

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”
División de Estudios de Posgrado



Características clínicas y de laboratorio en pacientes con
Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital
Infantil de Morelia

TESIS

Para obtener el grado de

Pediatra

Presenta

Eloy Pérez Rivera

Director de Tesis

Pediatra Oncólogo Silvia Chávez Gallegos

DICIEMBRE DEL 2013

DEDICATORIA

A mis padres:

Benito, mi papa, en el silencio de tu personalidad, en lo intenso de tus reacciones y en tus consejos que con un cariño que solo un padre que ama a su hijo y que un hijo que ama a su padre pueden entender, aprendí la forma a trabajar, a tener disciplina, y a cuidar a mi familia. Eres un gran papa!

Laura, mi mama, gracias por estar conmigo siempre, siempre admire tu fuerza para sacarnos adelante, gracias por enseñarme a amar. Gracias por ser siempre mi mama.

AGRADECIMIENTOS

A ti, Sandra, por enseñarme que la vida también es diversión. Tu sonrisa, tu ánimo y tu risa resulta ser la enfermedad más bonita y contagiosa con la que jamás me encontré.

A la Doctora Silvia por el apoyo en mi carrera. Gracias doctora por ser una inspiración en la medicina. Sobre todo gracias por enseñarme el trato humano y la responsabilidad que merecen los pacientes. En usted encontré la motivación para ser oncólogo pediatra y sobre todas las cosas, tener una familia.

A mi Dios, el que me ha dado fortaleza para continuar cuando he estado a punto de caer, por ello, con toda humildad le dedico este esfuerzo a Dios.

1. INDICE

1. INDICE GENERAL	3
I Abreviaciones	7
II Índice de figuras	8
III Índice de tablas	9
2. INTRODUCCION	10
3. MARCO TEORICO	11
3.1 Definición	11
3.2 Epidemiología	12
3.3 Fisiopatología	12
3.4 Etiología	13
3.4.1 <i>Radiación</i>	13
3.4.2 <i>Químicos</i>	13
3.4.3 <i>Quimioterapia</i>	13
3.4.4 <i>Genéticos</i>	13
3.4.5 <i>Mielodisplasia.</i>	13
3.4.6 <i>Antecedentes familiares de leucemia</i>	13
3.5 Diagnostico	14
3.6 Clasificación	14
3.6.1 Morfológica	14
3.6.2 Inmunofenotipo	15
3.6.3 Citogenética	18

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

3.6.3.1 Numero de cromosomas	18
3.6.3.2 Traslocaciones cromosómicas	19
3.7 Cuadro clínico	20
3.8 Características de laboratorio	22
3.9 Factores Pronósticos y Definición de Riesgo	22
3.9.1 Edad	23
3.9.1.1 Lactantes	23
3.9.1.2 Niños pequeños	24
3.9.1.3 Adolescentes y adultos jóvenes	24
3.9.2 Cuenta de leucocitos al diagnóstico	24
3.9.3 Sexo	25
3.9.4 Compromiso del SNC en el momento del diagnóstico	25
3.9.5 Compromiso testicular en el momento del diagnóstico	25
3.9.6 Etnia	26
3.9.7 Inmunofenotipo	26
3.9.8 Alteraciones citogenéticas	27
3.9.9 Enfermedad mínima residual	28
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION	31
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
6. JUSTIFICACION	33
7. OBJETIVOS	34
7.1 Objetivo general	34
7.2 Objetivo específico	34

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

7.2.1 Identificar edad de presentación	34
7.2.2 Describir las características clínicas	34
7.2.3 Conocer las características de laboratorio	34
8. METODOLOGIA	35
8.1 Sitio de estudio	35
8.2 Muestra	35
8.3 Diseño experimental	35
8.4 Criterios de inclusión	35
8.4.1 Diagnóstico de Leucemia Linfooblástica Aguda ratificado con análisis morfológico e inmunofenotípico de las células de médula ósea.	35
8.4.2 Sin tratamiento antineoplásico previo	35
8.4.3 Pacientes menores de 18 años.	35
8.5 Criterios de exclusión	36
8.5.1 Pacientes cuyo tutor no desee ingresar al protocolo	36
8.5.2 Leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfooblástica aguda de estirpe "T" o leucemia aguda bifenotípica	36
8.6 Criterios de eliminación	36
8.6.1 Información incompleta	36
8.7 Procedimientos	36
8.7.1 Aspirado de médula ósea.	37
8.7.2 Estudios de laboratorio generales	37
8.7.3 Estudios de gabinete	38
8.7.4 Inmuntipificación mediante Citometría de Flujo.	38

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia
Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

8.8	Análisis estadístico	38
8.9	Consideraciones éticas.	38
8.10	Recursos Físicos y Materiales	39
9.	RESULTADOS	40
10.	DISCUSION	44
11.	REFERENCIAS	49

I. ABREVIACIONES

LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
FAB	Franco-Americana-Británica
OMS	Organización Mundial de la Salud
NCI	National Cancer Institute
EMR	Enfermedad Mínima Residual

II. INDICE DE FIGURAS

Figuras

- | | |
|----------|---|
| Figura 1 | Evolución de una célula sanguínea. |
| Figura 2 | Células sanguíneas presentes en el torrente circulatorio humano. |
| Figura 3 | Maduración de los linfocitos. |
| Figura 4 | El cromosoma Filadelfia es una traslocación entre el oncogén ABL-1 y el punto de ruptura de conglomerados que produce el gen de fusión BCR-ABL. |
| Figura 5 | Protocolo y secuencia de estudio. |

III. INDICE DE TABLAS

Tablas

Tabla 1	Clasificación citomorfológica de la FAB.
Tabla 2	Estado de Sistema Nervioso Central al diagnóstico de LLA.
Tabla 3	Traslocaciones recurrentes en Leucemia Aguda Linfooblástica en niños.
Tabla 4	Estratificación de la leucemia linfooblástica aguda por grupos de riesgo.
Tabla 5	Distribución por sexo y edad.
Tabla 6	Características clínicas presentadas en el momento del diagnóstico.
Tabla 7	Características de importancia pronóstica presentadas en el momento del diagnóstico. Parte 1.
Tabla 8	Características de la biometría hemática presentadas en el momento del diagnóstico. Parte 2.

2. INTRODUCCION

Leucemia Aguda Linfooblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica y representa el 25% de todas las neoplasias malignas en niños.¹

En México la LLA constituye la primera causa de cáncer en menores de 15 años, ocupa la segunda causa de muerte en la edad pediátrica y se ha visto un incremento en su incidencia en los últimos años.² El pronóstico de esta neoplasia ha mejorado significativamente en las últimas décadas, a principio de los años 50's las tasas de supervivencia eran del 10% y a partir de los años 60's con la introducción de quimioterapia combinada y el advenimiento de la radioterapia las tasas de supervivencia libre de evento a 5 años son cercanas al 80%.³

Actualmente el tratamiento es adaptado al riesgo, el cual se determina al diagnóstico y al inicio del tratamiento con base en datos clínicos, de laboratorio y de respuesta temprana al tratamiento con el objetivo de incrementar las tasas de supervivencia con menor cantidad de secuelas.

3. MARCO TEORICO.

3.1 Definición.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por la expansión clonal y la detención de la diferenciación normal condicionada por mutaciones que determinan alteraciones en la proliferación y diferenciación celular.¹²

Figura 1. Evolución de una célula sanguínea

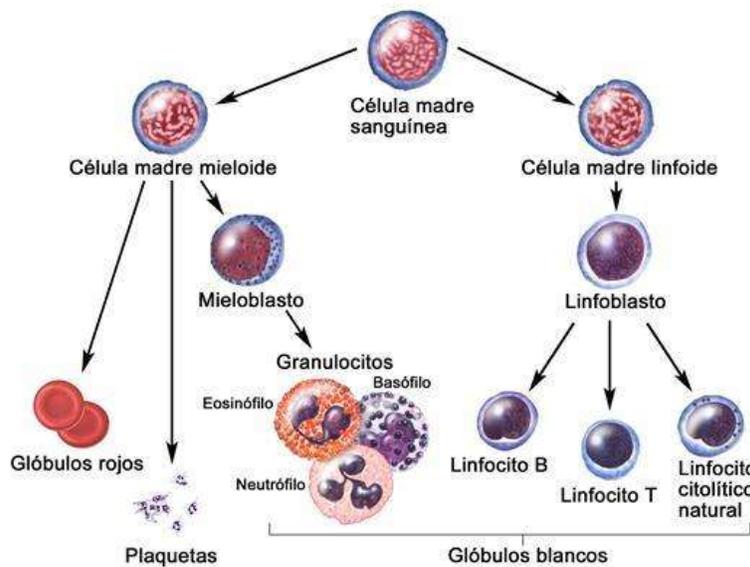
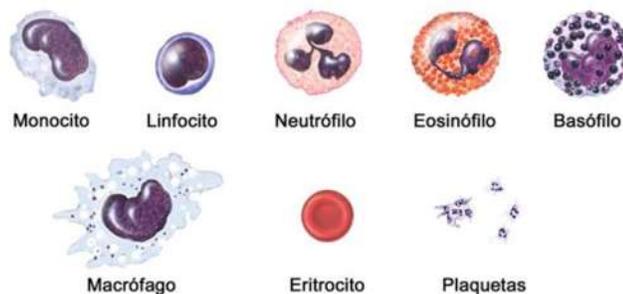


Figura 2. Células sanguíneas presentes en el torrente circulatorio humano.



3.2 Epidemiología.

Las leucemias agudas son el cáncer más común de la edad pediátrica, constituyen 25-30% de todas las neoplasias malignas de los niños. Se estima que se presenta con una tasa anual aproximada de 30 a 40 por millón de personas en los Estados Unidos.^{4,5} Al año, se diagnostica la LLA en aproximadamente 2.900 niños y adolescentes que en los Estados Unidos.^{5,6} Se observa un aumento marcado de la incidencia de LLA en niños de 2 a 3 años (>80 casos por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 casos por millón en niños de 8 a 10 años. La incidencia de LLA en niños de dos a tres años es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi 10 veces mayor que la de los adolescentes de 16 a 21 años.^{4,5} El sexo masculino es el afectado con mayor frecuencia.

La incidencia de LLA en niños hispanos es la más alta (43 casos por millón). La incidencia de LLA en niños blancos es más elevada que la de niños negros, con una incidencia casi tres veces más alta en niños blancos de 2 a 3 años que en niños negros.^{4,5}

3.3 Fisiopatología

Durante de la hematopoyesis normal, las poblaciones linfoides presentan diversos rearrreglos en las inmunoglobulinas o receptores de células. Este proceso puede ocurrir de manera anormal dando lugar a cambios genéticos que pueden eventualmente resultar en expansión clonal, con el consecuente desarrollo de una leucemia aguda linfoblástica.^{7,8}

3.4 Etiología

La etiología de la LLA es considerada multifactorial. Los siguientes factores se consideran importantes en la patogénesis de la LLA.

3.4.1 *Radiación.* Las personas expuestas a concentraciones muy altas de radiación como es el tratamiento médico para el cáncer, los rayos X dentales, las tomografías computarizadas de diagnóstico.^{7,8}

3.4.2 *Químicos.* Exposición al benceno en el lugar de trabajo, el humo del tabaco y la gasolina.^{7,8}

3.4.3 *Quimioterapia.* Agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa utilizados para combatir el cáncer.

3.4.4 *Genéticos.* El síndrome de Down^{7,8}, Síndrome de Bloom¹⁰, Anemia de Fanconi, Agamaglobulinemia Congénita^{7,8}, Síndrome de Poland, Síndrome de Shwachman-Diamond^{8,9}, Ataxia Telangiectasia¹¹, Síndrome de Li-Fraumeni^{7,8}, Neurofibromatosis⁷, Anemia de Diamond-Blackfan, Enfermedad de Kostmann^{7,8}, se asocian con aumento en el riesgo de padecer leucemia aguda.

3.4.5 *Mielodisplasia.* Las personas con ciertos trastornos sanguíneos tienen un mayor riesgo de padecer LLA.

3.4.6 *Antecedentes familiares de leucemia.* Es raro que más de una persona en una familia tenga leucemia. Cuando esto sucede, lo más probable es que se trate de leucemia linfocítica crónica. No obstante, sólo pocas personas con leucemia linfocítica crónica tienen a su padre, madre, hermano, hermana, hijo o hija que padece también esta enfermedad^{7,8}

3.5 Diagnostico

El estándar de oro es mediante la realización de aspirado de medula ósea en el cual se identifican los blastos. El compromiso medular observado por microscopía óptica se define de la siguiente manera:

- a) M1. Menos de 5% de blastos.
- b) M2. De 5 a 25% de blastos.
- c) M3. Más de 25% de blastos.

La mayoría de los pacientes de leucemia aguda presentan una médula M3.¹²

3.6 Clasificación

La clasificación actual de las leucemias incluye la morfología, citogenética, inmunofenotipo y de acuerdo al riesgo del paciente para presentar recaída, la cual tiene el propósito de definir categorías con características clínica y biológicamente comunes.¹²

En términos generales, las leucemias se clasifican en agudas y crónicas, y de acuerdo al linaje en linfoides y mieloides. En niños, las leucemias agudas son las más frecuentes y representan 97-99%, mientras que las crónicas ocurren sólo en 1 a 3% de los casos. Dentro de las leucemias agudas, las linfoblásticas son cuatro veces más frecuente que las de estirpe mieloide.¹²

3.6.1 Morfológica

La clasificación de la FAB (French-American-British), fue diseñada a finales de la

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

década de los 70's, se basa en hallazgos morfológicos y divide a las LLA en tres subtipos morfológicos. El 85% de los niños con Leucemia Aguda Linfoblástica presentan el subtipo morfológico L1, el 14% presenta el subtipo L2 y solamente el 1% presenta el subtipo L3.¹³ El Cuadro 1 detalla las características de cada uno de estos subtipos.

Tabla 1. Clasificación citomorfológica de la FAB.

Subtipo	L1	L2	L3
Tamaño de las células	Predominantemente pequeñas	Grandes, heterogéneas	Grandes homogéneas
Cromatina Nuclear	Homogénea en todos los casos	Variable; heterogénea en la mayoría de los casos	Finamente desenrollada y homogénea
Forma del núcleo	Regular; ocasionalmente hendido o indentado	Irregular hendido, la indentación es común	Regular oval o redondeado
Nucléolo	No visible o pequeño discretamente más vesicular	Presentes en uno o más y son prominentes	Prominentes, uno o más
Cantidad de citoplasma	Escaso	Variable; moderado a abundante	Moderadamente abundante
Basofilia del citoplasma	Escasa a moderada; relativamente intensa	Variable; es profunda algunas veces	Muy profunda
Vacuolas citoplasmáticas	Variable	Variable	Casi siempre prominentes

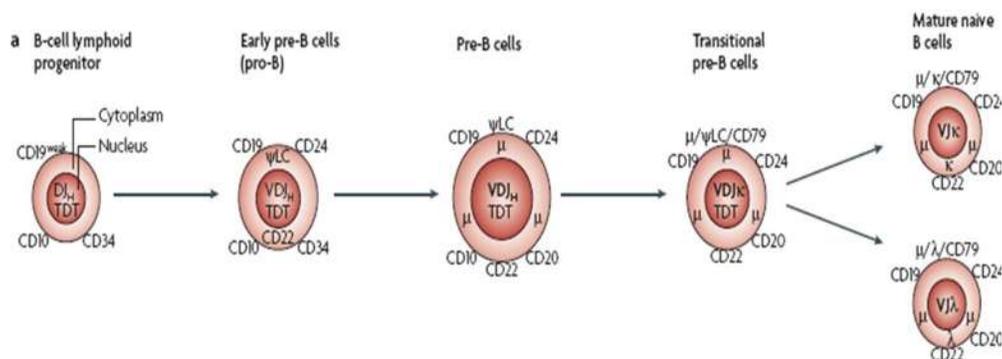
3.6.2 Inmunofenotipo

La hematopoyesis es un complejo proceso en el que las células sanguíneas expresan de manera coordinada antígenos nucleares, citoplásmicos y de superficie que les confieren características y funciones que son determinantes para la diferenciación y maduración. La mayoría de las células leucémicas comparten características con los progenitores normales. La clasificación inmunobiológica se establece empleando un panel de anticuerpos asociados a

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

linaje y que se basa en las secuencias normales de maduración.

Figura 3. Maduración de los linfocitos



Antes de 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificaba la leucemia linfoblástica de células B como *leucemia linfoblástica de células B precursoras*; esta terminología todavía se usa con frecuencia en la literatura médica sobre la LLA infantil para distinguirla de la LLA de células B maduras, que ahora se llama leucemia de Burkitt y exige un tratamiento distinto del administrado para la LLA de células B precursoras. La LLA de células B precursoras, definida por la expresión citoplásmica CD79a, CD19, HLA-DR y otros antígenos relacionados con las células B, representa de 80 a 85% de los casos de la LLA infantil. Aproximadamente 90% de la LLA de células B precursoras expresan el antígeno de superficie CD10 (antes conocido como antígeno LLA común [cALLa]). La ausencia de CD10 se relaciona con traslocaciones en el MLL, en particular t(4;11), y un desenlace precario.^{14,15} No resulta claro si la negatividad para CD10 tiene alguna importancia pronóstica independiente en ausencia de un reordenamiento del gen MLL.¹⁶

Los tres subtipos principales de LLA de células B precursoras son los siguientes:

- LLA de células B precursoras común (positivo para CD10 y sin Ig de

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

superficie o citoplasmática). Aproximadamente tres cuartos de los pacientes de LLA de células B precursoras tienen el inmunofenotipo común de células B precursoras y gozan del mejor pronóstico. Los pacientes con características citogenéticas favorables casi siempre exhiben un inmunofenotipo común de células B precursoras.

- b) LLA Pro-B (negativa para CD10 y sin Ig de superficie o citoplasmática). Aproximadamente 5% de los pacientes tienen el inmunofenotipo Pro-B. Este es el inmunofenotipo más común que se observa en lactantes y se relaciona a menudo con una traslocación t(4;11).
- c) LLA pre-B (presencia de Ig citoplasmática). Las células leucémicas de los pacientes de LLA pre-B contienen Ig citoplasmática y 25% de los pacientes de LLA pre-B presentan la traslocación t(1;19) con fusión TCF3-PBX1 (que también se conoce como E2A-PBX1) (ver más abajo).^{17,18}

Aproximadamente 3% de los pacientes presentan LLA pre-B transicional con expresión de IG de superficie de cadena pesada sin expresión de cadena liviana, compromiso del gen C-MYC o morfología L3. Los pacientes con este fenotipo responden bien al tratamiento de la LLA de células B precursoras.¹⁹ Aproximadamente 2% de los pacientes presentan leucemia de células B madura (expresión de Ig de superficie, en general con morfología FAB L3 y una traslocación que compromete al gen C-MYC), que también se llama leucemia de Burkitt.^{19,6}

3.6.3 Citogenética

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales, tienen importancia pronóstica y es posible detectarlas en un número considerable de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica.²⁰ Entre las anomalías cromosómicas con importancia pronóstica en la LLA infantil se encuentran las siguientes:

3.6.3.1 Número de cromosomas

Hiperdiploidía alta; se define como aquella con 51 a 65 cromosomas por célula o un índice de ADN mayor de 1,16, se presenta en 20 a 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero con muy poca frecuencia en los casos de LLA de células T.^{21,22,23} La casi triploidía (68 a 80 cromosomas) y la casi tetraploidía (>80 cromosomas) son mucho menos comunes y desde el punto de vista biológico parecen ser diferentes de la hiperdiploidía alta.²⁴

Hipodiploidía; se define como aquella con menos de 44 cromosomas. Se observa una tendencia marcada hacia un desenlace progresivamente peor con una disminución en el número de cromosomas. Los casos con 24 a 28 cromosomas (casi haploidía) presentan el desenlace menos favorable. Los pacientes con menos de 44 cromosomas tienen un desenlace más precario que los pacientes con 44 o 45 cromosomas en sus células leucémicas.²⁵

3.6.3.2 Traslocaciones cromosómicas

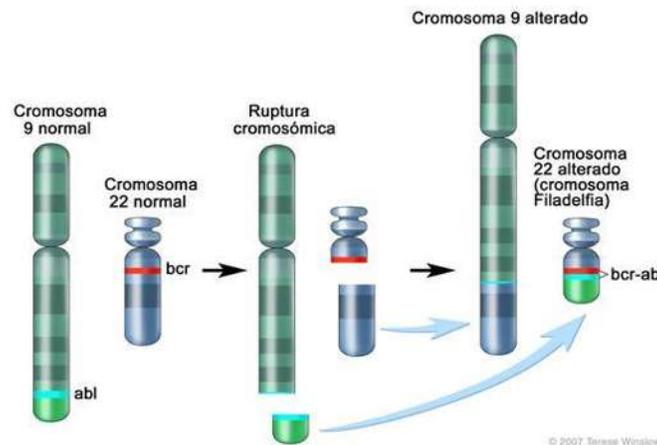
ETV6-RUNX1 (traslocación críptica t(12;21) antes conocida como TEL-AML1)

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

La fusión del gen ETV6 del cromosoma 12 con el gen RUNX1 del cromosoma 21 se puede detectar en 20 al 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero se observa con poca frecuencia en la LLA de células T.^{26,27,28}

El cromosoma Filadelfia t(9;22) se presenta en aproximadamente 3% de niños con LLA y lleva a la producción de la proteína de fusión BCR-ABL1 con actividad de tirosina cinasa.^{29,30,31}

Figura 4. El cromosoma Filadelfia es una traslocación entre el oncogén ABL-1 y el punto de ruptura de conglomerados que produce el gen de fusión BCR-ABL.



Traslocaciones en el gen MLL

Las traslocaciones que comprometen el gen MLL (11q23) se presentan hasta en 5% de los casos de LLA infantil y, en general, se relacionan con un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento.^{32,33,34,35} La t(4;11) es la traslocación más común relacionada con el gen MLL en niños con LLA y se presenta en aproximadamente

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

2% de los casos.²

TCF3-PBX1 (traslocación E2A-PBX1; t(1;19))

La traslocación t(1;19) se presenta en aproximadamente 5% de los casos de LLA infantil y supone la fusión del gen E2A en el cromosoma 19 con el gen PBX1 en el cromosoma 1.^{36,37} La traslocación (1;19) se puede presentar como una traslocación equilibrada o desequilibrada, y se relaciona principalmente con el inmunofenotipo de la LLA pre-B (Ig citoplásmica positiva).

3.7 Cuadro Clínico

La presentación clínica de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica es el reflejo de la proliferación de los blastos leucémicos en la médula ósea y de la infiltración a órganos extramedulares. En la médula ósea la proliferación de las células leucémicas interfiere con la hematopoyesis normal y las citopenias son la principal causa de la sintomatología característica de esta entidad. La anemia causa fatiga, astenia y adinamia que cuando es severa puede ocasionar letargia y disnea. La trombocitopenia es la principal causa de sangrado, que generalmente se presenta en piel además de las mucosas y cuando es severa puede poner en peligro la vida, como en el caso de la hemorragia intracraneal. La neutropenia predispone a infecciones de repetición y si es profunda puede condicionar infecciones severas.

La fiebre se presenta por la liberación de citocinas pirógenas liberadas por los blastos leucémicos como la interleucina 1, interleucina 6 y el factor de necrosis

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

tumoral, o bien como consecuencia de infecciones relacionadas con neutropenia. El dolor óseo es debido a la infiltración del periostio por células leucémicas y puede acompañarse de aumento de volumen en las articulaciones, por lo que en ocasiones se confunde con enfermedades reumáticas como artritis reumatoide juvenil, lo que puede retrasar el diagnóstico de la LLA.³⁸

Los blastos leucémicos pueden infiltrar órganos extramedulares, tales como el hígado, bazo, timo y ganglios linfáticos. El examen físico puede revelar palidez, petequias, hemorragia de mucosas, gingivorragia, epistaxis linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. La infiltración al sistema nervioso central (SNC) ocurre hasta en 5% de los pacientes con LLA al diagnóstico, la forma más frecuente es la infiltración meníngea y puede presentarse en parénquima o pares craneales. El estado del Sistema Nervioso Central se ha clasificado en SNC 1 a 3 con base en los hallazgos citoquímicos y por citocentrifugación del LCR, y a la afeción de pares craneales.³⁹ Las características de cada uno se describen en el cuadro 2.

Tabla 2. Estado de Sistema Nervioso Central al diagnóstico de LLA

ESTADO DEL SNC	HALLAZGOS EN LCR
SNC-1	No evidencia de blastos en líquido
SNC-2	Menos de 5 leucocitos/ul con blastos
SNC-3	Más de 5 leucocitos/ul con blastos o parálisis de pares craneales.

3.8 Características de Laboratorio

Los exámenes de laboratorio incluyen biometría hemática y un perfil bioquímico

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

amplio. La Biometría Hemática puede mostrar cifras normales de Hemoglobina, leucocitos y plaquetas, sin embargo lo característico es encontrar anemia, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis. La mayor parte de los pacientes presentan al diagnóstico una cifra de Hb en el rango de 7 a 11 g/dL y con menor frecuencia la hemoglobina es normal. Lo más común es encontrar una cifra de leucocitos mayor a 10,000 y la hiperleucocitosis se ha descrito característicamente en pacientes con LLA de inmunofenotipo T. La cifra de plaquetas más frecuentemente descrita en la literatura se encuentra entre 20,000 y 99,000 por milímetro cúbico.^{12,40,41} Las alteraciones metabólicas más comunes son las relacionadas con el Síndrome de Lisis Tumoral, cuya triada clásica incluye hiperuricemia, hiperfosfatemia, e hipokalemia. La actividad de la Deshidrogenasa láctica se encuentra incrementada en los pacientes con LLA. El incremento de la enzima se ha relacionado con carga tumoral alta y cuenta de leucocitos mayor de 50,000.⁴²

3.9 Factores Pronósticos y Definición de Riesgo

Ciertos grupos de estudio de la LLA, como el Children's Oncology Group (COG), usa un régimen de inducción más o menos intensivo que se basa en un subgrupo de factores que se identifican previo al tratamiento, mientras que otros grupos administran un régimen de inducción similar a todos los pacientes. Los factores que utiliza el COG para determinar la intensidad de la inducción incluyen el inmunofenotipo y la clasificación del grupo de riesgo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). La clasificación del grupo de riesgo según el NCI estratifica el riesgo

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

según la edad y el recuento de glóbulos blancos (RGB). Riesgo estándar: RGB inferior a 50.000/ μ l y edad de 1 año hasta menos de 10 años. Riesgo alto: RGB de 50.000/ μ l o superior y edad de 10 años o más.⁴³ Los grupos de estudio modifican la intensidad del tratamiento de posinducción sobre la base de una variedad de factores pronósticos, como el grupo de riesgo del NCI, el inmunofenotipo, las determinaciones de respuesta al tratamiento y la citogenética.⁴⁴

3.9.1 Edad

La edad en el momento del diagnóstico tiene una sólida importancia pronóstica que refleja las diferentes características biológicas subyacentes de la LLA en los distintos grupos de edad.⁴⁴

3.9.1.1 Lactantes (menores de 1 año)

Los lactantes con LLA tienen un riesgo particularmente alto de fracaso terapéutico. El fracaso terapéutico es más común en los siguientes grupos; lactantes menores de 6 meses (con un pronóstico incluso más precario para quienes tienen de 60 a 90 días de vida), lactantes con RGB extremadamente altos, lactantes con respuesta precaria a la profase de prednisona.^{45,46,47,48} Aproximadamente 80% de los lactantes con LLA tienen reordenamiento del gen MLL.^{47,49,50} La tasa de traslocaciones del gen MLL es sumamente alta en lactantes menores de 6 meses; de 6 meses a 1 año, la incidencia de traslocaciones en el MLL disminuye, pero se mantiene más altas de lo que se observa en niños mayores.

3.9.1.2 Niños pequeños (1 a <10 años)

Los niños pequeños (1 a <10 años de edad) tienen una mejor supervivencia sin enfermedad (SSE) que los niños mayores, los adolescentes y los lactantes. La mejoría del pronóstico en los niños de corta edad se explica en parte por la presentación más frecuente de características citogenéticas favorables en los blastos leucémicos, incluso hiperdiploidía con 51 o más cromosomas o trisomías cromosómicas favorables, o la traslocación ETV6-RUNX1 (t(12;21), también conocida como TEL-AML1).^{44, 51,52}

3.9.1.3 Adolescentes y adultos jóvenes (≥10 años)

En términos generales, el desenlace para pacientes de 10 años o más es inferior al de los pacientes de 1 año de vida a menos de 10 años. Sin embargo, el desenlace para los niños mayores, en particular los adolescentes, mejoró de forma significativa con el transcurso del tiempo.^{53,54,55} En múltiples estudios retrospectivos se indicó que los adolescentes de 16 a 21 años tienen un desenlace mejor cuando se los trata con protocolos pediátricos en vez de protocolos de adultos.^{56,57,58}

3.9.2 Cuenta de leucocitos al diagnóstico

En general, se usa un RGB de 50.000/ μ l como valor operativo de corte entre un pronóstico mejor y un pronóstico más precario.⁵⁹ Los pacientes de LLA de células B precursoras y RGB altos en el momento del diagnóstico tienen un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con los pacientes con RGB

iniciales bajos.

3.9.3 Sexo

En algunos estudios, el pronóstico de las niñas con LLA es ligeramente mejor que el de los niños con LLA.^{60,61,62} Una de las razones del mejor pronóstico para las niñas es la presentación de recaídas testiculares en los niños, pero los niños también parecen tener un riesgo mayor de recaída en la médula ósea y el SNC debido a factores que todavía no se entienden.^{60,61,62}

3.9.4 Compromiso del SNC en el momento del diagnóstico

La presencia o ausencia de leucemia en el SNC en el momento del diagnóstico tiene importancia para el pronóstico. Los pacientes con punción lumbar no traumática para el diagnóstico se pueden ubicar en una de las tres categorías siguientes de acuerdo con el RGB/ μ l y la presencia o ausencia de blastos en la citospina. Los niños que presentan enfermedad en el SNC (SNC3) en el momento del diagnóstico tienen un riesgo más alto de fracaso del tratamiento (tanto dentro del SNC como sistémicamente) que los pacientes clasificados con SNC1 o SNC2.⁶³

3.9.5 Compromiso testicular en el momento del diagnóstico

El compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente 2% de los varones, en general con LLA de células T. En los ensayos de LLA iniciales, el compromiso testicular en el momento del diagnóstico

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

era un factor pronóstico adverso. Sin embargo, con el tratamiento inicial más intensivo, no parece que el compromiso testicular en el momento del diagnóstico tenga importancia pronóstica.^{64, 65}

3.9.6 Etnia

Las tasas de supervivencia de niños negros e hispanos con LLA son ligeramente más bajas que las tasas de niños blancos con LLA.^{66,67} Esta diferencia puede depender del tratamiento. En un informe del SJCRH no se encontró diferencia en los desenlaces por grupos étnicos.⁶⁸ A los niños asiáticos con LLA les va un poco mejor que a los niños blancos.⁶⁷ La razón por la que los niños blancos y asiáticos tienen un mejor desenlace que los niños negros e hispanos, se puede explicar de manera parcial por los diferentes espectros de subtipos de LLA. Por ejemplo, los negros tienen una incidencia más alta de LLA de células T y tasas más bajas de subtipos genéticos favorables de LLA. Sin embargo, estas diferencias no explican en su totalidad las diferencias étnicas que se observan en los desenlaces.⁶⁷

3.9.7 Inmunofenotipo

Se ha reconocido por que el inmunofenotipo se asocia con un pronóstico mejor comparado con pacientes con innumnofenotipo T, los cuales son tratados con tratamientos específicos.⁶⁹

3.9.8 Alteraciones citogenéticas.

Las alteraciones estructurales, de importancia pronostica se describen a

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

continuación.

Tabla 3. Traslocaciones recurrentes en Leucemia Aguda Linfooblástica en niños.

TRASLOCACION	PROTEÍNA DE FUSIÓN	INMUNOFENOTIPO	FRECUENCIA	PRONÓSTICO
t(12:21)(P12:Q22)	<i>TEL-AML1</i>	pre B	25%	Bueno
t(1:19)(q23:p13)	<i>E2A-PBX1</i>	pre B	6.5%	Malo
t(9:22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL</i>	pre B	3%	Malo
t(4:11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	pre B	5%	Malo

La t(12;21), TEL-AML1, es la fusión del gen TEL localizado en el cromosoma 12, con el gene AML1 (CBFA2) en el cromosoma 21. Los pacientes con t(12; 21) generalmente se encuentran en rango de edad de 2 a 9 años. Los pacientes con fusión TEL-AML1 generalmente tienen buenos resultados, a pesar de que exista polémica en cuanto a la tasa de curación final es realmente superior a la de los otros pacientes con LLA de precursores B.⁷⁰

El cromosoma Philadelphia t(9;22) está presente en aproximadamente 4% de los casos de pacientes pediátricos con LLA, y confiere un pronóstico desfavorable, sobre todo cuando se relaciona con una cuenta de leucocitos alto, o bien con mala respuesta o respuesta tardía al tratamiento.⁷¹ El cromosoma Philadelphia se asocia a pacientes mayores con LLA de células de precursores B y una cuenta alta de leucocitos.

Los rearrreglos en el gen MLL (11q23) se presenta alrededor del 6% de los casos de LLA en la edad pediátrica, y generalmente están ligados a un aumento en el riesgo de no responder al tratamiento. En caso de presentarse en lactantes

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

generalmente se asocia a una cuenta de leucocitos alta al diagnóstico, con mayor probabilidad de involucro de SNC y con pobre respuesta al tratamiento.⁷²

La t(1;19) se encuentra aproximadamente en 5 al 6% de los casos de LAL en la edad pediátrica y se relaciona con células leucémicas de precursores B (con inmunoglobulina citoplasmática positiva). Se corelaciona al inicio con mal respuesta al tratamiento con antimetabolitos.⁷³ Los estudios demuestran que el mal pronóstico mejora con intensificación de la terapia.⁷³

3.9.9 Enfermedad Mínima Residual

La detección de la enfermedad mínima residual (EMR) puede identificar a pacientes con alto riesgo de recaer y así dar una oportunidad para otorgar una terapia adaptada al riesgo. Se han descrito dos métodos efectivos para evaluar EMR; la citometría de flujo y la amplificación de los genes receptores de antígeno por la reacción en cadena de la polimerasa. La citometría de flujo tiene ventaja sobre la PCR, porque tiene la capacidad de eliminar las células apoptóticas y permite la cuantificación directa de las células blancas. La sensibilidad de la EMR por citometría de flujo es la detección de una célula anormal en 10,000 células (0.01% o 10^{-4}).^{74, 75, 76}

Existen otros factores pronósticos no identificables al diagnóstico, como son la disminución en la cifra de blastos en sangre periférica después de 7 días de tratamiento con esteroide, la respuesta en médula ósea al día 14 y el nivel de

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

enfermedad mínima residual al final de la inducción. El cuadro 3 detalla los factores de riesgo hasta ahora descritos, aunque no todos ellos tienen valor como factores independientes para la definición de riesgo.

Tabla 4. Estratificación de la leucemia linfoblástica aguda por grupos de riesgo

CARACTERÍSTICA	ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Edad	< 1 año y > 10 años	2 a 9 años
Sexo	Masculino	Femenino
Raza	Hispanos y negros	Blancos
Cuenta leucocitaria	> 50,000/ul	Menos de 50,000/ul
Morfología FAB	L3	L1,L2
Masa mediastinal	Positiva	Negativo
Inmunofenotipo	Células T, B maduras	Células pre B, y tempranas
Visceromegalias	Rebasan línea umbilical	No grandes
Cuenta plaquetaria	Menor de 50,000/ul	Mayor de 50,000/ul
SNC	Infiltrado	No infiltrado
Citogenética	Translocación de alto riesgo	Translocación bajo riesgo
Respuesta al tratamiento con esteroide	Más de 1000 blastos absolutos al día 8	Menos de 1000 blastos al día 8
Respuesta a la inducción	Mayor al día 28	Antes del día 28

La identificación de todos estos factores ha facilitado la estratificación de los pacientes y ha permitido ajustar la intensidad del tratamiento al grupo de riesgo al reducir el número de fármacos y en algunos casos las dosis y duración de las muertes por toxicidad y las secuelas relacionadas con el tratamiento. De igual manera, la intensificación del tratamiento en casos de pobre pronóstico, reduce las fallas debidas al desarrollo de resistencia a fármacos antineoplásicos.

Existen características clínicas y de laboratorio que no determinan riesgo de falla al tratamiento, pero que contribuyen a la morbi-mortalidad temprana y que

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

impactan directa o indirectamente en las tasas de supervivencia. Estas características incluyen la presencia de alteraciones metabólicas como el síndrome de lisis tumoral, la hipercalcemia, alteraciones en la coagulación, procesos infecciosos y alteraciones en el estado nutricional, particularmente la desnutrición.

En el Hospital Infantil de Morelia, los recursos diagnósticos para la estratificación de los pacientes se han incrementado en las últimas dos décadas. A principios de los 90's se introdujo el uso de anticuerpos monoclonales en la evaluación diagnóstica inicial y poco años más tarde el estudio citogenético y molecular. Lo anterior ha permitido mejorar la estratificación de nuestros pacientes e incrementar las tasas de supervivencia.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica al diagnóstico en los pacientes tratados en Hospital Infantil de Morelia Eva Sámano de López Mateos?

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia Aguda Linfooblástica constituye la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica. En el Hospital Infantil de Morelia recibimos anualmente alrededor de 50 casos nuevos con esta patología, lo que representa una fuente muy valiosa de información. Sin embargo, desconocemos con precisión datos elementales como las características al diagnóstico de nuestra población.

6. JUSTIFICACIÓN

En el Hospital Infantil de Morelia Eva Sámano de López Mateos se reciben entre 50 y 60 casos nuevos de Leucemia Aguda Linfooblástica cada año, sin embargo, a pesar de ser la neoplasia maligna más frecuente, no contamos con información precisa en lo que respecta a las características de presentación clínica, subtipos morfológicos, características inmunobiológicas y moleculares de nuestros pacientes al momento de la presentación.

Las características al diagnóstico son en sí mismas factores pronósticos y constituyen información indispensable para la estratificación de los pacientes, asignación de riesgo, definición pronóstica y planeación del tratamiento.

Conocer las características clínicas al diagnóstico de los pacientes con Leucemia Aguda Linfooblástica tratados en el Hospital Infantil de Morelia, permitirá identificar aspectos individuales de nuestra población, definir necesidades y realizar una mejor planeación, tanto de recursos como de estrategias terapéuticas, con base en datos precisos.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Describir las características clínicas y de laboratorio que presentan los pacientes con LLA en el Hospital Infantil de Morelia Eva Sámano de López Mateos al diagnóstico.

7.2 Objetivo específico

7.2.1 Identificar la edad de presentación.

7.2.2 Describir las características clínicas.

7.2.3 Conocer las características de laboratorio.

8. METODOLOGÍA

8.1 Sitio de estudio

Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.

8.2 Muestra

Se incluyeron 51 pacientes que departamento de Hemato-Oncología Pediátrica durante el período del 1 de septiembre de 2011 al 30 de noviembre de 2012 en los cuales se corroboró el diagnóstico de Leucemia Linfooblástica Aguda.

8.3 Diseño experimental

Es un estudio clínico, retrospectivo y observacional en un grupo de pacientes con leucemia linfooblástica aguda de estirpe “B”.

8.4 Criterios de inclusión

8.4.1 Diagnóstico de Leucemia Linfooblástica Aguda ratificado con análisis morfológico e inmunofenotípico de las células de médula ósea.

8.4.2 Sin tratamiento antineoplásico previo

8.4.3 Pacientes menores de 18 años.

8.5 Criterios de exclusión

8.5.1 Pacientes cuyo tutor no desee ingresar al protocolo

8.5.2 Leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda de estirpe "T" o leucemia aguda bifenotípica

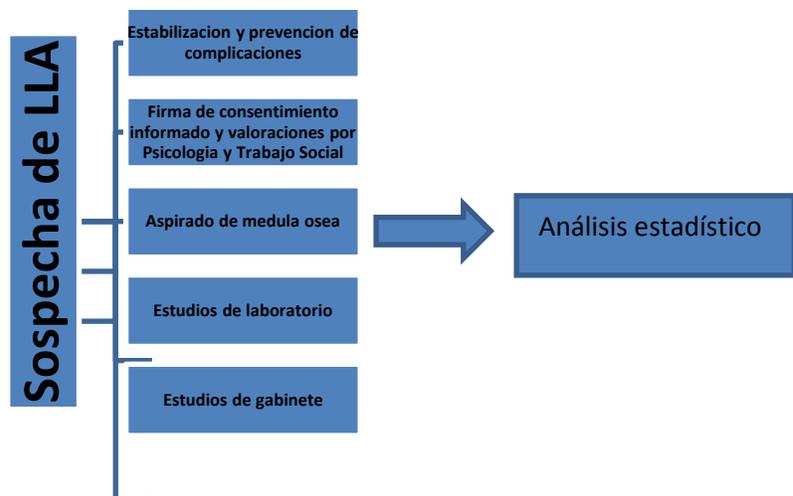
8.6 Criterios de eliminación

8.6.1 Información incompleta

8.7 Procedimientos

Al sospecharse LLA se hospitaliza al paciente y se realiza la siguiente secuencia de estudios.

Figura 5. Protocolo y secuencia de estudio



8.7.1 Aspirado de médula ósea.

Como parte del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, se realizó el aspirado de médula ósea puncionando la espina iliaca postero-superior del lado derecho, empleando la aguja de Hamshidi; bajo anestesia general inhalada con halotano aplicada por médico anestesiólogo y acompañado por una enfermera del servicio de oncología en sala de procedimientos ambulatorios. La toma se realizó en dos partes; primero se obtuvieron 0.5 mL de muestra y se realizaron frotis en 5 laminillas, se tiñeron con el colorante de Wright, se contaron 100 células en el microscopio óptico y se determinó leucemia aguda al encontrar al menos 25% de linfoblastos. Posteriormente se tomaron 3 mL con anticoagulante EDTA (1/10 parte) para realizar el análisis inmunofenotípico.

8.7.2 Estudios de laboratorio generales

Se tomó a los pacientes una muestra de sangre periférica para estudios los cuales se realizaron en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de Morelia que incluyeron citometría hemática completa, pruebas de función renal (creatinina, nitrógeno ureico en sangre), electrolitos séricos (potasio, sodio, cloro, fosforo y calcio), ácido úrico y deshidrogenasa Láctica. Se realizó además frotis de sangre periférica con tinción de Wright y se analizaron las características de las células periféricas con la búsqueda intencionada de blastos.

8.7.3 Estudios de gabinete

Se realizó radiografía de tórax postero anterior y lateral en caso de presencia de masa mediastinal, tomografía de cráneo en caso de sospecha de sangrado intracraneal y resonancia magnética de cráneo en casos de sospecha de infiltración leucémica al sistema nervioso central.

8.7.4 Inmuntipificación mediante Citometría de Flujo.

Se tomaron de 3 a 5 mL de médula ósea tomada ante la sospecha de LLA, y esta fue colocada mezclada con anticoagulante y enviada a la Unidad de Patología en la ciudad de Guadalajara, de acuerdo a las indicaciones que el laboratorio recomienda para el procesamiento de la muestra.

8.8 Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, que incluyen frecuencias, porcentajes, medias, medianas, rangos y desviaciones estándar de las variables analizadas.

8.9 Consideraciones éticas.

Los pacientes fueron incluidos sólo bajo el consentimiento de su padre o tutor. El médico a cargo les explico al inicio del tratamiento la necesidad de tomar estudios de los cuales la información podría ser utilizada para la investigación científica,

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

esto sin dañar en ningún momento al paciente de forma moral, física o éticamente. Todos los pacientes al ingreso al departamento de Hemato-Oncología reciben valoraciones por parte del servicio de Psicología.

8.10 Recursos Físicos y Materiales

El Hospital Infantil de Morelia Eva Sámano de López Mateos se compone de un área física con las condiciones y equipamiento adecuados para el desarrollo de protocolo. Contamos con toda la infraestructura y reactivos para realizar las metodologías descritas en este proyecto. Solo se generó gasto en los pacientes al realizar el inmunofenotipo e Índice de DNA el cual es parte sustantiva para la designación del tratamiento.

9. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 76 pacientes de los cuales se eliminaron 25 (32.8%) pacientes por no contar con información completa. De los 51 pacientes incluidos, 32 (62.7%) fueron del sexo masculino y 19 (37.3%) del sexo femenino. Se encontró una relación masculino: femenino de 1.6: en favor del sexo masculino. En cuanto a la distribución por edad, se dividió a los pacientes en tres grupos: de 1 a 10 años encontramos 37 (72.5%) pacientes, mayores de 10 años; 14 (27.5%), menores de 1 año no encontramos pacientes. La media de edad al diagnóstico fue de 6 con una moda de 3 años. (ver cuadro 5)

Tabla 5. Distribución por sexo y edad.

Sexo	
Masculino	32 (62.7%)
Femenino	19 (37.3%)
Relación M:F	1.6:1
Edad	
	n(%)
< 1 año	1 (1.9%)
1 a 10 años	36 (72.5%)
>10 años	14 (27.5%)
Mediana	6 años
Moda	3 años

La manifestación clínica más frecuente fue hepato-esplenomegalia la cual se observó en 30 pacientes (58.8%), seguido de Adenomegalia en 26 (50.9%) pacientes, Hepatomegalia en 26 (50.9%) pacientes, Esplenomegalia en 23 (45%) pacientes, fiebre en 20 (39.2%), sangrado 20 (39.2%) y dolor óseo en 16 (31.3%) pacientes. (ver cuadro 6)

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

Tabla 6. Características clínicas presentadas en el momento del diagnóstico

CARACTERÍSTICA	n(%)
Hepatoesplenomegalia	30 (58.8%)
Adenomegalias	26 (50.9%)
Hepatomegalia	26 (50.9%)
Esplenomegalia	23 (45.0%)
Fiebre	20 (39.2%)
Sangrado	20 (39.2%)
Dolor óseo	16 (31.3%)

La infiltración primaria al SNC se presentó en 3 (5.9%) de los pacientes, observándose negatividad en 48 (94.1%). El índice de DNA se clasificó en cuatro grupos de acuerdo a la importancia pronóstica. Se encontró <1 en 1 (1.9%) paciente, de 1 en 42 (82.4%) pacientes, de 1 a 1.15 en 6 (7.7%) pacientes y >1.16 en 3 (5.9%) pacientes. La respuesta a esteroide fue buena en 38 (74.5%) pacientes y se presentaron 13 (25.5%) con mala respuesta a esteroide. La cuenta de leucocitos menor a 50 mil se encontró en 40 (78.4%) pacientes y esta fue mayor a 50 mil en 11 (21.6%) pacientes. La expresión inmunofenotípica fue positiva a CD10 en 40 (78.4%) pacientes, CD13 en 5 (9.8%) pacientes y en CD33 en 6 (11.8%) pacientes. (Ver cuadro 7).

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

Tabla 7. Características de importancia pronóstica presentadas en el momento del diagnóstico. Parte 1.

CARACTERÍSTICA	n(%)
SNC	
Positivo	3 (5.9%)
Negativo	48 (94.1%)
Esteroides	
Buena respuesta	38 (74.5%)
Mala respuesta	13 (25.5%)
Índice DNA	
< 1	1 (1.9%)
1	42 (82.4%)
1 - 1.15	6 (7.7%)
> 1.16	3 (5.9%)
Leucocitos	
Menor de 50 mil	40 (78.4%)
Mayor de 50 mil	11 (21.6%)
CD 10	
Positivo	40 (78.4%)
Negativo	11 (21.6%)
CD 13	
Positivo	5 (9.8%)
Negativo	46 (90.2%)
CD 33	
Positivo	6 (11.8%)
Negativo	45 (90.2%)

La cifra de hemoglobina mayor a 10 gr/dl se presentó en 6 (11.7%) pacientes, de 7 a 10 gr/dl en 14 (27.4%) pacientes y menor a 7 gr/dl en 31 (60.7%) pacientes. La cuenta de leucocitos menor a 10 mil encontramos 14 (27.4%) pacientes, de 10 a 49 mil en 26 (50.9%) pacientes, 50 a 99 mil en 7 (13.7%) pacientes y mayor a 100 mil en 4 (7.8%) pacientes. La cuenta plaquetaria menor a 20 mil se encontró en 17 (33.3%) pacientes, de 20 mil a 99 mil en 14 (27%) pacientes, de 100 mil a 149 mil

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

en 3 (5.8%) pacientes y mayor a 150 mil en 17 (33.3%) pacientes. Se presentaron blastos en 44 (86.2%) pacientes. Se encontró hiperuricemia en 8 (15.6%) pacientes, hiperfosfatemia en 10 (19.6%) pacientes, hiperkalemia en 5 (9.8%) pacientes y se encontró deshidrogenasa láctica mayor a 1000UI/ml en 12 (23.5%) pacientes. Ver tabla 8.

Tabla 8. Características de la biometría hemática presentadas en el momento del diagnóstico. Parte 2

VARIABLE	n (%)
Hemoglobina	
< 7gr/dl	31 (60.7%)
7-10 gr/dl	14 (27.4%)
Mayor de 10 gr/dl	6 (11.7%)
Leucocitos	
< 10,000/dl	14 (27.4%)
10-50,000/dl	26 (50.9%)
Mayor de 50-99,000/dl	7 (13.7%)
Mayor de 100,000/dl	4 (7.8%)
Plaquetas	
< 20,000/dl	17 (33.3%)
20-99,000/dl	14 (27%)
100,000-149,000/dl	3 (5.8%)
>150,000/dl	17 (33.3%)
Blastos	
Positivo	44 (86.2%)
Negativo	7 (13.7%)
Metabólicos	
Hiperuricemia	8 (15.6%)
Hiperfosfatemia	10 (19.6%)
Hiperkalemia	5 (9.8%)
DHL (mayor 1000UI/ml)	12 (23.5%)

10. DISCUSIÓN

La Leucemia Aguda Linfoblástica es la neoplasia maligna más frecuente en la población pediátrica, su alta incidencia en países desarrollados ha permitido incluir a miles de pacientes en los protocolos de diversos grupos internacionales y generar el conocimiento que ha llevado a obtener tasas de supervivencia de 80%. Esta situación en nuestro país aún se ha podido desarrollar por falta de información básica sobre las características clínicas y de laboratorio de nuestros pacientes.

El sexo masculino fue el más frecuente en el grupo de estudio. Autores como Pui et al han publicado una relación 1.2:1 en favor del sexo masculino y Shuster et al encontró 1.1:1 diferente a los aquí encontrado 1.6:1. La cantidad de pacientes estudiada en el presente trabajo fue 51 y es necesario aumentar el número ya que podría existir sesgo en la selección de los pacientes. Pui et al realizó su reporte en 2055 pacientes y Shuster en 3717 pacientes^{77,78}

Los adolescentes en la muestra estudiada resultó similar a los descrito en la literatura mundial, en nuestra muestra encontramos un 27.5% que comparado a lo que publica Pui de un 20% resulta discretamente mayor, sin embargo en el estudio de Pui se conto con más de 900 pacientes, por lo que deberá tomarse en cuenta en el análisis.⁷⁹ La edad asociada a buen pronóstico de 1 a 10 años de edad encontrada fue igual a lo publicado por Schrappe por lo que no existe diferencias

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

en esta variable.⁸⁰ Los pacientes reconocidos con el pronóstico más desfavorable como son los menores de 1 año encontramos un 1.9%, que resulta igual a lo reportado por Pieters y Hilden, aunque estos con una muestra estudiada mucho mayor.^{81,82} La edad pico de incidencia de 2 a 3 años resulto diferente en este grupo de pacientes, con una media de 6 años, probablemente afectada por que se observaron un mayor número de adolescentes afectados con la enfermedad.⁸³

Las características clínicas importantes en el estudio fueron las relacionadas con la infiltración de los blastos leucémicos al hígado y bazo simultáneamente, así como a los ganglios linfáticos.¹² Estos se observaron prácticamente en la mitad de los pacientes y refleja carga tumoral de acuerdo a algunos autores. Otros síntomas y signos fueron fiebre, sangrado y dolor óseo en los cuales no hay diferencia al conocimiento previamente publicado¹²

Dentro de los hallazgos en la biometría hemática en estos pacientes se encontró que el 88.1% de los pacientes presentaron anemia, en más del 70% se encontró leucocitosis y la cuenta de plaquetas se encontró baja en más del 66% de los pacientes.¹² Estos resultados revelan que la biometría hemática resulta ser de gran ayuda en el estudio de enfermedades oncológicas. Debe considerarse la LLA al presentarse un paciente con anemia, plaquetopenia y leucocitosis.¹²

Dentro de las variables con importancia pronostica como la infiltración primaria al sistema nervioso central se encontró un 5.9% que resulta similar a lo reportado por

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

Burger (2.8%)¹ y Sirvent (2.4%). Estos autores reportan resultados similares en una muestra de más de dos mil pacientes cada uno por lo que considerando que se trata de una muestra de 51 menores se deben interpretar con cautela ameritando mayor investigación en esta variable.^{84,85}

La respuesta a la prefase esteroidea en nuestros pacientes resulto ser menor (74.5%) al esperado 90% encontrado por Schrappe y Morick.^{86,87} El uso de fármacos genéricos intercambiables podría estar relacionado con estos resultados, pero es necesario mayor estudio.

El índice de DNA asociado a buen pronóstico resulto ser 5.9% en este grupo de pacientes, lo cual es diferente al 20 al 25% reportado por Paulsson. El índice de DNA es una característica propia de la célula leucémica por lo que es necesario continuar este tipo de investigaciones y conocer la biología de esta neoplasia en nuestra población.⁸⁸

La cuenta de leucocitos al diagnóstico, la expresión de CD10 y la coexpresión mielode CD13 y CD33 resultaron similares a lo ya conocido por grupos cooperativos internacionales^{89,90,91,92}. La cuenta de leucocitos actualmente continua siendo un factor pronóstico importante sobre el cual se basan los protocolos de tratamiento¹. Parecen existir diferencias en estas variables en nuestros pacientes.

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

La mayor parte de las características clínicas y de laboratorio encontradas en el análisis de estos 51 pacientes con diagnóstico de LLA tratados en nuestra institución son semejantes a las descritas en la literatura mundial, sin embargo encontramos también diferencias importantes que abren nuevos cuestionamientos para futuras investigaciones en cuanto a características particulares de nuestra población.

En nuestro análisis encontramos una alta proporción de casos de alto riesgo, la cifra contrasta con lo descrito por varios grupos, que han encontrado una proporción prácticamente inversa. Por otra parte nuestra mayor proporción de pacientes con LLA en adolescentes genera preguntas en cuanto a la patogénesis de la leucemia en nuestro medio.

En análisis previos realizados en nuestro hospital hemos encontrado que la supervivencia libre de evento ha tenido un incremento menor al obtenido por diversos grupos internacionales. Nuestros resultados en términos de SLE no alcanzan aun el 80% descrito en países desarrollados.

Este trabajo demuestra que nuestra población presenta una mayor proporción de casos con características de alto riesgo, que incluyen una alta incidencia de LLA en adolescentes, un índice de DNA de buen pronóstico en un menor número de casos, y mayor presentación de malos respondedores a la fase esteroidea.

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

La perspectiva a futuro resulta en la importancia de analizar a nivel molecular los factores determinantes de las diferencias encontradas en nuestra población y de igual manera buscar posibles agentes ambientales particulares de nuestro medio, implicados en la leucemogénesis, con la finalidad designar protocolos de tratamiento dirigidos hacia las características de nuestra población.

11. REFERENCIAS

1. Shah A, Coleman MP: Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer* 97 (7): 1009-12, 2007
2. Abdullaev F, et al Pattern in Childhood Cancer Mortality in Mexico, *Archives Medical Research* 2000, 31: 526-531.
3. Chessells JM. Recent advances in management of acute leukemia. *Archives of Disease Childhood* 2000, 82; 438-442.
4. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999.
5. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649., pp 17-34.
6. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al.: Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 119 (1): 34-43, 2012.
7. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M: Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 70 (5): 969-72, 1994.
8. Strevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB: Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br Med J* 2 (6129): 18, 1978.

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

9. Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, et al.: The occurrence of leukemia in patients with the Shwachman syndrome. *J Pediatr* 99 (3): 425-8, 1981.
10. Passarge E: Bloom's syndrome: the German experience. *Ann Genet* 34 (3-4): 179-97, 1991.
11. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, et al.: Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 87 (2): 423-38, 1996.
12. Pizzo PA, Poplack DG, et al. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5th Ed. Ch 19.
13. Jan van Eys, Pullen J, The French American British Classification of Leukemia, The Pediatric Oncology Group Experience with Lymphocytic Leukemia, *Cancer*, 1986, 57; 1046-1051.
14. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al.: A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 370 (9583): 240-50, 2007
15. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al.: Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 17 (4): 700-6, 2003
16. Möricke A, Ratei R, Ludwig WD, et al.: Prognostic factors in CD10 negative precursor b-cell acute lymphoblastic leukemia in children: data from three consecutive trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Blood* 104 (11): A-1957, 540a, 2004.
17. Hunger SP: Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

- lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 87 (4): 1211-24, 1996.
18. Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, et al.: Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 16 (2): 527-35, 1998
19. Koehler M, Behm FG, Shuster J, et al.: Transitional pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood is associated with favorable prognostic clinical features and an excellent outcome: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 7 (12): 2064-8, 1993
20. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al.: Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 11 (5): 429-38, 2010
21. Paulsson K, Johansson B: High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 48 (8): 637-60, 2009.
22. Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, et al.: Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *J Clin Oncol* 26 (2): 283-9, 2008.
23. Synold TW, Relling MV, Boyett JM, et al.: Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy, and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest* 94 (5):

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

1996-2001, 1994

24. Raimondi SC, Zhou Y, Shurtleff SA, et al.: Near-triploidy and near-tetraploidy in childhood acute lymphoblastic leukemia: association with B-lineage blast cells carrying the ETV6-RUNX1 fusion, T-lineage immunophenotype, and favorable outcome. *Cancer Genet Cytogenet* 169 (1): 50-7, 2006.
25. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al.: Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110 (4): 1112-5, 2007
26. Rubnitz JE, Wichlan D, Devidas M, et al.: Prospective analysis of TEL gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 26 (13): 2186-91, 2008.
27. Kanerva J, Saarinen-Pihkala UM, Niini T, et al.: Favorable outcome in 20-year follow-up of children with very-low-risk ALL and minimal standard therapy, with special reference to TEL-AML1 fusion. *Pediatr Blood Cancer* 42 (1): 30-5, 2004.
28. Aldrich MC, Zhang L, Wiemels JL, et al.: Cytogenetics of Hispanic and White children with acute lymphoblastic leukemia in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (3): 578-81, 2006
29. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, et al.: Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 342 (14): 998-1006, 2000.
30. Schrappe M, Aricò M, Harbott J, et al.: Philadelphia chromosome-positive

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

- (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 92 (8): 2730-41, 1998.
31. Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, et al.: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial white blood cell counts. *Leukemia* 11 (9): 1493-6, 1997.
32. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al.: Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 17 (4): 700-6, 2003.
33. Johansson B, Moorman AV, Haas OA, et al.: Hematologic malignancies with t(4;11)(q21;q23)--a cytogenetic, morphologic, immunophenotypic and clinical study of 183 cases. European 11q23 Workshop participants. *Leukemia* 12 (5): 779-87, 1998.
34. Raimondi SC, Peiper SC, Kitchingman GR, et al.: Childhood acute lymphoblastic leukemia with chromosomal breakpoints at 11q23. *Blood* 73 (6): 1627-34, 1989.
35. Harrison CJ, Moorman AV, Barber KE, et al.: Interphase molecular cytogenetic screening for chromosomal abnormalities of prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a UK Cancer Cytogenetics Group Study. *Br J Haematol* 129 (4): 520-30, 2005
36. Hunger SP: Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood*

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

87 (4): 1211-24, 1996.

37. Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, et al.: Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 16 (2): 527-35, 1998
38. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, et al: Musculoskeletal manifestations in Pediatric Acute Leukemia, *Journal of Pediatric Orthopedics* 2008;28:20-28.
39. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical Oncology* 1996; 14:18-24.
40. Hoffman; *Hematology: Basic Principles and Practice*, 4ta Ed. Ch 63.
41. Pizzo PA, Poplack DG, et al. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5th Ed. Ch 19.
42. Pui CH, Dodge RK, Dahl GV, et al Serum lactic Dehydrogenase level has prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia, *Blood*, 1985, 66:778-782.
43. 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* 14 (1): 18-24, 1996.
44. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 217 (6): 310-20, 2005 Nov-Dec.
45. Reaman GH, Sposto R, Sensel MG, et al.: Treatment outcome and

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

- prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 17 (2): 445-55, 1999.
46. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, et al.: Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 104 (12): 3527-34, 2004.
47. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al.: A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 370 (9583): 240-50, 2007.
48. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al.: Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 108 (2): 441-51, 2006.
49. Isoyama K, Eguchi M, Hibi S, et al.: Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukaemia based on early assessment of MLL gene status: results of the Japan Infant Leukaemia Study (MLL96). *Br J Haematol* 118 (4): 999-1010, 2002.
50. Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, et al.: Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 107 (12): 4663-5, 2006.
51. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

- cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95 (11): 3310-22, 2000.
52. Forestier E, Schmiegelow K; on behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology NOPHO.: The incidence peaks of the childhood acute leukemias reflect specific cytogenetic aberrations. *J Pediatr Hematol Oncol* 28 (8): 486-95, 2006
- 53.10 Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al.: Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 27 (31): 5189-94, 2009.
54. Pulte D, Gondos A, Brenner H: Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 113 (7): 1408-11, 2009.
- 55.12 Pui CH, Pei D, Campana D, et al.: Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29 (4): 386-91, 2011.
56. de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al.: Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 18 (12): 2032-5, 2004.
57. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al.: Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 21 (5): 774-80, 2003.

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

58. Stock W, La M, Sanford B, et al.: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? *J Clin Oncol* 27 (31): 5189-94, 2009.
59. 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* 14 (1): 18-24, 1996
60. Pui CH, Boyett JM, Relling MV, et al.: Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 17 (3): 818-24, 1999.
61. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, et al.: Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16 (8): 2854-63, 1998.
62. Chessells JM, Richards SM, Bailey CC, et al.: Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: report from the MRC UKALL trials. *Br J Haematol* 89 (2): 364-72, 1995.
63. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al.: Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 21 (2): 184-8, 2003.
64. Hijija N, Liu W, Sandlund JT, et al.: Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia* 19 (8): 1399-403, 2005.
65. Sirvent N, Suciú S, Bertrand Y, et al.: Overt testicular disease (OTD) at

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

- diagnosis is not associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the EORTC CLG Study 58881. *Pediatr Blood Cancer* 49 (3): 344-8, 2007
66. Bhatia S: Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr* 16 (1): 9-14, 2004.
67. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, et al.: Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 290 (15): 2008-14, 2003. [PUBMED Abstract]
68. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al.: Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA* 290 (15): 2001-7, 2003
69. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008
70. Borkhardt A, Cazzaniga G, et al: Incidence and clinical relevance of TEL-AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian Multicenter Therapy Trials, *Blood* 90 (2): 571-577, 1997.
71. Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, et al: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial White blood cells count. *Leukemia* 11(9): 1493-1496, 1997.

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

72. Pui CH, Frankel LS, et al: Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11)(q21q23): a collaborative study of 40 cases. *Blood* 77(3): 440-447, 1991.
73. Crist WM, Carroll AJ, et al: Poor prognosis of children with preB acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 76(1): 117-122, 1990.
74. Zhou J, Goldwasser MA, Li A, et al.: Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCl ALL Consortium Protocol 95-01. *Blood* 110 (5): 1607-11, 2007
75. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al.: Use of peripheral blood instead of bone marrow to monitor residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 100 (7): 2399-402, 2002.
76. Yamaji K, Okamoto T, Yokota S, et al.: Minimal residual disease-based augmented therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 55 (7): 1287-95, 2010.
77. Pui CH, Boyett JM, Relling MV, et al.: Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 17 (3): 818-24, 1999.
78. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, et al.: Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16 (8): 2854-63, 1998

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

79. Pui CH, Pei D, Campana D, et al.: Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29 (4): 386-91, 2011
80. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95 (11): 3310-22, 2000
81. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al.: A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 370 (9583): 240-50, 2007.
82. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al.: Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 108 (2): 441-51, 2006
83. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999. Also available online. Last accessed April 01, 2013
84. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al.: Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 21 (2): 184-8, 2003
85. Sirvent N, Suciú S, Riolland X, et al.: Prognostic significance of the initial cerebro-spinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) treated without cranial irradiation: results of European

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

- Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881. Eur J Cancer 47 (2): 239-47, 2011
86. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Blood 95 (11): 3310-22, 2000.
87. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood 111 (9): 4477-89, 2008
88. Paulsson K, Johansson B: High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosomes Cancer 48 (8): 637-60, 2009
89. 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 14 (1): 18-24, 1996
90. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al.: A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. Lancet 370 (9583): 240-50, 2007
91. Pui CH, Rubnitz JE, Hancock ML, et al.: Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 16 (12): 3768-73, 1998
92. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, et al.: Clinical features and treatment

Características clínicas y de laboratorio en pacientes con Leucemia
Linfoblástica Aguda de linaje B tratados en el Hospital Infantil de Morelia.

outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic
leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Blood 90 (1): 28-35,
1997.