



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.

TESIS

**CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RECIEN
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV EN EL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

PRESENTA

Alejandro Carmona Cuevas

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

ASESOR (ES):

Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales.

Dra. Jociela Domínguez Sánchez.

Aguascalientes, Ags. Febrero 2020



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ALEJANDRO CARMONA CUEVAS
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RECIÉN DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:

Especialista en Oncología Pediátrica

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
“SE LUMEN PROFERRE”

Aguascalientes, Ags., a 13 de Enero de 2020.

DR. JORGE RRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

COMITÉ DE INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/008/19

Aguascalientes, Ags., a 14 de Febrero de 2020

DR. ALEJANDRO CARMONA CUEVAS
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 13 de Febrero de 2020, con número de registro **2020-R-04** revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

“CARACTERISTICAS DE PACIENTES PEDIATRICOS CON RECIEN DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV EN EL CHMH”

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



CARTA DE IMPRESIÓN



[Handwritten signature]

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

[Handwritten signature]

DRA. JOCIELA DOMINGUEZ SANCHEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA Y ASESOR DE TESIS.

[Handwritten signature]

DR. JORGE ALBERTO RUIZ MORALES
PROFESOR TITULAR DEL POSTGRADO EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA Y ASESOR DE TESIS.

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO

Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo

PRESENTE

Por este conducto hago de su conocimiento que el Dr. Carmona Cuevas Alejandro, egresado de la especialidad en Oncología Pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo ha integrado satisfactoriamente su documento de tesis titulado: **“CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RECIÉN DIAGNÓSTICO DE LEUCEMA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”** por lo que doy mi aprobación para que continúe con los trámites para presentar su examen de grado reglamentario.

ATENTAMENTE



Dra. Jociela Domínguez Sánchez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

Aguascalientes, Ags. a 17 de febrero de 2020

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO

Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo

PRESENTE

Por este conducto hago de su conocimiento que el Dr. Carmona Cuevas Alejandro, egresado de la especialidad en Oncología Pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo ha integrado satisfactoriamente su documento de tesis titulado: **“CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RECIÉN DIAGNÓSTICO DE LEUCEMA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”** por lo que doy mi aprobación para que continúe con los trámites para presentar su examen de grado reglamentario.

ATENTAMENTE

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jorge Alberto Ruiz Morales', written over a horizontal line.

Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, por ser el pilar de mi vida, así como la fuente de inspiración y fortaleza.

Gracias a MIS AMADOS PADRES: Mely y Humberto y a mis hermanos y hermana.

En segundo lugar, mi otra familia, las personas que son mis maestros y a quienes les ofrezco mi eterna gratitud, por fomentar en mí la pasión por la oncología:

Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales, Dra. Jociela Domínguez Sánchez, así como a los doctores Ricardo González Pérez Maldonado, Julio Demetrio González Ulloa y Miguel Ángel Rodríguez Ruiz.

Gracias por sus enseñanzas, su cariño y su paciencia.

A todos aquellos compañeros residentes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo que estuvieron conmigo durante toda mi travesía: Claudia, Oswaldo, Fidel, Carlitos, Efraín, Leilani, Ángel y Laura que fueron como mis compañeros de generación.

Especial agradecimiento a la mujer que me ayudó en los momentos más difíciles de mi residencia, con amor y paciencia: Estrella Viridiana.

Al servicio de enfermería del departamento de oncología pediátrica: Lety, Grego, Martita, Claudia, Gaby y Lili. Ustedes son fuente de cariño y enseñanza. Así como al resto del servicio de oncología pediátrica: Mario, Ale, Laura, Vicky.

Por último, pero igual de importante; Todos esos pacientes que fueron maestros, jueces y cómplices de mi educación, ustedes son los verdaderos héroes.

Gracias totales.

DEDICATORIAS

A mis padres, hermana y hermanos.

A mis compañeros de vida: Moisés, Antonio, Rubén, Ana Lucía y Lulú.

A mis maestros y asesores de tesis: Dr. Jorge Alberto y Dra. Jociela Domínguez.

Quiero dedicar este trabajo a una persona que durante su vida se convirtió en heroína y con su muerte en ejemplo de fortaleza: **Juanita Oropeza Aragón.**

“La actividad más importante que un ser humano puede lograr es aprender para entender, porque entender es ser libre”

Baruch Spinoza.

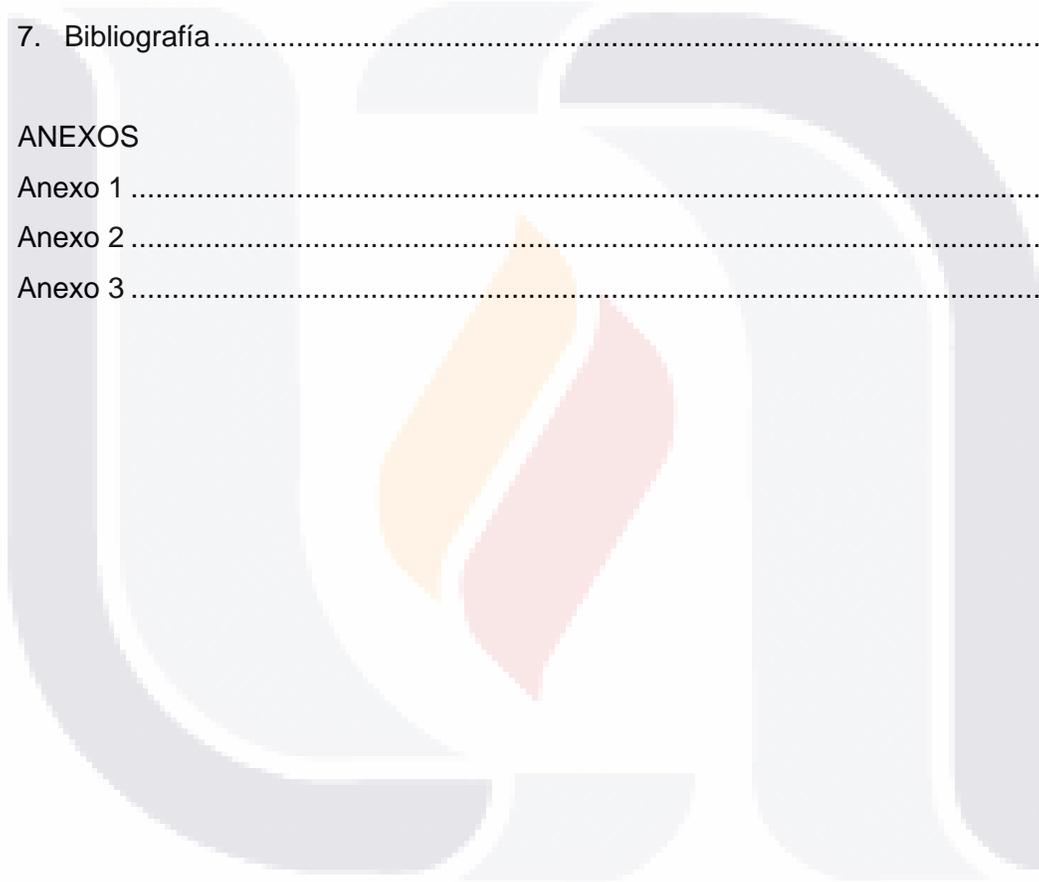
“La victoria pertenece al más perseverante”

Napoleón Bonaparte.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS	3
ACRÓNIMOS	4
Resumen.....	5
Abstract.....	6
1. Introducción	7
1.1 Planteamiento del problema.....	7
1.2 Justificación	8
2. Marco teórico	9
2.1 Antecedentes históricos	9
2.2 Epidemiología	10
2.3 Patogénesis	12
2.3.1 Factores ambientales.....	12
2.3.2 Factores personales.....	13
2.3.2.1 Genético.....	13
2.3.2.2 Infecciones virales.....	14
2.3.2.3 Inmunodeficiencias	14
2.3.3 Patogénesis clonal.....	14
2.3.4 Patogénesis molecular	15
2.4 Clasificación.....	15
2.4.1 Clasificación morfológica.....	15
2.4.2 Clasificación inmunofenotípica	16
2.4.3 Clasificación por expresión genética	18
2.4.4 Clasificación de la OMS	22
2.5 Presentación clínica.....	23
2.6 Auxiliares diagnósticos.....	24
2.7 Patrones de propagación	26
2.7.1 Infiltración a SNC	26
2.7.2 Infiltración testicular	28
2.8 Factores pronósticos.....	28

3. Metodología	29
3.1 Objetivos.....	29
3.1.1 Generales	29
3.1.2 Específicos.....	30
3.2 Análisis y procesamiento	30
4. Resultados.....	31
5. Discusión	37
6. Conclusiones	39
7. Bibliografía.....	40
ANEXOS	
Anexo 1	45
Anexo 2	53
Anexo 3.....	61



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación Leucemia-Linfoma OMS	22
Tabla 2 Características clínicas en LLA.....	23
Tabla 3 Características de los Linfocitos en LLA	24
Tabla 4 Características de hemoglobina en LLA	24
Tabla 5 Características plaquetarias en LLA	25
Tabla 6 Características de LCR en LLA.....	27
Tabla 7 Factores de riesgo en LLA.....	29
Tabla 8 Sexo y edad en el protocolo St. Total XV.....	31
Tabla 9 Síndromes clínicos en el protocolo St. Jude Total XV.....	31
Tabla 10 Características de laboratorio en el protocolo St.Jude Total XV.....	32
Tabla 11 Cuenta de leucocitos en el protocolo St. Jude Total XV.....	32
Tabla 12 Eventos asociados a cuenta leucocitaria en el protocolo St. Jude Total XV...	33
Tabla 13 Eventos y cuenta leucocitaria (2) en el protocolo St. Jude Total XV.....	33
Tabla 14 Inmunofenotipo de pacientes en el protocolo St. Jude Total XV	33
Tabla 15 Índice de DNA en el protocolo St. Jude Total XV	34
Tabla 16 Translocaciones detectadas en el protocolo St. Jude Total XV.....	34
Tabla 17 Sitios santuario infiltrados en el protocolo St. Jude Total XV	34
Tabla 18 Agrupación de pacientes por riesgo en el protocolo St. Jude Total XV	35
Tabla 19 Asociaciones de acuerdo a riesgo en el protocolo St. Jude Total XV.....	35
Tabla 20 Evaluación al final de la inducción en el protocolo St. Jude Total XV.....	37
Tabla 21 Fase actual de pacientes en el protocolo St. Jude Total XV	37

ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS

Figura 1 Ontogenia de linfocitos B y T.....	18
---	----

ACRÓNIMOS.

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.
LMA: Leucemia Mieloide Aguda.
SNC: Sistema nervioso central.
EMR: Enfermedad mínima residual.
SP: Seguro Popular.
BFM: Berlín-Frankfurt-Münster.
A.C: Antes de Cristo.
CGY: Centi-Gray.
CD: Clúster de diferenciación.
PH: Cromosoma Filadelfia.
LGC: Leucemia granulocítica crónica.
ADN: Ácido desoxirribonucleico.
ARN: Ácido ribonucleico.
FISH: Hibridación fluorescente *in situ*.
SKY: Cariotipo espectral.
CGH: Hibridación genómica comparativa.
LCR: Líquido cefalorraquídeo.
TDT: Terminal deoxynucleotidyl Transferasa

RESUMEN

Introducción. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más común en pediatría. En el 2009 se publicaron los resultados del protocolo St Jude total XV (SJTXV) con sobrevida global de 92 %. En agosto de 2014 se implementó dicho protocolo en el CHMH.

Metodología. Se captaron pacientes con diagnóstico de LLA durante el periodo agosto del 2014 a septiembre del 2019. Se incluyeron todos los diagnósticos de LLA, excluyendo aquellos con imposibilidad de valoración molecular al diagnóstico o con LLA bifenotípica. Se eliminó pacientes con cambio de domicilio. Se utilizó una hoja de recolección de datos (apéndice 3) y se utilizó el paquete estadístico SPSS 24 para estadística descriptiva, prueba de Chi2 y t de Student, curvas de Kaplan Meier.

Resultados. Se incluyeron 42 pacientes, todos recibieron el protocolo SJTXV. 15 fueron mujeres (35.7%) y 27 hombres (64.3%), la edad promedio fue 6.45 +/- 4.9 años. La presentación clínica más común fue el síndrome infiltrativo (83.3 %), la hemoglobina en promedio fue 7.6 g/dl +/- 3.07. La cuenta total de leucocitos varía de un mínimo de 1380 x10³ uL a un máximo de 890,000 x10³ uL. 11 pacientes (26.2 %) presentaron síndrome de lisis tumoral y el 11.9 % datos de leucostasis. 5 pacientes (11.9%) con infiltración renal. El inmunofenotipo más común fue pre-B en 35 pacientes (83.3 %). El índice de DNA más frecuente fue euploide (59.5%). 8 pacientes presentaron translocaciones al diagnóstico. La infiltración a SNC fue en 2 pacientes (4.8%) y a testículo 1 paciente (2.4%). La respuesta al final de tratamiento de inducción fue 90.5 % y solo 2 pacientes (4.8%) con enfermedad mínima residual positiva pero menos de 1 %.

Conclusiones. En nuestro estudio reportamos un 90.5 % de pacientes con enfermedad mínima residual al final de inducción en 0.001 %, mientras que en el St Jude reporta el 78.8 %. La mortalidad en estos pacientes en fase de inducción a la remisión es de 2.4 % lo cual ha mejorado al compararlo con el 20 % que se tenía hasta el 2010 en este hospital.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, translocación, hipodiploidia, enfermedad mínima residual.

ABSTRACT

Introduction. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in pediatrics. In 2009, the results of the St Jude Total XV (SJTXV) protocol with a global survival of 92% were published. In August 2014, said protocol was implemented in the CHMH.

Methodology. Patients with a diagnosis of ALL were captured during the period from August 2014 to September 2019. All diagnoses of ALL were included, excluding those unable to assess the diagnosis molecularly or with biphenotypic ALL. Patients with change of address were eliminated. A data collection sheet (Appendix 3) was used and the statistical package SPSS 24 was used for descriptive statistics, Chi2 test and Student t test, Kaplan Meier curves.

Results. 42 patients were included, all received the SJTXV protocol. 15 were women (35.7%) and 27 men (64.3%), the average age was 6.45 +/- 4.9 years. The most common clinical presentation was infiltrative syndrome (83.3%), hemoglobin on average was 7.6 g / dl +/- 3.07. The total leukocyte count varies from a minimum of 1380 x103 uL to a maximum of 890,000 x103 uL. 11 patients (26.2%) presented with tumor lysis syndrome and 11.9% had leukostasis data. 5 patients (11.9%) with renal infiltration. The most common immunophenotype was pre-B in 35 patients (83.3%). The most frequent DNA index was euploid (59.5%). 8 patients presented translocations to the diagnosis. Infiltration into CNS was in 2 patients (4.8%) and 1 patient (2.4%). The response at the end of induction treatment was 90.5% and only 2 patients (4.8%) with minimal residual positive disease but less than 1%.

Conclusions In our study we reported 90.5% of patients with minimal residual disease at the end of induction at 0.001%, while in St Jude it reports 78.8%. The mortality in these patients in the induction phase of remission is 2.4%, which has improved when buying with the 20% that was available until 2010 in this hospital.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, translocation, hypodiploidia, minimal residual disease.

1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo, se encuentra dirigida hacia la descripción de las características biológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en pediatría, dentro del marco de práctica clínica y académica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, con el principio de resaltar la importancia de la experiencia obtenida, resultado del uso de protocolos internacionales de tratamiento de uso institucional (Protocolo San Judas Total XV).

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La LLA es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica, la supervivencia global de estos pacientes ha incrementado progresivamente, siendo en la actualidad 92 % con el protocolo St Jude total XV. En nuestro país desde la implementación del Seguro Popular (SP) el costo del tratamiento de los pacientes con cáncer queda cubierto a través del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos. Los protocolos de quimioterapia para el tratamiento de LLA, fueron consensados y publicados como protocolos técnicos por el Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y en la Adolescencia en el año 2010. Pese a que los resultados del protocolo St Jude total XV para LLA fue publicado en el 2009, este no fue incluido en los protocolos técnicos, en dichos protocolos se mencionan esquemas de quimioterapia que incluyen al grupo de BFM (Berlin-Frankfurt- Münster) y St Jude XIIIb. Dado que la supervivencia global de los protocolos St Jude XIIIb y BFM no llega al 90 %, fue necesario el cambio a un protocolo con mejores probabilidades de curación como lo es el St Jude total XV. Además, con el uso del protocolo St Jude XIIIb se incrementa el riesgo de una segunda neoplasia del tipo Leucemia Mieloide Aguda, sin olvidar los efectos dañinos asociados al uso de radioterapia al sistema nervioso central por los protocolos propuestos por el Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y en la Adolescencia. En agosto de 2014 en el Departamento de Hemato-oncología pediátrica del Centenario Hospital se tomó la decisión de cambiar de protocolo de quimioterapia para el tratamiento de LLA, iniciando así el protocolo St Jude total XV, para tratar de mejorar la supervivencia global y disminuir las secuelas a largo plazo de la radioterapia y el riesgo de desarrollo de Leucemia Mieloide Aguda.

1.2 JUSTIFICACIÓN.

Dado los resultados del protocolo St Jude total XV donde se reportó un incremento en la sobrevida global de hasta un 92 % en LLA, en agosto de 2014 se decidió implementar dicho protocolo de quimioterapia para tratar a los pacientes pediátricos con recién diagnóstico de LLA atendidos en el servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH).

La importancia de establecer características clínicas, laboratorio y moleculares al momento del diagnóstico va de la mano de los cambios que propone el grupo del St Jude total XV:

- Clasificación de pacientes de acuerdo con factores de riesgo al diagnóstico.
- Uso de una ventana terapéutica con Metotrexato, para evaluaciones de farmacocinética.
- Evaluación y reclasificación de acuerdo con resultado de enfermedad mínima residual (EMR) al día 19 de la inducción y posteriormente al final de esta.
- Uso de Terapia intratecal de acuerdo con el riesgo “sin irradiación profiláctica al SNC” con un volumen aproximado de 8ml y posterior posicionamiento en decúbito-prono con la finalidad de optimizar el flujo de quimioterapia intratecal.
- Intensificación de quimioterapia de acuerdo con riesgo y discontinuación de VP-16 protocolario, con lo cual disminuyen las toxicidades asociadas a dicho fármaco, así como el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia.
- Ajustes farmacológicos con relación a genotipificación de pacientes, realizando estudios cualitativos sobre el metabolismo de tiopurina metil transferasa.

Al ser un protocolo nuevo de quimioterapia para el tratamiento de LLA es importante conocer las características clínicas, laboratorio, y de biología molecular que estos pacientes presentan al momento del diagnóstico ya que la estadificación adecuada tanto al inicio como al final de la terapia de inducción a la remisión, tiene impacto en la sobrevida global de los pacientes en el protocolo realizado por el grupo de St Jude.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes históricos.

La patología oncológica ha acompañado a la humanidad desde sus inicios, sin embargo, el estudio del cáncer como una enfermedad con características biológicamente específicas puede considerarse como una rama de terapia reciente dentro de la medicina.

La palabra “oncología” deriva del griego “*Onkos*” (masa o tumor) y “*Logos*”, (tratado o estudio), dentro de las primeras descripciones sobre el estudio de tumores, podemos citar los papiros encontrados por Edwin Smith (1872) los cuales se remontan al antiguo Egipto 3000 años antes de Cristo (a.C), en ellos se describen tumoraciones en glándulas mamarias de pacientes atendidas por los médicos de aquel entonces, siendo considerado el primer vestigio del estudio de la oncología en el mundo.

Heródoto (520 años, a.C) reportó una tumoración mamaria en Atossa (hija de Ciro y esposa de Darío).

Hipócrates (460- 375 a.C) considerado por muchas escuelas como el padre de la medicina, realizó la descripción de los “4 humores” en referencia a los distintos tipos de líquidos corporales presentes en el ser humano en estado de salud así como en estado patológico.

Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau (1827) realizó descripciones en la sangre de pacientes a los que describió con “sangre grumosa” haciendo referencia a este desorden hematológico que más tarde sería descrito como “Leucemia”.

John Hughes Bennet (1845) realizó un reporte de casos de pacientes con megalias abdominales, acompañadas de cambios sanguíneos a los cuales describió como “supuraciones”.

Rudolf Ludwing Karl Virchow (1821-1902) considerado como el “padre de la patología moderna” es de los primeros en refutar las antiguas teorías de “humorismos” luego de varios

estudios en autopsias de pacientes con megalias abdominales (similar a lo previamente descrito por Bennet).

Virchow es el primero en acuñar el término “*Leukemia*” haciendo referencia al vocablo griego “*Leukos*” (blanco), cambio que observó en la consistencia sanguínea de los pacientes estudiados, con lo cual revolucionó el estudio de la oncología mundial.¹

En la actualidad el estudio de la Leucemia Linfoblástica aguda ha sido perfeccionado en muy poco tiempo en relación con los nuevos avances tecnológicos, esto de la mano de una mejoría en el conocimiento biológico de la enfermedad, mayor número de auxiliares diagnósticos y refinamiento en las terapias, lo cual ha impactado de manera sobresaliente el pronóstico de esta enfermedad.

2.2 Epidemiología.

El cáncer infantil con relación a la población general es poco frecuente con un promedio de 1 a 2 casos por cada 10,000 pacientes menores de 14 años al año en Estados Unidos de América (EUA). Aproximadamente 15,100 niños y adolescentes menores de 20 años serán diagnosticados con cáncer en EUA, con una tasa de incidencia anual promedio de 18.8 casos por 100,000 habitante.²

El cáncer infantil sigue siendo la principal causa de mortalidad relacionada con la enfermedad entre los niños de 1 a 14 años. La probabilidad de que una persona joven llegue a la edad adulta y sea diagnosticada con cáncer durante la infancia es aproximadamente 1 de cada 300 para los hombres y 1 de 333 para las mujeres³

La LLA es la patología neoplásica más común en la edad pediátrica, representando el 25.4% de todos los diagnósticos de cáncer en menores de 14 años.⁴ A su vez, representa el 72% de todos los casos de leucemia infantil.⁵

Aproximadamente 4,900 niños son diagnosticados con LLA cada año en EUA, con una incidencia de 3 a 4 casos por 100,000 habitantes.⁶

Dentro de los grandes grupos de estudio sobre la epidemiología de la LLA, también se toma en cuenta la relación al origen étnico (sobre todo los estudios en EUA) en donde se observó mayor frecuencia de la enfermedad en anglosajones, en relación con los grupos afroamericanos, esta disparidad parece deberse al aumento temprano de la incidencia de LLA en anglosajones, que puede reflejar diferencias en la susceptibilidad, exposiciones ambientales o ambas, sin embargo existe controversia sobre si los resultados difieren entre los niños de diferentes grupos étnico.⁷ Los primeros informes indicaron que los pacientes de origen afroamericano tuvieron peores resultados con relación a la sobrevida libre de enfermedad, pero esta diferencia ha disminuido o incluso desaparecido en estudios más recientes a medida que los resultados mejoraron para todos los pacientes. En relación con los pacientes hispanos residentes en EUA, se ha reportado una incidencia similar a los grupos afroamericanos, sin embargo, de manera histórica y social se ha comentado una menor sobrevida, todo ello relacionado tanto a la dificultad social para un diagnóstico oportuno, así como cambios farmacocinéticos que se han estudiado en nuestro grupo étnico.⁸

La incidencia de LLA relacionada al sexo, se ha reportado en múltiples grupos de estudios, con un mayor número de diagnósticos en el sexo masculino, sobre todo en la edad prepuberal, con un pronóstico más precario con relación al sexo opuesto. Todo lo anterior viene de la mano de la presencia de características pronósticas desfavorables observadas más frecuente en los varones.⁹

Existen diferencias geográficas en la frecuencia y la distribución de la LLA. Por ejemplo, es relativamente rara en el norte de África y el Medio Oriente donde el linfoma no Hodgkin es la neoplasia maligna infantil más común. En India y China la LLA es más común, pero su incidencia es todavía considerablemente menor que en el Occidente industrializado. Esta variación geográfica puede reflejar, en parte, la distribución de diferentes subtipos de LLA inmunológicos y citogenéticos. Parece haber una incidencia menor de LLA con precursor B en los países en desarrollo y una mayor incidencia de LLA de células T en los países más industrializados.¹⁰

2.3 Patogénesis.

La LLA como patología oncológica, ha sido de las mayormente estudiadas por todos los grupos internacionales de trabajo, siendo uno de los primordiales objetivos la descripción de su patogénesis de manera que para facilitar el entendimiento de esta, describiremos los factores de peso asociados al desarrollo de la enfermedad.

2.3.1 Factores Ambientales.

La radiación ionizante como asociación al desarrollo de cáncer infantil y específicamente relacionada al desarrollo de LLA tiene sus orígenes en los sobrevivientes de las explosiones nucleares sucedidas en Japón (Hiroshima y Nagasaki) durante la segunda guerra mundial.¹¹ El riesgo de leucemia estuvo relacionado con la dosis y fue mayor para los más cercanos a la explosión. Para las personas que recibieron dosis de exposición superiores a 100 centigray (cGy) , la relación dosis-respuesta para la producción de leucemia fue lineal. El tipo de leucemia observada estuvo relacionado con la edad de exposición, LLA se observó con más frecuencia en niños y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en adultos.¹² Es por ello por lo que en la actualidad, se limita la exposición a fuentes de radiación de tipo ocupacional y ambiental y se han implementado medidas para limitar sobre todo en grupos de mayor susceptibilidad como lo son ancianos, niños y mujeres embarazadas, con mayor riesgo para el desarrollo de cáncer en el producto. En estas últimas se ha informado un efecto leucemogénico significativo en niños expuestos en el útero a dosis de 0.3 a 0.8 cGy. La exposición a rayos X prenatales, sin embargo, probablemente represente una porción muy pequeña de los casos de LLA infantil, aun así, las prácticas obstétricas actuales, limitan el uso de radiaciones sobre todo durante el segundo y tercer trimestre.¹³

Dentro de otras asociaciones para el desarrollo de LLA que se han estudiado sin lograr definir el riesgo relativo ha sido los campos electromagnéticos ya que no ha habido algún estudio multicéntrico que avale dicha asociación. Herbicidas, pesticidas y sustancias alquilantes, también se han asociado en cierta medida como agentes asociados al desarrollo de LLA.¹⁴

2.3.2 Factores Personales.

2.3.2.1 Genéticos.

La genética ha jugado un papel de suma importancia dentro del estudio de la LLA, siendo una de las más sobresalientes ramas que en los últimos años ha brindado no solo auxiliares en la descripción de la patogenia, sino que además ha sido punta de lanza para protocolos terapéuticos en los que se toman en cuenta factores genéticos y epigenéticos para el ajuste de las terapias, y esto se correlaciona de manera directa con las múltiples observaciones en estudios multicéntricos en los cuales el común denominador para la leucemogénesis fue la demostración de anormalidades cariotípicas aleatorias y no aleatorias, anormalidades cromosómicas constitucionales, la denominada leucemia familiar, la alta incidencia de leucemia en gemelos idénticos y la evidencia epidemiológica molecular de la importancia de varios alelos de genes específicos. Dentro de las patologías que tienen un origen genético y se han asociado al desarrollo de LLA destacan el síndrome de Down (patología que aumenta 10-20% el riesgo de leucemia), síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, Ataxia-telangiectasia, así como síndrome de Shwachman.¹⁵ En el caso de la LLA familiar los informes reportan casos positivos entre hermanos y miembros de la misma familia de la misma generación o en otras generaciones. Los hermanos de niños con leucemia, incluida la LLA, tienen un riesgo de desarrollar la enfermedad aproximadamente de dos a cuatro veces mayor que los niños no emparentados en la población general.¹⁶ La aparición de leucemia en gemelos idénticos se ha utilizado para respaldar el papel de los factores genéticos; La concordancia de la leucemia aguda en gemelos monocigóticos se estima en hasta 25%, y aunque a menudo es el resultado de la circulación intrauterina compartida (dado que mediante las técnicas de huella molecular se puede demostrar que el clon leucémico es idéntico en los dos gemelos) Ambos pacientes compartieron exposiciones similares a los factores leucemógenos prenatales o postnatales.¹⁷ El riesgo de concordancia leucémica entre gemelos (tanto mono y dicigóticos) es más alto en la infancia, disminuye con la edad y después de los 7 años pasa a ser similar al de las personas dentro de la población general.¹⁸

2.3.2.2 Infecciones virales.

Dentro del estudio de la LLA, en los últimos años ha llamado la atención una posible asociación cada vez mayormente descrita acerca de virus oncogénicos. En el panorama de un paciente pediátrico, en el cual el estado del sistema inmunitario se encuentra inmaduro, pudiendo ser más susceptible a virar hacia estados de malignidad hematológica. Es bien estudiado la asociación del virus de Epstein-Barr (EBV) con casos de linfoma de Burkitt endémico, el subtipo morfológico L3 de LLA y algunos casos de linfoma de Hodgkin.

Los virus linfotrópicos humanos I y II son retrovirus que están implicados en algunos casos de leucemia de células T adultas y células pilosas. Los casos de neoplasias malignas infantiles se han relacionado con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero el espectro de histologías es diferente de los observados en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y generalmente no incluye LLA.¹⁹

2.3.2.3 Inmunodeficiencia.

En la actualidad se cuenta con múltiples estudios en donde se ha relacionado de manera directa enfermedades de inmunodeficiencia congénita y el desarrollo de LLA. Un ejemplo de ello son pacientes con enfermedades con el síndrome de Wiskott-Aldrich, Hipogammaglobulinemia congénita, Ataxia-telangiectasia (AT). Igualmente se han observado dichas asociaciones en pacientes que reciben tratamiento crónico con inmunosupresores. En varias revisiones sobre esta asociación se ha encontrado que hasta en un 30% de pacientes con diagnóstico de LLA se han observado niveles séricos de inmunoglobulina anormalmente.²⁰

2.3.3 Patogénesis clonal.

Dentro de la leucemogénesis se han desarrollado técnicas de evaluación celular (descritas en breve dentro del texto) con el fin de rastrear de manera puntual la célula de origen que se cree desarrolla una transformación maligna y tiene la capacidad de expansión y autorrenovación (célula progenitora leucémica). En el caso de la LLA pediátrica existe evidencia que los eventos que orillan el desarrollo de la leucemia se da en precursores linfoides comprometidos sin embargo continúan siendo una serie de asociaciones

complejas que involucran mutaciones espontáneas en las células B, T o en sus células madre progenitoras dando como resultado la aparición de un “clon pre-leucémico” dentro del desarrollo linfoide normal con el riesgo de transformación maligna sobre todo durante el reordenamiento de genes de inmunoglobulinas, en la actualidad se encuentra en estudio continuo como esta expansión clonal afecta el desarrollo de LLA y en paciente con la enfermedad manifiesta, como afecta sobre todo la terapia citotóxica así como el desarrollo posterior de terapias dirigidas para clonas específicas, todo lo anterior continua en estudio²¹

2.3.4 Patogénesis molecular.

Dentro de las definiciones actuales sobre leucemia linfoblástica aguda, se resalta un fundamento recientemente explorado gracias a las nuevas técnicas de procesamiento del materia genético y molecular. Dentro de la leucemogénesis se ha descubierto la existencia de alteraciones sobre procesos reguladores clave que controlan la proliferación hematopoyética, la diferenciación y la apoptosis (las señales moleculares que conducen a la muerte celular programada). Esto puede ocurrir a través de una variedad de mecanismos que incluyen alteraciones en las vías de señalización celular, con mutaciones que afectan la actividad o expresión de quinasas específicas y otras proteínas, expresión aberrante de protooncogenes o silenciamiento de genes supresores y la expresión de factores de transcripción quiméricos codificados por translocaciones cromosómicas.²²

2.4 CLASIFICACIÓN.

Existen múltiples clasificaciones para describir la LLA, todas ellas han sido modificadas en relación con los nuevos descubrimientos que se han obtenido a lo largo de los años, de manera general, hablamos de la existencia de una clasificación morfológica, inmunofenotípica y de categorización genética global, cada una de ellas con bemoles de importancia clínica y terapéutica que a continuación describiremos.

2.4.1 Clasificación morfológica.

Siendo de las primeras en desarrollarse, se encargaron de la descripción morfológica de LLA, basándose en hallazgos en los extendidos de médula ósea teñidos con Romanovsky

o Wright-Giemsa, sin embargo, era un método meramente subjetivo y dependiente de la persona que realizara la descripción. En la década de los 70's, una agrupación de estudiosos de la materia de origen francés, británico y estadounidense (FAB) crearon una clasificación de las descripciones morfológicas de los blastos leucémicos y a partir de dicha descripción lograron categorizar la leucemia aguda linfoblástica en tres grupos:

- Los linfoblastos L1 suelen ser más pequeños, con escaso citoplasma y nucléolos discretos. (ocupa el primer lugar en frecuencia en pacientes pediátricos con LLA aproximadamente el 85%)
- La variedad de linfoblastos L2 son más grandes y muestran una considerable heterogeneidad de tamaño, nucléolos prominentes y un citoplasma más abundante. (ocupa el segundo lugar en frecuencia de la LLA en pediatría con un 14%)
- Los linfoblastos del tipo L3, notable por su basofilia citoplásmica profunda, son grandes, con vacuolas, citoplásmica prominente y son morfológicamente idénticos a las células del linfoma de Burkitt. (Ocupa el tercer lugar en frecuencia con un 1% de pacientes con diagnóstico de LLA en pediatría).²³

Se ha descrito que los pacientes con LLA en pediatría con la morfología L1 cuentan con una mejor respuesta a la terapia de inducción a la remisión en relación con L2 y L3 respectivamente, sin embargo, el peso que actualmente se tiene dentro de los protocolos de estudio y dentro del protocolo San Judas TOTAL XV es menor, siendo sustituido por otros parámetros clínicos, de laboratorio y moleculares.

2.4.2 Clasificación inmunofenotípica.

La transformación leucémica y la expansión clonal pueden ocurrir en diferentes etapas de la maduración en el proceso de diferenciación linfoide.

El desarrollo de antisueros heterólogos y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos asociados a la leucemia humana indicaron que aproximadamente el 80% de los pacientes cuentan con un antígeno común CD-10, en su superficie celular. Este subconjunto leucémico ahora se conoce como CALLA (+). La demostración de inmunoglobulina intracitoplásmica en algunas de estas células, su reactividad con anticuerpos monoclonales específicos para antígenos asociados a células B y su capacidad para diferenciarse in vitro

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

en células con marcadores de células B maduras confirmaron que aproximadamente 80% a 85% de la LLA infantil los casos se desarrollan como resultado de la proliferación monoclonal de precursores de células B.²⁴ La presencia de inmunoglobulina citoplásmica (clg) ha sido un marcador útil para determinar el nivel de diferenciación de las células leucémicas del linaje B clg está presente en aproximadamente 20% al 30% de los casos de LLA precursora de células B.²⁵

Más de 200 anticuerpos monoclonales diferentes, que pueden detectar antígenos asociados con los diferentes linajes hematopoyéticos, están disponibles comercialmente. Usando un panel de anticuerpos monoclonales asociados con diversas etapas de diferenciación de células B junto con información sobre la presencia o ausencia de inmunoglobulina citoplásmica y de superficie, los investigadores clasificaron la LLA de linaje B en etapas de acuerdo con el grado de diferenciación o maduración. Sin embargo, ninguno de los anticuerpos monoclonales utilizados en el inmunofenotipo clínico de rutina son absolutamente linaje específico. La elección del panel de diagnóstico puede variar entre instituciones y laboratorios, pero para la caracterización de las leucemias linfoides, generalmente incluye anticuerpos para varios antígenos de células T con los siguientes Clúster de diferenciación (CD3, CD5, CD7) y antígenos del linaje B temprano (CD10, CD19, CD20 y CD22). Aunque la terapia mejorada ha superado muchos factores negativos, existen algunas diferencias pronósticas entre los diversos subgrupos de LLA de linaje B precursores, que continúan siendo verdaderas. La LLA de células B maduras tiene un pronóstico más pobre en comparación con los subgrupos de linaje B anteriores. Sin embargo, la distinción entre pacientes con LLA pre-B (clg +) (a veces denominada "célula pro-B") y aquellos con LLA pre-B temprana (clg +) no parece ser relevante. Sin embargo, se han reportado que en pacientes con LLA de células B precursoras cuyos linfoblastos manifiestan CD10 tienen un pronóstico más favorable que aquellos que no lo presentan. La expresión del antígeno CD34 de células madre, presente en aproximadamente dos tercios de la LLA precursora de células B, también parece estar asociada con un pronóstico mejorado.

Dentro de las múltiples descripciones de la variedad inmunofenotípica de la LLA se han detectado pacientes que comparten linaje Linfoide y mieloide a esto se le ha denominado leucemias "bilineales" o de linaje mixto. No se comprende la base biológica para la aparición de ellas, se ha sugerido que ocurren resultado de una activación genética inapropiada o aberrante.²⁶ Alternativamente, se ha propuesto que las leucemias de linaje mixto

representan la expansión clonal de la normalidad, bilineal o precursores de potencial que son difíciles de detectar en la médula ósea normal. La leucemia de linaje mixto a veces se asocia con hallazgos citogenéticos y moleculares particulares. Hay una mayor incidencia de fenotipo de linaje mixto en los casos de 11q23 anormales, especialmente en los casos t (4; 11) (q23; q23) y en las leucemias que contienen el cromosoma Filadelfia, t (9; 22). Las anomalías 11q23 y las anomalías citogenéticas t (9; 22) se asocian de forma independiente con pronóstico precario.

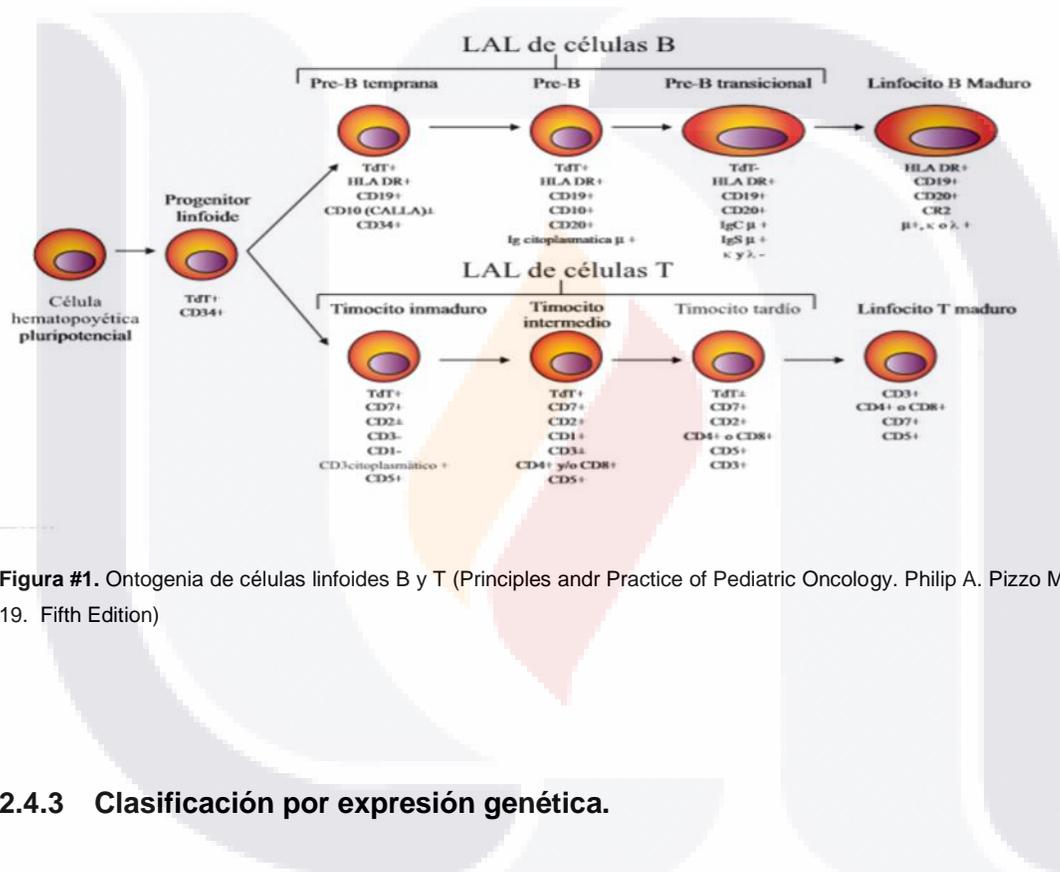


Figura #1. Ontogenia de células linfoides B y T (Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philip A. Pizzo M. D Chapter 19. Fifth Edition)

2.4.3 Clasificación por expresión genética.

En la actualidad el uso de técnicas para la detección de anomalías genéticas ha demostrado que el perfil de expresión génica es útil para definir subconjuntos significativos de LLA. Múltiples investigadores han demostrado que los seis subgrupos citogenéticamente definidos más importantes y de importancia pronóstica: t (12; 21), t (9; 22), t (1; 19); t (4; 11), LLA de células T e hiperdiploidía mayor que 50 cromosomas pueden identificarse por sus señales de expresión de RNA. Las mejoras técnicas en el análisis citogenético han contribuido cada vez más a la comprensión de la biología y el tratamiento de la ALL. Al combinar los métodos más nuevos de bandas cromosómicas e hibridación in situ

fluorescente estándar (FISH), con las técnicas de genética molecular del cariotipo espectral (SKY) y la hibridación genómica comparativa (CGH); se detectan anomalías en las células leucémicas de prácticamente el 100% de los casos de LLA pediátrica.²⁷ Las anomalías citogenéticas informadas en la LLA implican tanto el número cromosómico (ploidía) como los reordenamientos estructurales. En relación con la ploidía se puede determinar directamente mediante el método clásico de contar el número modal de cromosomas en una preparación de cariotipo en metafase o mediante un método indirecto alternativo para medir el contenido de ADN mediante citometría de flujo. El contenido de ADN por citometría de flujo se informa como el índice de ADN, que es una relación entre la cantidad de fluorescencia observada en una célula diploide normal y el contenido fluorescente de los blastos de médula ósea (en G0 / G1) en el momento del diagnóstico. Las células normales diploides o pseudodiploides (citogenéticamente anormales pero que tienen un contenido normal de ADN) tienen un índice de ADN de 1.0. Hiperdiploidia representa un número de cromosomas mayor que 46 y índice de ADN mayor que 1.0. La hipodiploidía representa un número de cromosomas menor que 46 con un índice de ADN menor que 1.0. La ploidía de los cariotipos de LLA de linaje B ha sido reconocida durante mucho tiempo como un determinante pronóstico²⁸. Aunque el número absoluto de cromosomas elegidos como punto de corte para el análisis puede variar ligeramente entre los estudios, los casos de LLA infantil con mayor ploidía tienen el mejor pronóstico. La hiperdiploidía con significancia pronóstica se determina comúnmente como un índice de ADN de más de 1,16 que corresponde a un número modal de 53 cromosomas. Las anomalías cromosómicas estructurales también ocurren con frecuencia en la LLA, entre las anomalías estructurales encontradas, las translocaciones son las más comunes. Las translocaciones que son detectables por las técnicas estándar de bandas de Giemsa ocurren en aproximadamente el 40% de los casos, pero ese número aumenta con el uso de métodos de prueba más sensibles como FISH, CGH y SKY (descritos anteriormente). Las translocaciones son más frecuentes en los grupos pseudodiploide e hipodiploide, y solo raramente ocurren en otros grupos de ploidía. Parece haber una asociación entre ciertas translocaciones y el inmunofenotipo²⁹ La translocación más común de la LLA es t (12; 21), se asocia con un buen pronóstico, 25% de los pacientes con LLA pre-B en los Estados Unidos tienen esta anomalía, pero la prevalencia de este buen pronóstico aparece para variar ampliamente entre diferentes ubicaciones geográficas.³⁰ Por cariotipo estándar, aproximadamente 5% de los pacientes con LLA tienen deleciones visibles de 12p12-p13 y reordenamientos y

evidencia molecular de pérdida de heterocigosidad que involucra a esta misma región. La t (12;21) usualmente ocurre en pacientes con leucemia precursora de células B (CD10 +). La preponderancia de informes que usan análisis cromosómicos más sensibles (comúnmente FISH) ahora indica que un porcentaje mucho mayor de anomalías 12p ocurre en la LLA infantil. Resulta en la fusión de las regiones codificantes de dos factores de transcripción (TEL en el cromosoma 12p13, ahora conocido como ETV6, y AML1 en el cromosoma 21q22, ahora conocido como RUNX1). Esta fusión t (12; 21) parece ser necesaria pero no suficiente para causar la leucemia, promoviendo la diferenciación del progenitor B y la autorrenovación.³¹ Los eventos posteriores que causan la progresión a la leucemia verdadera no son ciertos. La resistencia de las células con la t (12; 21) a la inhibición de la proliferación mediada por TGF- β es un posible mecanismo, que puede proporcionar una ventaja proliferativa selectiva al clon pre-leucémico t(12; 21) en el contexto de una respuesta inmune desregulada a infección. La translocación t (12; 21) ocurre con mayor frecuencia en niños de 1 a 10 años y en CD10 (+) casos. Generalmente se considera un factor pronóstico favorable, aunque algunos estudios han sugerido un mayor riesgo de recaída tardía.³² La presencia de translocación at (12; 21) no es una garantía de tratamiento exitoso, sin embargo, se continúan los estudios con relación con su asociación. La t (1; 19) (q23; p13) es la segunda anomalía cromosómica más común en LLA pediátrica.³³ Se encuentra en 6.5% de todos los niños con LLA. Está presente en el 25% de los casos citoplásmicos de cadena pesada de IgM (cIg +) de la LLA de células pre-B y en el 1% de los casos de LLA pre-B de célula completa.³⁴ Esta translocación da como resultado la fusión del dominio de activación transcripcional del factor de transcripción E2A en el cromosoma 19p con el Dominio de unión de ADN de PBX1 ubicado en el cromosoma 1, banda q23. La proteína E2A-PBX1 resultante es un activador transcripcional que se ha asociado con una variedad de tumores en diferentes modelos animales, incluida la LLA de células T y la LMA.³⁵ Los casos de LLA pre-B que tienen la proteína t (1; 19) (q23; p13) y la proteína E2A-PBX1 tienen un mal pronóstico en las terapias estándar de la década de 1990 pero tienen mejores resultados en las terapias actuales. Ya no se usa en estrategias actuales de estratificación pronóstica. Las anomalías de 11q23 están presentes del 5% al 10% de los casos de LLA en niños. Prácticamente todas estas anomalías del 11q23 se han producido en la misma región de un gen denominado MLL (leucemia de linaje mixto), Se cree que la proteína MLL-1 es un importante regulador del desarrollo de las células hematopoyéticas pluripotentes. Se han encontrado más de 40 genes asociados para MLL, los más comunes

se encuentran en los cromosomas 4, 6, 9 y 19. Todos los pacientes con reordenamientos que involucran 11q23 / MLL tienen resultados de tratamiento significativamente peores que aquellos de pacientes clínicamente similares que no demuestran esta anomalía citogenética. La t (4; 11) (q21; q23) es la más frecuente de estas translocaciones. Se ha informado en hasta 5% de los casos de LLA infantil, es más común en las niñas generalmente ocurre en la LLA precursora de células B y se observa algo más frecuentemente en pacientes con enfermedad precoz de células B temprana (clg-). Un gran porcentaje de estos casos manifiesta un inmunofenotipo característico (es decir, CD10 + / CD15 + / CD19 +). Las células leucémicas de pacientes con t (4;11) pueden manifestar algunas características citoquímicas y estructurales de los monocitos y, por lo tanto, tienen características bifenotípicas. Debido a que otras translocaciones que involucran a 11q23 también se han asociado con características de linaje mixto [por ejemplo, t (11; 19) (q23; p12), t (9; 11) (p21; q23)], muchos han sugerido que las leucemias con el reordenamiento 11q23 surge de una célula progenitora pluripotente³⁶ El t (9; 22) (q34; q11) fue una de las primeras traslocaciones leucémicas descritas y hasta hace poco tiempo era la translocación con peor pronóstico en la LLA pediátrica.³⁷ Lo que ha cambiado este pronóstico (al menos para algunos de estos pacientes). t (9; 22) (q34; q11) la translocación altera el protooncogén c-abl en el cromosoma 9 que codifica la tirosina quinasa ABL, que es parte de la vía de señalización RAS. t (9; 22) resulta en la formación de un pequeño cromosoma marcador, conocido como el cromosoma Filadelfia (Ph), que se encuentra en aproximadamente 5% de la LLA infantil y 20% a 30% de la LLA adulta.³⁸ La translocación típica, t (9; 22) (q34; q11), es similar a la observada en la leucemia mieloide crónica (LMC). El cromosoma filadelfia de la LLA a diferencia de LMC, la translocación por lo general no se puede detectar en múltiples linajes celulares, en LMC, el gen c-abl en el cromosoma 9 se transloca a un tramo de 5,8 kb del cromosoma 22 conocido como la principal región de clúster de punto de corte (M-bcr) . En LLA Ph(+), sin embargo, los puntos de corte en el cromosoma 22 suelen aparecer corriente arriba desde el M-bcr en un sitio denominado región de clúster de punto de corte menor (m-bcr o bcr-2). La translocación coloca las secuencias de codificación c-abl bajo el control transcripcional de bcr (región de clúster de punto de ruptura) en el cromosoma 22. Los productos del gen BCR-ABL expresados en LLA Ph(+) es una proteína p185 BCR-ABL única con actividad de tirosina quinasa que es distinta de la proteína p210 BCR-ABL que se encuentra típicamente en LMC.³⁹ ambos productos de fusión codifican tirosina quinazas activas, immortalizan líneas celulares. En ratones, la

proteína de fusión p185 parece producir una enfermedad más agresiva con menor latencias que el p210. El cromosoma Ph (+) se ha observado tanto en la LLA precursora de células B como en la LLA de células T. Los niños con LLA Ph + tienden a ser mayores, tienen recuentos iniciales de leucocitos más altos y es más probable que muestren la morfología FAB L2. Las técnicas de PCR han demostrado ser útiles en el diagnóstico de BCR-ABL positivo. La proteína de fusión BCR-ABL confiere un mal pronóstico. La PCR cuantitativa y los ensayos de colonias han sido útiles para medir la Enfermedad mínima residual (EMR) Clínicamente, los pacientes con LLA Ph + responden pobremente a la terapia convencional, en las terapias estándar, estos pacientes tienen una tasa de inducción de remisión claramente más baja, una frecuencia más alta de leucemia del SNC y la recurrencia temprana de su enfermedad.⁴⁰

2.4.4 Clasificación de la Organización mundial de la salud sobre LLA.

La organización mundial de la salud, en su revisión 2016, agrupó la leucemia linfoblástica aguda y catalogó de acuerdo con inmunofenotipo, citogenética y características moleculares, todo lo anterior se observa en la siguiente tabla.

Leucemia/linfoma linfoblástico B
-Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera -Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento <i>KMT2A</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía -Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3); <i>IL3-IGH</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3); <i>TCF3-PBX1</i> <i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1-like</i> <i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico T
<i>Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana</i> <i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK</i>

Tabla # 1. Clasificación de Leucemia-Linfoma (Organización mundial de la salud, edición 2017)

2.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Luego de lo anterior descrito, abordaremos la manera en que acuden a consulta los pacientes, recordando que los signos y síntomas serán el reflejo de la infiltración de las células leucémicas sobre médula ósea, así como sobre tejidos extramedulares.

La frecuencia de presentación se muestra en la siguiente tabla, la cual refleja lo observado en centros de atención pediátrica.

SIGNO DE PRESENTACIÓN	PORCENTAJE
Hepato-esplenomegalia	68%
Esplenomegalia	63%
Fiebre	61%
Linfadenopatía	50%
Petequias	48%
Dolor óseo	23%

Tabla # 2 Características clínicas de mayor presentación ((Principles andr Practice of Pediatric Oncology. Philip A. Pizzo MD-Chapter 19. Fifth Edition)

La linfadenopatía, la hepatomegalia y la esplenomegalia son manifestaciones frecuentes de diseminación leucémica extramedular. La hepatoesplenomegalia ocurre en aproximadamente dos tercios de los pacientes y generalmente es asintomática. La linfadenopatía, generalmente indolora, puede ser localizada o generalizada. La duración de los síntomas en niños que presentan LLA puede variar de días a meses. La anorexia es común, pero la pérdida de peso significativa es poco frecuente. El dolor óseo, que afecta especialmente a los huesos largos, es común y refleja la afectación leucémica del periostio y el hueso. La LLA de células T representa aproximadamente el 15% de todos los casos y se destaca por sus características clínicas distintivas. Ocurre con frecuencia en niños mayores, que presentan un recuento leucocitario inicial alto y comúnmente tienen una masa mediastínica.⁴¹ Aproximadamente la mitad de los niños con LLA de células T tienen masas mediastínicas, y de un tercio a la mitad tienen recuentos iniciales de leucocitos mayores que 100,000 / mm³.⁴² Los pacientes con leucemia de células T también tienen una mayor incidencia de leucemia del SNC en el momento del diagnóstico (10% a 15%).⁴³

El niño con LLA típicamente presenta síntomas inespecíficos y puede simular una variedad de otras afecciones no malignas, así como malignas. Estos incluyen mononucleosis

infecciosa, púrpura trombocitopénica idiopática, linfocitosis infecciosa aguda, artritis reumatoide juvenil, tos ferina, infecciones por citomegalovirus o virus de Epstein-Barr, todas las cuales pueden tener características clínicas similares. La LLA infantil debe diferenciarse de otras neoplasias pediátricas que pueden presentarse con afectación de la médula ósea, incluidos particularmente el neuroblastoma y el linfoma no Hodgkin, razón por lo cual en todo paciente en el que se tenga la sospecha diagnóstica debe realizarse un examen clínico detallado que incluya todas las patologías anteriormente descritas para poder discernir entre los diferenciales.

2.6 AUXILIARES DIAGNÓSTICO.

De acuerdo con lo descrito el grado de invasión de células leucémicas dentro y fuera de la médula ósea, nos darán los cambios de laboratorio que pueden detectar los estudios generalmente realizados dentro del abordaje de un paciente con LLA. La anemia, trombocitopenia, así como cambios en la cuenta de la línea leucocitaria (leucocitosis / leucopenia) pueden observarse en los pacientes con LLA de manera variable, como se describe en las siguientes tablas.

LEUCOCITOS (x10 ³ /uL)	PORCENTAJE
> 50,000	17%
10,000 – 49,000	30%
<10,000	53%

Tabla # 3: Presentación de cuenta leucocitaria por frecuencia (Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philip A. Pizzo M. D. Chapter 19. Fifth Edition)

HEMOGLOBINA (g/dL)	PORCENTAJE
> 11.0	12%
7.0 - 11.0	45%
< 7.0	43%

Tabla # 4: Presentación de niveles de hemoglobina por frecuencia (Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philip A. Pizzo M. D Chapter 19. Fifth Edition)

PLAQUETAS (x10 ³ /uL)	PORCENTAJE
>100,000	25%
20,000 - 99,000	47%
<20,000	28%

Tabla # 5: Presentación de conteo plaquetario por frecuencia (Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philip A. Pizzo M. D Chapter 19. Fifth Edition)

El aumento de los niveles séricos de ácido úrico, más común en pacientes con una gran carga de células leucémicas, refleja el aumento del anabolismo y el catabolismo de las purinas. Una complicación importante de la hiperuricemia es la nefropatía por ácido úrico y la insuficiencia renal posterior. Se pueden encontrar varias anormalidades metabólicas, incluyendo disminución y aumento de los niveles séricos de calcio y aumento de los niveles de potasio y fósforo. Los riñones pueden estar infiltrados con células leucémicas y a menudo aumentan de tamaño en el momento del diagnóstico.⁴⁴ La hipercalcemia puede ser el resultado de la infiltración leucémica del hueso. Aunque los mecanismos de este fenómeno no están del todo claros, se ha informado de la liberación de una sustancia de tipo parathormona a partir de los linfoblastos.⁴⁵ Los niveles elevados de fósforo sérico pueden ocurrir como resultado de la lisis celular leucémica y pueden inducir hipocalcemia. La disfunción hepática resultante de la infiltración leucémica del hígado suele ser leve independientemente del grado de hepatomegalia. La lisis de células leucémicas, la hematopoyesis ineficaz y la afectación hepática están asociadas con la elevación de la DHL sérica. Aproximadamente del 5% al 10% de los pacientes recién diagnosticados, generalmente aquellos con LLA de células T, tienen una masa mediastínica anterior detectada en las radiografías de tórax. Los cambios esqueléticos, particularmente en los huesos largos, son comunes e incluyen líneas de detención del crecimiento metafisarias radiotransparentes transversales, elevación perióstica con engrosamiento cortical subperióstico reactivo, lesiones osteolíticas y osteoporosis difusa.⁴⁶ Pueden aparecer alteraciones de la coagulación, pero generalmente no son una característica de la enfermedad, y en la presentación, la coagulación intravascular diseminada se encuentra con poca frecuencia. Cuando las coagulopatías ocurren en el momento del diagnóstico o al comienzo de la terapia, generalmente se asocian con infección concomitante.

2.7 PATRONES DE PROPAGACIÓN.

La LLA como enfermedad de comportamiento sistémico, tiene la posibilidad de infiltrar cualquier órgano de la economía humana, dependiendo de factores como la carga leucémica, edad e inmunofenotipo (previamente descrito). Muchos pacientes tienen alguna evidencia de compromiso extramedular en el momento del diagnóstico. Los sitios más comunes de diseminación extramedular son el sistema nervioso central, los testículos, el hígado, los riñones, los ganglios linfáticos y el bazo. Sin embargo, prácticamente cualquier sitio en el cuerpo puede verse involucrado ya sea en la presentación inicial o la recaída. Dentro de los grupos de estudio, incluido el grupo del San Judas, se ha otorgado peso clínico y pronóstico a la infiltración del sistema nervioso central y la infiltración testicular.

2.7.1 Infiltración del sistema nervioso central.

Corresponde al menos del 5% de los pacientes con LLA y de acuerdo a los protocolos actuales, el porcentaje va hacia la baja, dada la profilaxis con quimioterapia intratecal se otorga en las mismas y sin los efectos secundarios que antes se otorgaba con el uso de radioterapia. Cuando se presenta por lo general se realiza en los pacientes sintomáticos, con un compromiso clínico que requerirá confirmación mediante una punción lumbar y obtención de Líquido cefalorraquídeo (LCR) para citocentrifugado, por lo general las células leucémicas serán inmunofenotípicamente similares a las presentes en la médula ósea. En los pacientes con el diagnóstico confirmatorio la clínica por lo general será en relación con el número de células leucémicas en el LCR, con aumento de la presión del compartimiento, aumento de proteínas y disminución de glucosa sin embargo ocasionalmente el número de células leucémicas no presenta pleocitosis significativa y el diagnóstico de leucemia meníngea puede llegar a ser más difícil. Existe controversia sobre el significado de las células blásticas en situaciones en las que el recuento total de leucocitos del LCR es bajo, como menos de 5 glóbulos blancos por mm³ con células blásticas. Este hallazgo clínico se identifica hasta en un 19% de los pacientes en la presentación inicial y se ha asociado con una mayor probabilidad de recaída del SNC en comparación con los pacientes sin linfoblastos en LCR. En la actualidad existe un consenso sobre el diagnóstico de enfermedad leucémica en el SNC, mediante el recuento de células blancas dentro del LCR y se muestra a continuación.

ESTADIO	CONDICIONES DEL LCR
CNS-1	Sin linfoblastos
CNS-2	Menos de 5 Glóbulos blancos/ μ L con blastos observados en el cito centrifugado.
CNS-3	Mayor/igual 5 glóbulos blancos/ μ L con blastos observados, parálisis de algún nervio craneal.

Tabla # 6. Características de Líquido cefalorraquídeo (LCR) según presentación clínica. (Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philip A. Pizzo M. D. Chapter 19. Fifth Edition)

*CNS: Sistema nervioso central

En casos sospechosos pero equívocos, la determinación de TdT es un medio adicional para confirmar el diagnóstico de leucemia del SNC.⁴⁷ Una punción traumática se considera factor de riesgo cuando la cuenta leucocitaria es más alta en sangre periférica, sin embargo la leucemia del SNC puede ser consecuencia de diseminación hematogena de células leucémicas circulantes o extensión directa de la médula ósea craneal. La diseminación hematogena puede ocurrir por migración de células leucémicas circulantes a través del endotelio venoso o como consecuencia de hemorragias petequiales en casos de trombocitopenia grave. El plexo coroideo, con sus abundantes capilares, a menudo es un sitio de infiltración leucémica. La extensión directa de las células leucémicas puede ocurrir desde la médula ósea craneal involucrada a través de las venas de conexión a la aracnoides superficial. Finalmente, la infiltración de la aracnoides profunda, la membrana de la glía y el parénquima cerebral en sí puede ocurrir. La diseminación directa desde la médula ósea craneal involucrada también puede ocurrir a lo largo del perineurio. Los signos y síntomas de la leucemia clínicamente manifiestan incluyen dolor de cabeza, náuseas y vómitos, letargo, irritabilidad, rigidez nucal, papiledema y otras manifestaciones de aumento de la presión intracraneal. La afectación del nervio craneal, que con mayor frecuencia afecta al séptimo, tercero, cuarto y sexto pares craneales, puede ocurrir con otros síntomas o como un evento aislado. La infiltración del nervio óptico puede provocar alteraciones visuales. Se ha observado afectación del VIII par craneal, que se manifiesta por hiperacusia, tinnitus, vértigo e incluso sordera. Una manifestación más inusual de la leucemia del SNC es el síndrome hipotalámico-obesidad, en el cual la destrucción del núcleo ventromedial del hipotálamo, el centro de saciedad produciendo hiperfagia, aumento de peso patológico y

diabetes insípida. También se han observado afectación subdural leucémica y leucemia epidural espinal con compresión de la médula espinal. Las masas de células leucémicas intracraneales ocurren con relativa poca frecuencia. Las numerosas manifestaciones neurológicas de la leucemia en SNC manifiesta obligan a los médicos a investigar exhaustivamente cualquier signo o síntoma neurológico en el niño con ALL para excluir la posibilidad de leucemia del SNC.⁴⁸

2.7.2 Leucemia testicular.

En la actualidad la demostración de la enfermedad testicular clínicamente es poco frecuente de encontrar al diagnóstico, sin embargo la experiencia de grupos de estudio han reportado que la enfermedad testicular oculta se podría demostrar mediante una biopsia en aproximadamente 25% de los paciente al diagnóstico (esto a pesar de la ausencia de clínica) práctica que actualmente se encuentra en desuso. La sospecha clínica de infiltración testicular se manifiesta con aumento indoloro unilateral generalmente (aunque puede ser bilateral) en dicho caso si sería indicado realizar biopsia testicular en cuña. La incidencia de resultados falsos negativos de biopsias testiculares obtenidas durante la terapia de mantenimiento o antes de suspender todos los tratamientos se aproxima al 10% Aunque se ha sugerido que la determinación de TdT puede ayudar a discriminar entre linfoblastos leucémicos y linfocitos reactivos en muestras de biopsia dudosas, el valor de TdT la determinación parece ser limitada.⁴⁹ La enfermedad testicular aislada generalmente se localiza dentro de los espacios intersticiales y en casos avanzados en los túbulos, dentro de los factores asociados a la enfermedad testicular se encuentran el inmunofenotipo T, cuentas leucocitarias arriba de 20,000 ($\times 10^3/\mu\text{L}$), linfadenopatía prominente, esplenomegalia y trombocitopenia menor a 30,000 ($\times 10^3/\mu\text{L}$).⁵⁰

2.8 FACTORES PRONÓSTICO.

Abarcando el abordaje previamente descrito sobre la LLA, se ha llegado por parte de varios grupos de estudio a calificar y catalogar ciertas características clínicas, de laboratorio, citogenéticas y moleculares, para el diseño de un pronóstico general para la leucemia linfoblástica aguda: Recuento inicial de leucocitos, edad al diagnóstico, sexo, raza, grado

de organomegalia, masa mediastinal, nivel inicial de hemoglobina, morfología, citogenética, inmunofenotipo, enfermedad en el SNC al diagnóstico, respuesta a la terapia de inducción a la remisión, nivel de receptores de esteroides y estado nutricional.

A pesar de todos los anteriormente numerados, existen varios de mayor peso, entre los que se encuentran la respuesta a la terapia de inducción, que en la actualidad tiene peso en la gran mayoría de los protocolos de tratamiento sobre la leucemia.^{51,52,53,54,55,56,57,58,59,60}

En la siguiente tabla se describen las características pronósticas para leucemia linfoblástica aguda.

CRITERIO	ALTO RIESGO
Edad	<1 año, > de 10 años
Cuenta leucocitaria	>50,000
Citogenética	t(12;21), t(4;11), t(1;19), t(9;22), Hipodiploidia.
Inmunofenotipo	Inmunofenotipo T, Bilineales
Respuesta a terapia (EMR)	EMR > 0.001, mala respuesta a terapia de inducción.
Sexo	Masculino
Estado nutricional	Desnutrición / Obesidad

Tabla #7. Factores de riesgo en grupos principales de estudio sobre leucemia pediátrica. (Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philip A. Pizzo M. DChapter 19. Fifth Edition)

*EMR: Enfermedad mínima residual.

3. METODOLOGÍA.

3.1 OBJETIVOS.

3.1.1 General.

Describir las características clínicas, de laboratorio, y moleculares en los pacientes pediátricos con recién diagnóstico LLA tratados con el protocolo St Jude total XV, atendidos en el servicio de Hemato-Oncología pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el período comprendido de agosto de 2014 a septiembre de 2019.

3.1.2 Específicos.

- Conocer las características clínicas de los pacientes con recién diagnóstico de LLA.
- Conocer las características de laboratorio de los pacientes con recién diagnóstico de LLA.
- Conocer las características moleculares de los pacientes con recién diagnóstico de LLA.
- Conocer la respuesta a tratamiento en la fase de inducción a la remisión con protocolo St Jude total XV.
- Conocer el estado actual de los pacientes incluidos en el período de estudio.

3.2 ANALISIS Y PROCESAMIENTO.

Tipo de estudio.

Retrospectivo.

Diseño de estudio

Descriptivo, analítico.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico nuevo de Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hemato-Oncología pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- Pacientes tratados con protocolo St Jude total XV en el período comprendido agosto 2014 a septiembre de 2019.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con Leucemia Aguda con Bifenotipia
- Pacientes que no se puedan tener información inicial de la biología molecular

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que cambiaran de residencia y por lo tanto no concluirían su tratamiento dentro del estudio durante el tiempo de este.

- Se recabaron los datos de acuerdo con la hoja de recolección de datos que se muestra en el apéndice 3.
- Se utilizaron el paquete estadístico SPSS 24 para estadística descriptiva, se realizó prueba de Chi2 y t de Student, curvas de Kaplan Meier.

4. RESULTADOS.

En el período comprendido del estudio se incluyeron 42 pacientes con diagnóstico de LLA, todos los pacientes incluidos recibieron el protocolo de quimioterapia St Jude total XV. De los 42 pacientes 15 fueron mujeres (35.7%), con edad promedio de 6.45 +/- 4.9 años. (Tabla 8).

Todos los pacientes ingresaron por el servicio de urgencias o por la consulta externa, las manifestaciones clínicas, fueron variables desde anemia, epistaxis, petequias, fiebre (no asociada a proceso infeccioso), adenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia, todas las manifestaciones clínicas se agruparon en 4 síndromes, siendo el más frecuente el síndrome infiltrativo (83.3 %), seguidos de síndrome anémico (69%), febril (54.8%), y hemorrágico (50%) (Tabla 9).

VARIABLE	NÚMERO DE PACIENTES: 42n
Mujeres n (%)	15 (35.7)
Hombres n (%)	27 (64.3)
Edad/años promedio +/- DE	6.45 (4.9)

Tabla# 8: Sexo y edad de los pacientes con diagnóstico de LLA, protocolo ST JUDE TOTAL XV

SÍNDROME CLINICO	N (%)
FEBRIL	23 (54.8)
INFILTRATIVO	35 (83.3)
ANÉMICO	29 (69)
HEMORRÁGICO	21 (50)

Tabla# 9: Síndromes clínicos asociados pacientes en protocolo ST JUDE TOTAL XV.

De los laboratorios que se tomaron al ingreso del paciente se incluyeron., la biometría hemática, química sanguínea, DHL, y electrolitos séricos para identificar el síndrome de lisis tumoral.

La hemoglobina en promedio 7.6 g/dl +/- 3.07, plaquetas 63,528 x10³ uL +/- 81,117 con un mínimo de 3,000 x10³ uL y un máximo de 350,000 x10³ uL.

La cuenta total de leucocitos varia de un mínimo de 1380 x10³ uL a un máximo de 890,000 x10³ uL. (tabla 10)

	PROMEDIO (DE)	MÍNIMO	MÁXIMO
Hemoglobina	7.6 mg/dL (3.07)	2.4	13.4
Plaquetas	63,528 (81117)	3000	350,000
Leucocitos	79215 (161153)	1380	890,000
Blastos sangre periférica (%)	20.52 (31.016)	0	96%

Tabla# 10. Características de laboratorio de pacientes en protocolo ST JUDE TOTAL XV.

De acuerdo a la cuenta leucocitaria los pacientes se clasificaron con hiperleucocitosis con una cuenta de leucocitos > 100,000 x10³ uL, leucocitosis con una cuenta < 100,000 x10³ uL y > a 50,000 x10³ uL y los pacientes con una cuenta menor a 50,000 x10³, el porcentaje de cada uno de ellos se muestra en la tabla 11.

Leucocitos x10e3/uL	N(%)
< 50, 000	31 (73.8)
>50,000 < 100,000	1 (2.4)
>100,000	10 (23.8)

Tabla# 11: Cuenta de leucocitos de pacientes en protocolo ST JUDE TOTAL XV.

Del total de pacientes, el 26.2 % (11 pacientes) presentaron síndrome de lisis tumoral y el 11.9 % leucostasis (principalmente a nivel pulmonar) Tabla 12.

EVENTO CLÍNICO ASOCIADO	N (%)
LISIS TUMORAL	11 (26.2)
LEUCOSTASIS	5 (11.9)

Tabla# 12: Eventos asociados a cuenta leucocitarias en protocolo ST JUDE TOTAL XV.

Un paciente con masa mediastinal y 5 (11.9%) con infiltración renal. Tabla 13.

EVENTO CLÍNICO ASOCIADO	N (%)
MASA MEDIASTINAL	1 (2.4)
INFILTRACIÓN RENAL	5 (11.9)

Tabla# 13: Eventos asociados a cuenta leucocitarias en protocolo ST JUDE TOTAL XV.

Con los datos clínicos, de laboratorio y de imagen se procedió a confirmar el diagnóstico mediante tinción de Wright de sangre periférica o de médula ósea. En nuestra muestra solo 7 % correspondió a Leucemia linfoblástica Aguda L2 de acuerdo a la clasificación de la FAB. De muestra tomada (sangre periférica o médula ósea) se realizaron estudios de citometría de flujo, índice de DNA y translocaciones.

En la tabla 4 se muestran los inmunofenotipos más frecuentes en nuestra población, siendo el inmunofenotipo Pre-B el más común con una frecuencia de 83.3 % (35 pacientes) y solo el 7.1 % de inmunofenotipo T.

INMUNOFENOTIPO	N (%)
Pro-B	4 (9.5)
Pre-B	35 (83.9)
Linfocitos T	3 (7.1)

Tabla# 14: Inmunofenotipo de pacientes en protocolo ST JUDE TOTAL XV.

En relación al índice de DNA, se describen los grupos, siendo el más frecuente (59.5%) el euploide o pseudohipodiploide (índice de DNA 1), seguido del hipodiploide 14.3 %.

ÍNDICE DE DNA	N (%)
Hipohiploide (<1)	6 (14.3)
Pseudohipohiploide (1)	25 (59.5)
Hiperdiploide (1.6-1.9)	8 (19)
Hiperdiploide extremo (> 1.9)	2 (4.8)

Tabla# 15: índice de DNA pacientes en protocolo ST JUDE TOTAL XV.

De las translocaciones estudiadas solo tuvimos alteración en 8 pacientes 3 (7.1%) con cromosoma filadelfia t(9;2), y con alteraciones en el cromosoma 11 tuvimos igual 3 pacientes. Un paciente con una translocación que normalmente se presenta en la leucemia mieloide aguda y es la translocación t (8;21) .

TRANSLOCACIONES	N (%)
t(12;21)	0
t(9;22)	3 (7.1)
t(1;19)	0
Involucro cromosoma 11	3 (7.1)
Otros: t(8;21), t(TAL;TCR)	2 (4.8)

Tabla# 16: Translocaciones encontradas en protocolo ST JUDE TOTAL XV.

En relación con la infiltración a sitios santuarios solo 2 pacientes (4.8 %), y un paciente con infiltración a testículo al diagnóstico.

SITIO DE INFILTRACIÓN	N (%)
SNC	2 (4.8)
Testículo	1 (2.4)

Tabla# 17: Sitios santuarios de infiltración en protocolo ST JUDE TOTAL XV.

Con los datos clínicos, de laboratorio, y moleculares (citometría de flujo y translocaciones), se definieron los factores pronósticos y se establecieron los grupos de riesgo para decidir el tratamiento que se iniciara.

En la tabla 18 se observa que el 73.8 % fue clasificado como un alto riesgo, seguido de un 9 % con riesgo habitual y solo 3 pacientes con muy alto riesgo.

RIESGO	N(%)
Habitual	8 (19)
Alto riesgo	31 (73.8)
Muy alto riesgo	3 (7.1)

Tabla# 18: Agrupación de pacientes de acuerdo al riesgo en protocolo ST JUDE TOTAL XV.

En la tabla 19. Se muestran las combinaciones de los diferentes factores de riesgo que se presentaron en los pacientes con alto y muy alto riesgo, siendo el más frecuente la combinación de edad mayor a 10 años más índice de DNA en 1.

FACTORES DE RIESGO	N (%)
Edad mayor a 10 años + índice DNA 1	6 (14.3)
Hiperleucocitosis + índice de DNA 1	4 (9.6)
Índice de DNA 1	3 (7.1)
Hipodiploide	2 (4.8)
t(9;22)	2 (4.8)
Hiperdiploidia extrema	2 (4.8)
Edad mayor 10 años + hiperleucocitosis + índice DNA 1	1 (2.4)
Edad mayor 10 años + hiperleucocitosis + índice DNA 1 + infiltración a testículo	1 (2.4)
Mala respuesta a esteroide	1 (2.4)
Mala respuesta a esteroide, Hiperleucocitosis, inmunofenotipo T, Índice DNA en 1	1 (2.4)
Edad e hipodiploide	1 (2.4)
Edad mayor de 10 años + hiperleucocitosis + índice DNA1 + t (9;22) + infiltración primaria a SNC	1 (2.4)
Monosomia del cromosoma 11	1 (2.4)
Infiltración primaria a SNC e índice de DNA en 1	1 (2.4)
Edad mayor de 10 años leucocitosis e índice de DNA 1	1 (2.4)
Edad Mayor de 10 años índice de DNA 1 , inmunofenotipo T	1 (2.4)

Hiperleucocitosis índice de DNA en 1 + inmunofenotipo T	1 (2.4)
Translocación Tal/TCR	1 (2.4)
Menos de 1 año + índice de DNA en 1 + alteraciones en el MLL	1 (2.4)
Índice de DNA en 1 + punción lumbar traumática	1 (2.4)
Hiperleucocitosis + índice de DNA en 1 + MLL	1 (2.4)

Tabla# 19: Asociación entre factores de riesgo en pacientes dentro de protocolo ST JUDE TOTAL XV.

Una vez establecido el riesgo de los pacientes se inicia el tratamiento, en nuestro grupo el 54.8 % se evaluó la ventana esteroide como profase, y del total que fueron evaluados el 21.7 % (5 pacientes) tuvo mala respuesta al esteroide.

Los pacientes fueron evaluados al día 15 de la inducción a la remisión y al final de la misma. La respuesta a tratamiento valorada por citometría de flujo al día 15 y al final de inducción a la remisión se clasificó en 4 grupos los que presentan 0.001 %, 0.001 a 0.99 % , 1 % a 4.99 % y los que presentan mayor a 5 % . El 90.5 % de los pacientes tuvieron una respuesta adecuada dos pacientes (4. 8%) con enfermedad mínima residual positiva pero menos de 1 %.

El riesgo establecido al inicio se reclasificó de acuerdo con la enfermedad mínima residual del día 15 y al final de inducción a la remisión. Los pacientes con clasificación inicial de riesgo habitual, pero con EMR mayor de 1 % al día 15 o con una mínima de 0.001 a 0.99 % al final de inducción a la remisión pasaron a ser del grupo de alto riesgo. Los de alto riesgo con EMR mayor de 1 % al día 15 o con una mínima de 0.001 a 0.99 % al final de inducción a la remisión permanecieron en el mismo riesgo. Cualquier paciente con EMR mayor a 1 % paso al grupo de muy alto riesgo y candidato a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Hasta el momento del estudio 36 (85.7%) pacientes se encuentran vivos, 6 defunciones. De los vivos el 13.9 % ha terminado el tratamiento y se encuentra en vigilancia, el resto en fase de mantenimiento.

Del total de pacientes solo un paciente (2.4%) falleció en inducción a la remisión y del resto en la fase de mantenimiento por recaída o por procesos infecciosos. Del total de pacientes

5 (12%) han presentado recaída, uno de ellos en vigilancia y fue aislado a médula ósea, los otros 4 fueron durante la fase de mantenimiento 2 a medula ósea únicamente, 1 combinado a medula ósea y SNC, y un paciente con recaída aislada a testículo.

Tabla 20: Valoración al final de inducción a la remisión. Valorado por enfermedad mínima residual.

ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL	N (%)
0.001 %	38 (90.5)
0.001 a 0.99 %	2 (4.8)
0.9 a 4.99 %	1 (2.4)
> 5 %	1 (2.4)

Tabla# 20: Valoración al final de inducción a la remisión, de acuerdo con EMR. protocolo ST JUDE TOTAL XV.

ESTADO ACTUAL	N (%)
Vigilancia	5 (13.9)
Mantenimiento	28 (77.8)
En otro protocolo de quimioterapia	3 (8.3)

Tabla# 21: Fase en la que se encuentran los 36 pacientes vivos del protocolo ST JUDE TOTAL XV.

5. DISCUSION:

En el estudio se incluyeron un total de 42 pacientes con recién diagnóstico de LLA, que ingresaron a recibir tratamiento con quimioterapia de acuerdo con el protocolo St Jude total XV.

Dentro de los pacientes reclutados en el protocolo SJTXV en el CHMH se realizó una modificación ya que no se contó con el equipo de leucoferesis para el manejo de las hiperleucocitosis, en su lugar se utilizó esteroide (prednisona o dexametasona) y en algunos casos Citarabina.

En el protocolo St Jude total XV, el uso de metotrexato a 1 gr antes de iniciar inducción a la remisión no impactó en el pronóstico final de los pacientes, por lo cual en nuestro estudio se utilizó esteroide en lugar del metotrexato.

Dentro del análisis de frecuencias por sexo, del 100% de pacientes 64.3 % fueron hombres, lo cual está por arriba de lo reportando en el St Jude Total XV donde se reportó un 56 %.

Se reportó un 23.8 % de pacientes con hiperleucocitosis, comparado con el 12.6 % del St Jude total XV, lo cual podría estar relacionado con un diagnóstico más tardío en el CHMH.

Desde el punto de vista de inmunofenotipo en el presente estudio se reportó 7 % con LLA de células T, mientras que en el St Jude total XV se reportó un 15 %, el mayor porcentaje de inmunofenotipo T en este último grupo se explicó por un mayor número de pacientes Afroamericanos.

En relación con infiltración al SNC al momento del diagnóstico en el CHMH se detectó 2 pacientes que representaron el 4.8 %, mientras que el St Jude total XV, reportaron 1.8 %. Se reportó a su vez solo un evento de infiltración testicular al diagnóstico el cual representó el 2.4 %.

El total de pacientes se agrupo por riesgos de acuerdo con lo propuesto por el St Jude total XV, observando un porcentaje mayor de pacientes con alto riesgo 73.8%, vs el 43.7 % del St Jude total XV. En nuestro estudio solo fue posible estudiar en la mayoría de los casos 4 alteraciones cromosómicas: t (9;22), t(12;21) t (1;19) y alteraciones que involucran en cromosoma 11 (gen MLL). Se documentó la presencia de t (9;22), en 3 pacientes que equivale al 7.1 % mientras en el ST Jude total XV se reportó solo el 2 % de pacientes con dicha translocación.

La presencia de factores de riesgo para clasificar en alto o muy alto riesgo fue muy variable siendo lo más frecuente la combinación de edad mayor a 10 años e índice de DNA en 1.

En relación con respuesta al tratamiento al final de terapia de inducción a la remisión se obtuvo en el CHMH un 90.5 % con remisión completa valorada por citometría de flujo (enfermedad mínima residual 0.001 %)

Un aspecto importante para recalcar es la mortalidad en la fase de inducción a la remisión donde solo se tuvo un paciente que representa el 2.4 % del total, esto contrasta con lo

reportado a nivel nacional y lo que se reportó previo en una tesis del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. En dicha tesis titulada "Leucemias Agudas en Pediatría. Experiencia de seis años en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo" se reportó una mortalidad del 20 % en pacientes con LLA en fase de inducción a la remisión.

6. CONCLUSIONES:

El protocolo de quimioterapia St Jude total XV para el tratamiento de LLA es posible llevarlo a cabo en un hospital de países en vías de desarrollo, ya que se cuenta con los fármacos necesarios y con la mayoría de las herramientas diagnósticas para clasificar al paciente. Además, se pruebas para evaluar la repuesta al tratamiento durante las diferentes fases de tratamiento.

El objetivo del estudio es describir las características clínicas, de laboratorio y moleculares de los pacientes que recibieron dicho esquema de quimioterapia. En general difieren de las del artículo del St Jude Total XV y es de esperarse ya que son 2 poblaciones genéticamente diferentes. Sin embargo, para sorpresa nuestra, aunque es un grupo pequeño el nuestro, nosotros reportamos un 90.5 % de pacientes con enfermedad mínima residual al final de inducción en 0.001 %, mientras que en el St Jude reporta el 78.8 %.

La mortalidad en estos pacientes en fase de inducción a la remisión es de 2.4 % lo cual ha mejorado al comprar con el 20 % que se tenía hasta el 2010 en este hospital. Lo cual refleja la existencia de un equipo multidisciplinario del Centenario Hospital Miguel Hidalgo para el manejo de las complicaciones que se presentan en estos pacientes durante la fase de mayor labilidad y riesgo de mortalidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/Libro_Oncologia_SEOM.pdf
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8–29.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–249.
4. Pollock BH, DeBaun MR, Camitta BM, 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.
5. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, et al. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2003;290:2008–2014.
6. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535–1548.
7. Greaves MF, Colman SM, Beard ME, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia* 1993;7:27–34.
8. Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer* 2009;124:2658–2670.
9. Milne E, Laurvick CL, Blair E, et al. Fetal growth and the risk of childhood CNS tumors and lymphomas in Western Australia. *Int J Cancer* 2008;123:436–443.
10. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371:1030–1043.
11. . Moloney WC. Leukemia in survivors of atomic bombing. *N Engl J Med* 1955;253:88–90.
12. Brill AB, Tomonaga M, Heysel RM. Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki, and a comparison with other human experience. *Ann Intern Med* 1962;56:590–609.
13. . Neglia JP, Robison LL. Epidemiology of the childhood acute leukemias. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:675–692.

14. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, et al. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005;23:60–75.
15. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41:1006–1010.
16. Khatib Z, Levi A, Pefkarou A, et al. Acute lymphocytic leukemia in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:45–47.
17. Duker NJ. Chromosome breakage syndromes and cancer. *Am J Med Genet* 2002;115: 125–129.
18. Infante-Rivard C, Guiguet M. Family history of hematopoietic and other cancers in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Detect Prev* 2004;28:83–87.
19. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *N Engl J Med* 1995;332:12–18.
20. Leung W. Immunotherapy in acute leukemia. *Semin Hematol* 2009;46:89–99.
21. Bernt KM, Armstrong SA. Leukemia stem cells and human acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46:33–38.
22. Felix CA, Reaman GH, Korsmeyer SJ, et al. Immunoglobulin and T cell receptor gene configuration in acute lymphoblastic leukemia of infancy. *Blood* 1987;70:536–541.
23. Campana D, Coustan-Smith E, Manabe A, et al. Prolonged survival of B-lineage acute lymphoblastic leukemia cells is accompanied by overexpression of bcl-2 protein. *Blood* 1993;81:1025–1031.
24. Brearley RL, Johnson SA, Lister TA. Acute lymphoblastic leukaemia in adults: clinicopathological correlations with the French-American-British (FAB) co-operative group classification. *Eur J Cancer* 1979;15:909–914.
25. Vogler LB, Crist WM, Bockman DE, et al. Pre-B-cell leukemia. A new phenotype of childhood lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1978;298:872–878.
26. Felix CA, Poplack DG. Characterization of acute lymphoblastic leukemia of childhood by immunoglobulin and T-cell receptor gene patterns. *Leukemia* 1991;5:1015–1025.
27. Killick S, Matutes E, Powles RL, et al. Outcome of biphenotypic acute leukemia. *Haematologica* 1999;84:699–706.

27. Mullighan CG, Downing JR. Genome-wide profiling of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions. *Leukemia* 2009;23:1209–1218.
28. Trueworthy R, Shuster J, Look T, et al. Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in Bprogenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:606– 613.
29. Look AT, Roberson PK, Williams DL, et al. Prognostic importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1985;65:1079–1086.
30. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, et al. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (>50 chromosomes). *J Clin Oncol* 2000;18:1876–1887.
31. Jackson JF, Boyett J, Pullen J, et al. Favorable prognosis associated with hyperdiploidy in children with acute lymphocytic leukemia correlates with extra chromosome 6. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1990;66:1183–1189.
32. Pettenati MJ, Rao N, Wofford M, et al. Presenting characteristics of trisomy 8 as the primary cytogenetic abnormality associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group (POG) Study (8600/8493). *Cancer Genet Cytogenet* 1994;75:6–10.
33. Guerrasio A, Rosso C, Martinelli G, et al. Polyclonal haemopoieses associated with long-term persistence of the AML1-ETO transcript in patients with FAB M2 acute myeloid leukaemia in continuous clinical remission. *Br J Haematol* 1995;90:364–368.
34. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110:1112–1115.
35. Pui CH, Crist WM, Look AT. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990;76:1449–1463.
36. Raimondi SC, Privitera E, Williams DL, et al. New recurring chromosomal translocations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991;77:2016–2022.
37. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, et al. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 1984;36:93–99.

38. Cannizzaro LA, Nowell PC, Belasco JB, et al. The breakpoint in 22q11 in a case of Ph-positive acute lymphocytic leukemia interrupts the immunoglobulin light chain gene cluster. *Cancer Genet Cytogenet* 1985;18:173–177.
39. Suryanarayan K, Hunger SP, Kohler S, et al. Consistent involvement of the bcr gene by 9;22 breakpoints in pediatric acute leukemias. *Blood* 1991;77:324–330.
40. Lin F, Chase A, Bungey J, et al. Correlation between the proportion of Philadelphia chromosome-positive metaphase cells and levels of BCR-ABL mRNA in chronic myeloid leukaemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;13:110–114.
41. Crist WM, Shuster JJ, Falletta J, et al. Clinical features and outcome in childhood T-cell leukemia-lymphoma according to stage of thymocyte differentiation: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1988;72:1891–1897.
42. Chang CY, Chiou TJ, Hsieh YL, et al. Leukemic infiltration of the urinary bladder presenting as uncontrollable gross hematuria in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:735–739.
43. Turker M, Oren H, Yilmaz S, et al. Unusual presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia: a case presenting with hypercalcemia symptoms only. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:116–117.
44. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, et al. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990;117:233–237.
45. Kikuchi M, Ohsaka A, Chiba Y, et al. Bone marrow aplasia with prominent atypical plasmacytic proliferation preceding acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1999;35:213–217.
46. Kushner DC, Weinstein HJ, Kirkpatrick JA. The radiologic diagnosis of leukemia and lymphoma in children. *Semin Roentgenol* 1980;15:316–334.
47. McIntosh S, Ritchey AK. Diagnostic problems in cerebrospinal fluid of children with lymphoid malignancies. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:28–31.
48. Bleyer WA. Biology and pathogenesis of CNS leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:57–63.
49. Verdi CJ, Hutter J, Grogan TM. Immunophenotyping to detect and characterize acute lymphocytic leukemia in testicular biopsies. *Pediatr Pathol* 1989;9:117–130.
50. Kuo TT, Tschang TP, Chu JY. Testicular relapse in childhood acute lymphocytic leukemia during bone marrow remission. *Cancer* 1976;38:2604–2612.

51. Sather HN. Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:166–172.
52. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14:18–24.
53. . Borowitz MJ, Carroll AJ, Shuster JJ, et al. Use of clinical and laboratory features to define prognostic subgroups in Bprecursor acute lymphoblastic leukemia: experience of the Pediatric Oncology Group. *Recent Results Cancer Res* 1993;131:257–267.
54. Herrera L, Yarbrough S, Ghetie V, et al. Treatment of SCID/human B cell precursor ALL with anti-CD19 and antiCD22 immunotoxins. *Leukemia* 2003;17:334–338.
55. Miller DR, Leikin S, Albo V, et al. 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;64:381–392.
56. Nachman J, Sather HN, Cherlow JM, et al. Response of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with and without cranial irradiation: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998;16:920–930.
57. Gaynon PS, Bleyer WA, Steinherz PG, et al. Day 7 marrow response and outcome for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:273–279.
58. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia—the importance of early marrow response: report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:389–398.
59. Chessells JM, Harrison CJ, Watson SL, et al. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987–1999. *Br J Haematol* 2002;117: 306–314.
60. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, 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.

ANEXOS.

ANEXO 1

QUIMIOTERAPIA INDUCCION A LA REMISION

DIA	FECHA	MEDICAMENTOS	Q. INTRATECAL
1		Prednisona Vincristina, Daunorrubicina	
2		Prednisona L Aspar	
3		Prednisona	
4		Prednisona L Aspar	
5		Prednisona	
6		Prednisona L Aspar	
7		Prednisona	
8		Prednisona Vincristina, Daunorrubicina , L Aspar	
9		Prednisona	
10		Prednisona L Aspar	
11		Prednisona	
12		Prednisona L Aspar	
13		Prednisona	
14		Prednisona	
15		Prednisona Vincristina (L-Aspar)	TIT + AMO
16		Prednisona	
17		Prednisona (L-Aspar)	
18		Prednisona	
19		Prednisona (L-Aspar)	
20		Prednisona	
21		Prednisona	
22		Prednisona Vincristina + Ciclofosfamida + Purinetol	
23		Prednisona + Purinetol + Citarabina	
24		Prednisona + Purinetol + Citarabina	

25		Prednisona + Purinetol + Citarabina	
26		Prednisona + Purinetol + Citarabina	
27		Prednisona + Purinetol	
28		Prednisona + Purinetol	
29		Purinetol	
30		Purinetol + Citarabina	
31		Purinetol + Citarabina	
32		Purinetol + Citarabina	
33		Purinetol + Citarabina	
34		Purinetol	
35		Purinetol	AMO

CONSOLIDACION

Esta etapa dura 56 días y hay 4 internamientos para quimioterapia

DIA	FECHA	MEDICAMENTO	Q. Intratecal1
1		Metotrexate 2.5 grs + Purinetol	TIT
15		Metotrexate 2.5 grs + Purinetol	TIT
29		Metotrexate 2.5 grs + Purinetol	TIT
43		Metotrexate 2.5 grs + Purinetol	TIT

MANTENIMIENTO PARA PACIENTES CON RIESGO ESTANDAR Y ALTO RIESGO DE ACUERDO St, Judas Total XV. Mujeres 120 semanas, Hombres 146 semanas (17 IT)

Semanaa	Fecha	Medicamentos	Laboratorios a realizar	IT
1		L-Aspar + 6MP + Dexa+ VCR + Doxo	Laboratorios	
2		L-Aspar + 6MP		
3		L-Aspar + 6MP		TIT
4		L-Aspar + 6MP + Dexa+ VCR + Doxo	Laboratorios	
5		L-Aspar + 6MP		
6		L-Aspar + 6MP		
REINDUCCION I (semanas 7,8 y 9)				
7		L-Aspar + Dexa+ VCR + Doxo	Laboratorios	TIT
8		L-Aspar + VCR + Doxo	Laboratorios	
9		L-Aspar + VCR + Dexa		
10		L-Aspar + 6MP		
11		L-Aspar + 6MP+ VCR + Doxo	Laboratorios	
12		L-Aspar + 6MP		TIT
13		L-Aspar + 6MP		
14		L-Aspar + 6MP + Dexa+ VCR + Doxo	Laboratorios	
15		L-Aspar + 6MP		
16		L-Aspar + 6MP		
REINDUCCION II (semanas 17,18 y 19)				
17		L-Aspar + Dexa+ VCR	Laboratorios	TIT
18		L-Aspar + VCR		
19		L-Aspar + Dexa+ VCR + Citarabina AD.	Laboratorios	
20		-----		

21		6MP + MTX	Laboratorios	
22		6MP + MTX		
23		Ciclofosfamida + citarabina		
24		Dexa + VCR		TIT
25		6MP + MTX	Laboratorios	
26		6MP + MTX		
27		Ciclofosfamida + citarabina		
28		Dexa + VCR		TIT
29		6MP + MTX	Laboratorios	
30		6MP + MTX		
31		Ciclofosfamida + citarabina		
32		Dexa + VCR		TIT
33		6MP + MTX	Laboratorios	
34		6MP + MTX		
35		Ciclofosfamida + citarabina		
36		Dexa + VCR		TIT
37		6MP + MTX	Laboratorios	
38		6MP + MTX		
39		Ciclofosfamida + citarabina		
40		Dexa + VCR		TIT
41		6MP + MTX	Laboratorios	
42		6MP + MTX		
43		Ciclofosfamida + citarabina		
44		Dexa + VCR		TIT
45		6MP + MTX	Laboratorios	
46		6MP + MTX		
47		Ciclofosfamida + citarabina		
48		Dexa + VCR		TIT
49		6MP + MTX	Laboratorios	
50		6MP + MTX		
51		Ciclofosfamida + citarabina		
52		Dexa + VCR		

53		6MP + MTX	Laboratorios	
54		6MP + MTX		
55		Ciclofosfamida + citarabina		
56		Dexa + VCR		TIT
57		6MP + MTX	Laboratorios	
58		6MP + MTX		
59		Ciclofosfamida + citarabina		
60		Dexa + VCR		
61		6MP + MTX	Laboratorios	
62		6MP + MTX		
63		Ciclofosfamida + citarabina		
64		Dexa + VCR		TIT
65		6MP + MTX	Laboratorios	
66		6MP + MTX		
67		Ciclofosfamida + citarabina		
68		Dexa + VCR+ 6MP		
69		6MP + MTX	Laboratorios	
70		6MP + MTX		
71		6MP + MTX		
72		Dexa + VCR + 6MP		TIT
73		6MP + MTX	Laboratorios	
74		6MP + MTX		
75		6MP + MTX		
76		Dexa + VCR + 6MP		
77		6MP + MTX	Laboratorios	
78		6MP + MTX		
79		6MP + MTX		
80		Dexa + VCR + 6MP		TIT
81		6MP + MTX	Laboratorios	
82		6MP + MTX		
83		6MP + MTX		
84		Dexa + VCR + 6MP		

85		6MP + MTX	Laboratorios	
86		6MP + MTX		
87		6MP + MTX		
88		Dexa + VCR+ 6MP		TIT
89		6MP + MTX	Laboratorios	
90		6MP + MTX		
91		6MP + MTX		
92		Dexa + VCR+ 6MP		
93		6MP + MTX	Laboratorios	
94		6MP + MTX		
95		6MP + MTX		
96		Dexa + VCR+ 6MP		TIT
97		6MP + MTX	Laboratorios	
98		6MP + MTX		
99		6MP + MTX		
100		Dexa + VCR + 6MP		
101		6MP + MTX	Laboratorios	
102		6MP + MTX		
103		6MP + MTX		
104		6MP + MTX		
105		6MP + MTX	Laboratorios	
106		6MP + MTX		
107		6MP + MTX		
108		6MP + MTX		
109		6MP + MTX	Laboratorios	
110		6MP + MTX		
111		6MP + MTX		
112		6MP + MTX		
113		6MP + MTX	Laboratorios	
114		6MP + MTX		
115		6MP + MTX		
116		6MP + MTX		

117		6MP + MTX	Laboratorios	
118		6MP + MTX		
119		6MP + MTX		
120		6MP + MTX		
121		6MP + MTX	Laboratorios	
122		6MP + MTX		
123		6MP + MTX		
124		6MP + MTX		
125		6MP + MTX	Laboratorios	
126		6MP + MTX		
127		6MP + MTX		
128		6MP + MTX		
129		6MP + MTX	Laboratorios	
130		6MP + MTX		
131		6MP + MTX		
132		6MP + MTX		
133		6MP + MTX	Laboratorios	
134		6MP + MTX		
135		6MP + MTX		
136		6MP + MTX		
137		6MP + MTX	Laboratorios	
138		6MP + MTX		
139		6MP + MTX		
140		6MP + MTX		
141		6MP + MTX	Laboratorios	
142		6MP + MTX		
143		6MP + MTX		
144		6MP + MTX		
145		6MP + MTX		
146		6MP + MTX		

DOSIS DE FARMACOS:

1.- 6-MP:

-50 mg/m²scdo las primeras 16 semanas, posteriormente 75 mg/m²scdo hasta terminar protocolo.

2.- Dexametasona:

Durante la reinducción I 8 mg/m²scdía divididos cada 8 hrs 7 días (semana 7 y 9) y en la reinducción II (semanas 17 y 19).

El resto del protocolo 12mg/m²scddía divididos cada 8 hrs por 5 días

3.- L. Asparaginasa:

25,000 UI/m²scdo semanal

4.- Vincristina:

Semanas 7 a 9 y 17 a 19 1.5mg/m²scdo

El resto del protocolo 2mg/m²scdo.

5.- Metotrexate:

40 mg/m²scdo IV

6.- Doxorrubicina:

30mg/m²scdo

7.- Altas dosis de Citarabina

2000 mg/m²scdo cada 12 hrs (4 dosis total)

8.- Ciclofosfamida

300 mg/m²scdo

9.- Citarabina

300 mg/m²scdo.

ANEXO 2

QUIMIOTERAPIA INDUCCION A LA REMISION

DIA	FECHA	MEDICAMENTOS	Q. INTRATECAL
1		Prednisona Vincristina, Daunorrubicina	
2		Prednisona L Aspar	
3		Prednisona	
4		Prednisona L Aspar	
5		Prednisona	
6		Prednisona L Aspar	
7		Prednisona	
8		Prednisona Vincristina, Daunorrubicina , L Aspar	
9		Prednisona	
10		Prednisona L Aspar	
11		Prednisona	
12		Prednisona L Aspar	
13		Prednisona	
14		Prednisona	
15		Prednisona Vincristina (L-Aspar)	TIT + AMO
16		Prednisona	
17		Prednisona (L-Aspar)	
18		Prednisona	
19		Prednisona (L-Aspar)	
20		Prednisona	
21		Prednisona	
22		Prednisona Vincristina + Ciclofosfamida + Purinetol	
23		Prednisona + Purinetol + Citarabina	
24		Prednisona + Purinetol + Citarabina	
25		Prednisona + Purinetol + Citarabina	
26		Prednisona + Purinetol + Citarabina	

27		Prednisona + Purinetol	
28		Prednisona + Purinetol	
29		Purinetol	
30		Purinetol + Citarabina	
31		Purinetol + Citarabina	
32		Purinetol + Citarabina	
33		Purinetol + Citarabina	
34		Purinetol	
35		Purinetol	AMO

CONSOLIDACION

Esta etapa dura 56 días y hay 4 internamientos para quimioterapia

DIA	FECHA	MEDICAMENTO	Q. Intratecal1
1		Metotrexate 2.5 grs + Purinetol	TIT
15		Metotrexate 2.5 grs + Purinetol	TIT
29		Metotrexate 2.5 grs + Purinetol	TIT
43		Metotrexate 2.5 grs + Purinetol	TIT

MANTENIMIENTO PARA PACIENTES CON RIESGO BAJO DE ACUERDO St, Judas
Total XV.

Mujeres 120 semanas, Hombres 146 semanas.

NOMBRE Y REGISTRO

Semanaa	Fecha	Medicamentos	Laboratorios a realizar	IT
1		6MP + Dexa+ VCR	BH, PFH, glucosa	
2		MTX + 6MP		
3		MTX + 6MP		
4		6MP+ Dexa+ VCR	BH, PFH, glucosa,	
5		MTX+ 6MP		
6		MTX+ 6MP		
REINDUCCION I (semanas 7,8 y 9)				
7		L-Aspar (X3)+ Dexa+ VCR + Doxo	BH, QS,PFH, Amil- lipa	TIT
8		L-Aspar (X3)+ VCR		
9		L-Aspar (X3)+ VCR + Dexa	BH, QS,PFH, Amil- lipa	
10		MTX + 6MP		
11		MTX + 6MP		
12		MTX + 6MP		TIT
13		MTX + 6MP		
14		6MP + Dexa+ VCR		
15		MTX + 6MP		
16		MTX + 6MP		
REINDUCCION II (semanas 17,18 y 19)				
17		L-Aspar(X3) + Dexa+ VCR + DOXO		TIT
18		L-Aspar(X3)+ VCR		
19		L-Aspar(X3)+ Dexa+ VCR		

20				
21		MTX + 6MP		
22		MTX + 6MP		
23		MTX + 6MP		
24		6MP + Dexa + VCR		TIT
25		MTX + 6MP		
26		MTX + 6MP		
27		MTX + 6MP		
28		6MP + Dexa + VCR		
29		MTX + 6MP		
30		MTX + 6MP		
31		MTX + 6MP		
32		6MP + Dexa + VCR		TIT
33		MTX + 6MP		
34		MTX + 6MP		
35		MTX + 6MP		
36		6MP + Dexa + VCR		
37		MTX + 6MP		
38		MTX + 6MP		
39		MTX + 6MP		
40		6MP + Dexa + VCR		TIT
41		MTX + 6MP		
42		MTX + 6MP		
43		MTX + 6MP		
44		6MP + Dexa + VCR		
45		MTX + 6MP		
46		MTX + 6MP		
47		MTX + 6MP		
48		6MP + Dexa + VCR		TIT
49		MTX + 6MP		
50		MTX + 6MP		
51		MTX + 6MP		

52		6MP + Dexa + VCR		
53		MTX + 6MP		
54		MTX + 6MP		
55		MTX + 6MP		
56		6MP + Dexa + VCR		
57		MTX + 6MP		
58		MTX + 6MP		
59		MTX + 6MP		
60		6MP + Dexa + VCR		
61		MTX + 6MP		
62		MTX + 6MP		
63		MTX + 6MP		
64		6MP + Dexa + VCR		
65		MTX + 6MP		
66		MTX + 6MP		
67		MTX + 6MP		
68		6MP + Dexa + VCR		
69		MTX + 6MP		
70		MTX + 6MP		
71		MTX + 6MP		
72		6MP + Dexa + VCR		
73		MTX + 6MP		
74		MTX + 6MP		
75		MTX + 6MP		
76		6MP + Dexa + VCR		
77		MTX + 6MP		
78		MTX + 6MP		
79		MTX + 6MP		
80		6MP + Dexa + VCR		
81		MTX + 6MP		
82		MTX + 6MP		
83		MTX + 6MP		

84		6MP + Dexa + VCR		
85		MTX + 6MP		
86		MTX + 6MP		
87		MTX + 6MP		
88		6MP + Dexa + VCR		
89		MTX + 6MP		
90		MTX + 6MP		
91		MTX + 6MP		
92		6MP + Dexa + VCR		
93		MTX + 6MP		
94		MTX + 6MP		
95		MTX + 6MP		
96		6MP + Dexa + VCR		
97		MTX + 6MP		
98		MTX + 6MP		
99		MTX + 6MP		
100		6MP + Dexa + VCR		
101		6MP + MTX		
102		6MP + MTX		
103		6MP + MTX		
104		6MP + MTX		
105		6MP + MTX		
106		6MP + MTX		
107		6MP + MTX		
108		6MP + MTX		
109		6MP + MTX		
110		6MP + MTX		
111		6MP + MTX		
112		6MP + MTX		
113		6MP + MTX		
114		6MP + MTX		
115		6MP + MTX		

116		6MP + MTX		
117		6MP + MTX		
118		6MP + MTX		
119		6MP + MTX		
120		6MP + MTX		
121		6MP + MTX		
122		6MP + MTX		
123		6MP + MTX		
124		6MP + MTX		
125		6MP + MTX		
126		6MP + MTX		
127		6MP + MTX		
128		6MP + MTX		
129		6MP + MTX		
130		6MP + MTX		
131		6MP + MTX		
132		6MP + MTX		
133		6MP + MTX		
134		6MP + MTX		
135		6MP + MTX		
136		6MP + MTX		
137		6MP + MTX		
138		6MP + MTX		
139		6MP + MTX		
140		6MP + MTX		
141		6MP + MTX		
142		6MP + MTX		
143		6MP + MTX		
144		6MP + MTX		
145		6MP + MTX		
146		6MP + MTX		

DOSIS DE FARMACOS:

1.- 6-MP:

75 mg/m²scdo **TODO EL MANTENIMIENTO**

2.- Dexametasona:

Durante la reinducción, 8 mgm²scdía divididos cada 8 hrs 7 días (semana 7 y 9) y en la reinducción II (semanas 17 y 19).

El resto del protocolo 8 mgm²scd día divididos cada 8 hrs por 5 días

3.- L. Asparaginasa:

10,000 UI/m²scdo 3 veces por semana

4.- Vincristina:

Semanas 7 a 9 y 17 a 19 1.5mgm²scdo

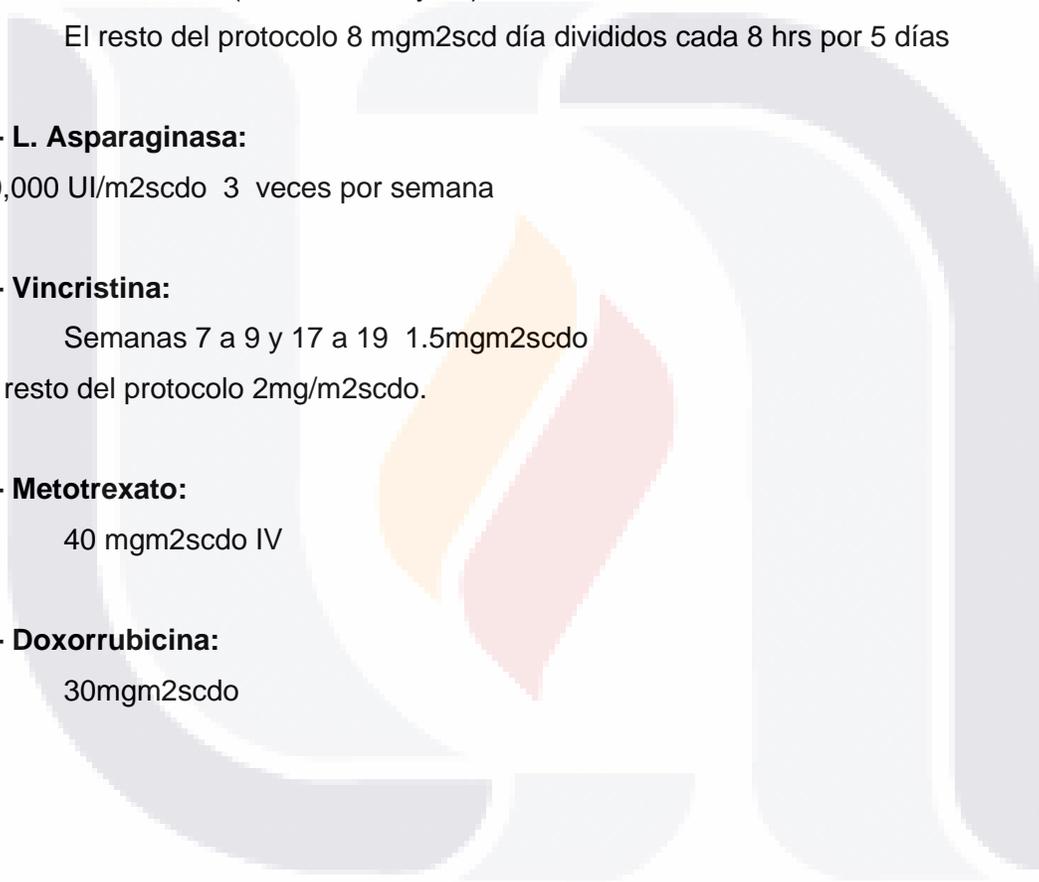
El resto del protocolo 2mg/m²scdo.

5.- Metotrexato:

40 mgm²scdo IV

6.- Doxorrubicina:

30mgm²scdo



ANEXO 3

CARACTERISTICAS DE PACIENTES PEDIATRICOS CON RECIEN DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON PROTOCOLO ST JUDE TOTAL XV EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.

NUMERO DE PACIENTE: _____

REGISTRO: _____

1.- Nombre					
2.- Genero	0). Femenino <input type="checkbox"/>	0). Masculino <input type="checkbox"/>			
3.- Fecha Nacimiento: (dd/mm/aaaa)	(____/____/____)				
4.- Edad al diagnóstico: (aa/mm)	(____/____)				
5.- Nacimiento	1). Ags <input type="checkbox"/>	2). Jalisco <input type="checkbox"/>	3). Zacatecas <input type="checkbox"/>		
	4). SLP <input type="checkbox"/>	4). Michoacán <input type="checkbox"/>	5.- Otros <input type="checkbox"/>		
6.- Residencia	1). Ags <input type="checkbox"/>	2). Jalisco <input type="checkbox"/>	3). Zacatecas <input type="checkbox"/>		
	4). SLP <input type="checkbox"/>	4). Michoacán <input type="checkbox"/>	5)- Otros <input type="checkbox"/>		
7. Inicio de síntomas (semanas)	()				
CUADRO CLINICO					
8. Palidez	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	9.- Petequias	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
10. Equimosis	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	11. Epistaxis.	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
12. Fiebre	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	13.-A.Cervicales	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
14.- A.axilares	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	15.-A. Inguinales	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
16.Hepatomegalia	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	17.Esplenomegalia	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>

19. Dolor óseo	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
SINDROMES					
20.Febril	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	21.Infiltrativo	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
22.Anémico	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	23.Hemorragico	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
LABORATORIOS					
24.Hemoglobina			25.Plaquetas		
26.Leucocitos			27.Blastos (%)		
28.Linfocitos			29.Neutros		
30.Monocitos					
31.Normal	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	32.Leucocitosis	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
33.Hiperleuco	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
34.Lisis	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	35.Leucostasis	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
IMAGEN					
36.Masa Medias	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	37.- Hepatome	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
38.Esplenomega	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	39.- Infil Renal	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
40.Otros					
41.FAB					

1) L1	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2 L2	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
42. INMUNOFENOTIPO					
1) Pro-B	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) B-Común	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) Pre-B	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	4) T	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
5) Bilineal	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	6) Biclinal	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
7) Co-expresión	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
43. INDICE DE DNA					
1) Hipodiploide	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) Euploide	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) Hiperdiploide	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	4) Hiper extremo	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
44.-TRANSLOCACIONES					
1) 12;21	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) 9;22	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) 1;19	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	4) MLL	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
5) Otras					
45. INFILTRACION A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL					
1) Presente	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) SNC 1	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) SNC 2	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	3) SNC 3	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>

Clinica del SNC3					
46. INFILTRACION A TESTICULO					
		1) SI <input type="checkbox"/>		2) NO <input type="checkbox"/>	
47. INFILTRACION A TESTICULO UNILATERAL					
		1) SI <input type="checkbox"/>		2) NO <input type="checkbox"/>	
48. INFILTRACION A TESTICULO BILATERAL					
		1) SI <input type="checkbox"/>		2) NO <input type="checkbox"/>	
49. DIAGNOSTICO CLINICO					
		1) SI <input type="checkbox"/>		2) NO <input type="checkbox"/>	
50. DIAGNOSTICO USG					
		1) SI <input type="checkbox"/>		2) NO <input type="checkbox"/>	
51. BIOPSIA					
		1) SI <input type="checkbox"/>		2) NO <input type="checkbox"/>	
52. CLASIFICACION DE RIESGO INICIAL					
1). Habitual				2) Alto	
3). Muy alto					
RESPUESTA A TRATAMIENTO					
53. Esteroide					
1) Buena		1) SI <input type="checkbox"/>		2) NO <input type="checkbox"/>	
				2) Mala	
				1) SI <input type="checkbox"/>	
				2) NO <input type="checkbox"/>	
54. Día 15					
1)EMR < 1		1) SI <input type="checkbox"/>		2) NO <input type="checkbox"/>	
				2) EMR >1<5	
				1) SI <input type="checkbox"/>	
				2) NO <input type="checkbox"/>	
3)EMR >5		1) SI <input type="checkbox"/>			
55. Final IR					
1)EMR < 1		1) SI <input type="checkbox"/>		2) NO <input type="checkbox"/>	
				2) EMR >1<5	
				1) SI <input type="checkbox"/>	
				2) NO <input type="checkbox"/>	

3)EMR >5	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
56.FALLA INDUCCION A LA REMISIÓN			1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	
57.ESTADO ACTUAL					
		1) Vivo <input type="checkbox"/>	2) Defunción <input type="checkbox"/>		
58. VIVOS					
1) IR	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) Consolidación	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) Mantenimiento	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	4) Vigilancia	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
6) Recaída	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
59. Semana de mantenimiento ()			Fecha		
60. Meses de vigilancia ()			Fecha		
61. Fase de recaída					
1) Consolidación	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) Mantenimiento	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) Vigilancia	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
62 Fase de defunción					
1) IR	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	2) Consolidación	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
3) Mantenimiento	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>	4) Vigilancia	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>
6) Recaída	1) SI <input type="checkbox"/>	2) NO <input type="checkbox"/>			
CAUSA DE LA DEFUNCION					



