
10. Correa L et al. Factores pronósticos en LAL en niños. XXXII Jornada Anual de la AMEH. México. 1991:0-7.
11. Zimmermann 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;24:265-284.
12. Silverman et al. Long-term results of Dana Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985 to 2000). Leukemia 2010;24:320-334.
13. Pui C-H et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B y 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2010;24:371-382.

14. Salzer WL et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 2010;24:355-370.
15. Kamps et al. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia* 2010;24:309-319.
16. Barry E et al. Favorable Outcome for Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 2007;25:813-819.
17. Pui C-H et al. Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17:818-824.
18. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2854.
19. Pui C-H et al. Outcome of treatment for childhood cancer in black as compared with white children: the St. Jude Children's Research Hospital Experience, 1962-1992. *JAMA* 1995;273:633-637.
20. Bathia S et al. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:1957-1964.
21. Pollock BH et al. Racial Differences in the Survival of Childhood B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:813-823.
22. Kadan-Lottick NS et al. Survival variability by race and ethnicity in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA* 2009;290:2008-2014.
23. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
24. Sather H. Statistical evaluation of prognostic factors in ALL and treatment results. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:158.
25. Pérez-Vera P, Montero-Ruiz O. Citogenética en leucemias. En: Rivera Luna. *Hematooncología Pediátrica*. México: Editores de Textos Mexicanos 2006:179-191.
26. Heerema NA et al. Hipodiploidy with less than 45 chromosomes confers Adverse Risk in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1999;94:4036-4046.

27. Look TA. Genes altered by chromosomal translocations in leukemias and lymphomas. En: Vogelstein B, Kinzler KW. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill 1997:109-141.
28. Bloomfield CD. Chromosomal Abnormalities Identify High Risk and Low-Risk Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1986;67:415-420.
29. Teuffel O et al. Gene expression profiles and risk stratification in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2004;89:801-808.
30. Ribera JM et al. Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 Trial. *Haematologica* 2002;87:154-166.
31. Schrappe M et al. Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Good Initial Steroid Response Allows Early Prediction of a Favorable Treatment Outcome. *Blood* 1998;8:2730-2741.
32. Pui C-H, Behm FG, Downing JR. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1994;12:909-15.
33. Look TA et al. Prognostic importance of blast cell DNA Content in Childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1985;65:1079-1086.
34. Aricó M et al. Long-Term Results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic leukemia; insight on the prognostic value of DNA index in the BFM Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:283-289.
35. Pui C-H, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993;82:343-62.
36. Crist W et al. Prognostic Importance of the Pre-B Cell Immunophenotype and other presenting features in B-Lineage Childhood Acute Lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology Group Study. *Blood* 1989;74:1252-1259.
37. Rautonen J, Hovi L and Siimes Martti. Slow Disappearance of Peripheral Blast Cells: An independent Risk factor indicating poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1988;71:989-991.
38. Manabe A. et al. Significance of the complete clearance of peripheral blast after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: The Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica* 2008;93:1155-60.

39. Dördelmann M et al. Prednisone Response is the Strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;94:1209-1217.
40. Oudot C et al. Prognostic Factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: The FRALLE 93 Study. *J Clin Oncol* 2008;26:1496-1503.
41. Laughton SJ et al. Early responses to Chemotherapy of Normal and Malignant hematologic cells are prognostic in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:2264-2271.
42. Den de Boer ML et al. Patient stratification based on prednisolone-vincristine-asparaginase resistance profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:3263-68.
43. Dworzak MN, Froschl G, Prinz D et al. Prognostic significance an modalities of flow cytometry minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99:1952-8.
44. Nyvold CH et al. Precise quantification of minimal residual disease at day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome. *Blood* 2002;99:1253-8.
45. Scrideli CA et al. A simplified minimal residual disease PCR method at early treatment points can stratify children with acute lymphoblastic leukemia into good and poor outcome groups. *Haematologica* 2009;94:781-789.
46. Counstan-Smith E et al. Clinical importance of miimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96:2691-6.
47. Borowitz MJ 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;111:5477-5485.
48. Gajjar A et al. Persistence of Circulating Blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;86:1292-1295.

