



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**IMPACTO DE LAS ALTERACIONES CITOGENETICAS EN LA SOBREVIDA  
DE NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE  
HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**INP  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACION**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA  
DRA. BLANCA ESTELA SALAZAR ALVARADO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**



**MEXICO, D. F.**

**2001**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**IMPACTO DE LAS ALTERACIONES CITOGENETICAS EN LA SOBREVIDA DE  
NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE  
HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

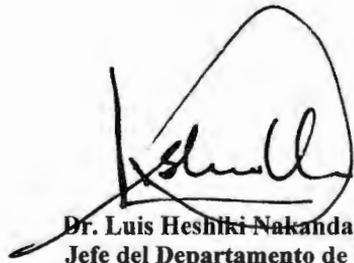
**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA  
DRA BLANCA ESTELA SALAZAR ALVARADO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

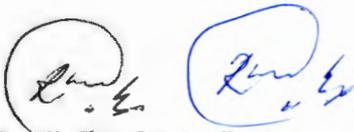
**IMPACTO DE LAS ALTERACIONES CITOGENETICAS EN LA SOBREVIDA DE NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**



**Dr. Pedro Sánchez Márquez**  
Director de Enseñanza



**Dr. Luis Heshiki Nakandakari**  
Jefe del Departamento de Pre  
posgrado.



**Dr. Rogelio Paredes Aguilera**  
Profesor Titular del Curso  
Tutor del trabajo de Investigación



**Dra. Norma López Santiago**  
Médico Adscrito Hematología  
Cotutor del trabajo de  
Investigación

**INDICE**

<b>1. Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Abstract .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Antecedentes.....</b>	<b>3</b>
<b>4. Justificación .....</b>	<b>7</b>
<b>5. Objetivos .....</b>	<b>8</b>
<b>6. Hipótesis.....</b>	<b>8</b>
<b>7. Material y Métodos .....</b>	<b>8</b>
▪ <b>7.1 Población Objetivo</b>	
▪ <b>7.2 Criterios de Inclusión</b>	
▪ <b>7.3 Criterios de exclusión</b>	
▪ <b>7.4 Descripción del método y variables</b>	
▪ <b>7.5 Tamaño de Muestra</b>	
<b>8. Definiciones operacionales.....</b>	<b>11</b>
<b>9. Análisis Estadístico.....</b>	<b>13</b>
<b>10. Consideraciones Éticas.....</b>	<b>13</b>
<b>11. Resultados.....</b>	<b>14</b>
<b>12. Discusión.....</b>	<b>23</b>
<b>13. Conclusión.....</b>	<b>27</b>
<b>14. Tablas y Cuadros .....</b>	<b>28</b>
<b>15. Bibliografía.....</b>	<b>35</b>
<b>16. Anexo 1.....</b>	<b>38</b>
<b>17. Anexo 2 .....</b>	<b>41</b>

**IMPACTO DE LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN LA SOBREVIVENCIA DE NIÑOS MEXICANOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. Rogelio Paredes Aguilera, Blanca Estela Salazar Alvarado, Norma López Santiago\* Servicio de Hematología\* Instituto Nacional de Pediatría.**

La leucemia representa la principal causa de muerte por cáncer en la edad pediátrica. Desde hace varios años se ha descrito la importancia del estudio citogenético como factor pronóstico individual. En México no contamos con estudios enfocados a la población infantil por lo que pretendemos evaluar la correlación entre las alteraciones citogenéticas de los pacientes con LAL y su influencia sobre la supervivencia libre de enfermedad y libre de evento. La identificación de algunos factores de riesgo concomitantes a las alteraciones citogenéticas podrían hacer posible la identificación de pacientes que requieran abordajes terapéuticos diferentes. Analizamos 112 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el servicio de Hematología de el Instituto Nacional de Pediatría entre Abril de 1997 a Marzo del 2000 de acuerdo a los criterios establecidos por la FAB y que se les haya realizado estudio citogenético a su ingreso y previo a cualquier tratamiento con quimioterapia. Se revisaron las características clínicas y de laboratorio a su ingreso, así como su asociación con los factores de riesgo para tratar de identificar la influencia de las alteraciones citogenéticas sobre la supervivencia libre de enfermedad y libre de evento. Se observaron alteraciones en 67 pacientes, tanto de tipo estructural como de tipo numérico y algunos de ellos ambos. 25 pacientes presentaron hipodiploidía, 16 hiperdiploidía, 17 sin alteraciones numéricas pero con alteración estructural, 7 con hiperdiploidía y alteración estructural. Los hallazgos citogenéticos se correlacionaron con los hallazgos clínicos ya que en nuestro estudio la ploidía parece conferir buen ó mal pronóstico según sea el caso, bueno en caso de las hiperdiploidias, malo para las hipodiploidias y las alteraciones estructurales. La SLEv en las hipodiploidias fue del 56.9%, la SLEnf correspondió a 59.69% a 30 meses de seguimiento en contraste con las hiperdiploidias que reporta una SLEv del 75% y de SLEnf de 83.3%. En cuanto a las alteraciones estructurales se reporta una SLEv del 61.8 % y SLEnf. del 54%, hallazgos compatibles con los descritos por otros autores..

Las alteraciones estructurales más frecuentes fueron la t(9;22) y la t(1;19) correspondiendo a una frecuencia del 4.4% y del 7 % respectivamente. La evolución clínica de ambos fue igual a la descrita por diversos autores. La conclusión final es de que será necesario establecer técnicas de Biología molecular que nos permita identificar alteraciones de tipo estructural en pacientes con cariotipo aparentemente normal y que curan con mala evolución y pronóstico.

**Palabras clave:** Leucemia Linfoblástica Aguda, Estudio citogenético, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de evento.

**IMPACT OF THE CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN MEXICAN CHILDHOOD SURVIVAL WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ADMITTED AT HEMATOLOGY DEPARTMENT OF NATIONAL PEDIATRICS INSTITUTE. ROGELIO PAREDES AGUILERA, BLANCA ESTELA SALAZAR ALVARADO, NORMA LOPEZ SANTIAGO, Hematology Department, National Pediatrics Institute, México.**

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent childhood cancer. The disease is heterogeneous. Subsequent studies indicated that cytogenetic analysis had prognostic significance in childhood ALL. In México there are few studies about the influence of cytogenetic abnormalities on event-free survival and disease-free survival in childhood. Identification of prognostic factors will make it possible to predict treatment outcome and to identify patients that require different therapeutic approaches. In the present study we analyzed 112 children between April 1997 to March 2000 237 consecutive with newly diagnosed ALL admitted at Hematology department of National Pediatrics from April 1997 new selected children with newly diagnosed ALL admitted to the Hematology Department at the Instituto Nacional de Pediatría, Mexico.D.F. in whom only cytogenetic analysis was successfully purposed at diagnosis. Acute leukemia was diagnosed in all of these patients by standard clinical features and analysis of wright stained peripheral blood and bone marrow samples and classified on the basis of stadard morphological and cytochemical criteria of French-American-British (FAB) cooperative study group we found numerical and structural. We also analyzed the clinical and laboratory features the possible correlation in event-free survival and disease free survival. 67 showed abnormal karyotype with structural chromosomal reangements and numerical abnormalities and some also both.25 patients with hypodiploidy ,16 hyperdiploidy,17 without numeric abnormalities but possitive for structural abnormalities, 7 con hyperdiploidy and structural abnormalities. These cytogenetic findings were correlated with clinical outcome.EFS in the hypodiployd group was 56.9%, the DFS in the same group was 59.9% to 30 month of followed inthe hyperdiploidy group EFS was 75% y DFS of 83.3%,. Structural abnormalities EFS 61.8 % and DEF of 54%.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia , cytogenetic analyses, event free survival, disease-free survival.

## ANTECEDENTES

Las leucemias agudas (LA), son un grupo heterogéneo de padecimientos que resultan de una proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas. Representa la primera causa de cáncer en la infancia y la incidencia descrita de esta enfermedad, en México es de 3 a 5 casos por cada 100,000 habitantes, informándose en los últimos años un incremento en la frecuencia del padecimiento. Es la causa más frecuente de muerte por neoplasias en este grupo etario y tiene una distribución bimodal con un pico de incidencia entre los 3 y 5 años <sup>1</sup>.

Se han mencionado varios factores de riesgo con valor pronóstico para sobrevida libre de enfermedad tales como edad ( menores de un año y mayores de 10 años que se consideran alto riesgo), la cantidad de leucocitos al momento del diagnóstico, pacientes con cuenta de leucocitos alta se reporta como mal pronóstico, presencia de enfermedad extramedular, infiltración a otros órganos, presencia de masa mediastinal , características inmunofenotípicas y citogenéticas. Algunas de estas características se han logrado identificar por medio de análisis multivariados observándose concomitantes a otros factores, ya que se menciona que algunos de estos por si solos no condicionan mal pronóstico y no necesariamente son predictivos independientes. La relativa importancia pronóstica de algunos factores puede variar de acuerdo a diferentes estudios en parte por las diferencias en el tipo de tratamiento administrado y el tipo de población manejada .Pero la mayoría de los investigadores están de acuerdo que la cuenta inicial de leucocitos y la edad al diagnóstico son factores determinantes para lograr sobrevida libre de enfermedad por lo que en base a la interrelación de estos factores se han diseñado esquemas terapéuticos.<sup>2,3,4,5,6,7</sup>

El análisis de inmunofenotipo tiene como objetivo el asignar el linaje a la proliferación blástica ya establecida .En la fase inicial (diagnóstica) de una leucemia aguda generalmente existen células blásticas a frecuencias relativamente altas (>30 %) en la médula ósea. Esto permite definir la población

leucémica con facilidad utilizando parámetros citométricos combinados. Se clasifican de acuerdo al tipo de estirpe leucémica en pre-B temprana (CD19+, CD22+, CD79a+, CD10+) la cual se presenta en el 60-65% , pre-B (CD19+, CD22+, CD79a+, CD10+, clg $\mu$ ) se presenta en el 20-25 % , Transicional pre-B ( CD19+, CD22+, CD79a+, CD10+, clg $\mu$ +, slg $\mu$  +) se presentan del 1-3 % , células B (CD19+, CD22+, CD79a +, CD10+, slg $\mu$  +, clg $\mu$  +, slg $\kappa$  ó slg $\lambda$ +) 2-3 % y de células T ( CD10+ CD7+, CD5+, CD3a +) se presenta en un 15 –18 % de las leucemias agudas infantiles ,la de células B y células T son consideradas como las de peor pronóstico para sobrevida libre de enfermedad. <sup>2,7,8</sup>

La presencia de 46 cromosomas en las células humanas normales se describió por primera vez en el año de 1956 y en esta misma década se reporto el primer cariotipo anormal en paciente con LAL correspondiendo actualmente al 37 % de la base de datos general para alteraciones citogenéticas relacionados con neoplasias <sup>9</sup>. En el año de 1960 se relaciono una anomalía genética con una patología específica descrito por primera vez por Nowell y Hungerford, refiriéndose a un cromosoma pequeño llamado Philadelphia relacionado con Leucemia Mielocítica crónica en pacientes adultos, antes de que las técnicas de bandeo estuvieran disponibles <sup>10</sup>

La investigación en el área de la genética orientada al estudio de las neoplasias ha permitido importantes avances en el entendimiento del fenómeno de la transformación maligna al descubrir alteraciones cromosómicas útiles en el diagnóstico y pronóstico de las entidades neoplásicas y con el conocimiento acerca de los oncogenes y su funcionamiento ha abierto alentadoras perspectivas de la prevención y tratamiento de él cáncer. <sup>1,2</sup>

El análisis citogenético de las células leucémicas representa información pronóstica importante en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL) (11). La clasificación original se basa en las alteraciones en el número y/o estructura de los cromosomas al momento de la presentación, estableciendo buen pronóstico para pacientes que presentan arriba de 50 cromosomas Hiperdiploidia siendo esta la

primera alteración cromosómica identificada y de relativamente mal pronóstico a los pacientes con pseudodiploidia ó hipodiploidia categoría en la cual se pueden observar traslocaciones que pueden traducir pronóstico adverso <sup>5,7,8</sup>. Pero todas estas alteraciones pueden clasificarse en 5 subtipos basados en el número modal de cromosomas: *hiperdiploidia* con más de 50 cromosomas correspondiendo al 25-30 % de los casos y que incluye a los casos de tetraploidia (82-94 cromosomas corresponde el 1% de todos los casos y se relaciona más con la leucemia tipo L2 en el 30 % de los casos) y triploidia ( 69-81 cromosomas corresponde el 0.3 % de los casos) ,así como a la alta hiperdiploidia de 51-68 cromosomas; *Hiperdiploidia* con 47-50 cromosomas que corresponde al 10-15 % de los casos ;*Pseudodiploidia* que contiene 46 cromosomas pero que presentan alguna alteración estructural ó numérica, corresponde el 40 % de los casos; *Diploidia* con 46 cromosomas y que corresponde del 10-15 %; *Hipodiploidia* por debajo de 46 cromosomas corresponde el 8 % de los casos . <sup>7</sup>

Secker-Walker demostraron que el número de cromosomas en los pacientes con LAL así como la identificación de alteraciones específicas al momento del diagnóstico representaba un importante factor pronóstico en lo que se refiere al respuesta al tratamiento, subsecuentemente otros estudios reportaron otros hallazgos citogenéticos que producían efectos adversos sobre el pronóstico. <sup>12,13</sup>

Los cariotipos normales se observan más frecuentemente en los linfoblastos de extirpe T, con características de superficie que corresponde a estadios tempranos del desarrollo de la célula T. La distribución de el número de cromosomas es bimodal con un pico en 46 cromosomas (pseudodiploidias) que se refiere a aquellas que contienen un número cromosómico aparentemente normal, pero tienen aberraciones estructurales; rompimiento con fracturas ,fragmentos acéntricos, cromosomas marcadores, cromosomas "diminutos" , dicéntricos ó en anillo. <sup>11,13</sup>

La hiperdiploidia (>50 ) es significativamente más frecuente en las Leucemias de estirpe pre-B, y esta relacionada con otras características pronósticas favorables que incluyen, cuenta leucocitaria baja, niveles séricos de deshidrogenasa láctica, raza y grupo de edad entre 2 a 10 años. La explicación para el buen pronóstico de

esta alteración aún no ha sido totalmente explicada pero se ha propuesto que las células hiperdiploides son más sensibles a las drogas de tipo fase específicas ya que presentan una fase de síntesis más larga. Algunos otros autores han sugerido que las células hiperdiploides tienen la capacidad para diferenciarse dentro de las células no proliferativas haciendo que éstas sean menos agresivas y con mayor respuesta al uso de los corticoesteroides.<sup>14,15,16,17,18</sup>

La hipodiploidia (<45 cromosomas) se ha relacionado con pacientes de mayor edad por lo general entre 6 a 10 años ó más al momento del diagnóstico y se ha postulado que probablemente sea el producto final de la evolución clonal, se ha considerado un factor de mal pronóstico y mala respuesta al tratamiento y se ha relacionado con pérdida del cromosoma 20. La hipodiploidia se subdivide en 3 subgrupos basado en características clínicas y citogenéticas en casi-haploides, hipodiploides de 30 a 40 cromosomas e hipodiploides de 41 a 45 cromosomas. El grupo casi haploide es el único subgrupo que tiene reportados 20 casos en la literatura mundial y solo uno presentaba anormalidad estructural<sup>(13,19,20,21)</sup>. Se han reportado en pacientes con LAL solamente un 8.6% de casos con cariotipos normales<sup>(13)</sup>.

En la primera reunión de trabajo Morfológica, Inmunológica y Citogenética (MIC) se reporto que las dos terceras partes de la población infantil con LAL presentaba por lo menos una anormalidad cromosómica frecuentemente asociada a inmunofenotipos específicos. En el año de 1987 se lograron identificar 30 anormalidades específicas reconocidas en la Novena Conferencia de Genética Humana (HMG). Las LAL de células pre-B y pre-B temprana se han relacionado con las siguientes translocaciones por orden de frecuencia: t(1;19) (q23;p13) en 5 a 6 %, t(12;V) (p12-p13;V) 5%, t(9;22) (q34;q11) 3 a 5 %, t(11;V) (q23;V) en un 3 %, t(4;11) (q21;q23) 2%, t(1;11) (p32;q23) <1%, t(10;11) (p14-p15;q22)<1 %, t(11;19) (q23;p13) <1%, t(9;11) (p21-p22;23) <1%. En LAL de células T : t(11;14) (p13;q11) 1%, t(11;14) (p15;q11), t(10;14) (q24;q11)<1 %, inv(14) (q11;q32.3)<1 %, t(1;14) (p32-p34;q11) , t(8;14) (q24;q11), t(7;V) (q35;V), t(7;9) (q34-q36;34), t(7;9) (q34-q36;q32), t(7;19) (q35;p13). En LAL de células B : t(8;14) (q24;q32.3), t(8;22) (q24;q11), t(2;8) (p11-p12;q24)<sup>(12,19)</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

La leucemia representa la principal causa de muerte por cáncer en la edad pediátrica. Se han descrito una serie de factores capaces de modificar significativamente la sobrevida de estos pacientes.

Desde hace algunos años se ha descrito la importancia del estudio citogenético como determinante importante del diagnóstico del paciente y en conjunto con otros factores de la respuesta al tratamiento. Si bien existe una gran cantidad de trabajos publicados en la literatura mundial en población adulta y algunos realizadas en niños, en México no se ha efectuado un análisis sistematizado que nos permita conocer su importancia en el comportamiento de estos factores. En México no contamos con estudios enfocados a la población infantil con este padecimiento por lo que no podemos aseverar que esto sea aplicable a la población pediátrica mexicana .

Actualmente en el Instituto Nacional de Pediatría se han logrado realizar un importante número de estudios citogenéticos en pacientes con LAL por lo que con el presente trabajo pretendemos evaluar la correlación entre las alteraciones citogenéticas y su influencia como factor pronóstico en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida libre de evento.

## **OBJETIVO**

1. Evaluar el impacto individual de las alteraciones citogenéticas sobre la evolución de los niños mexicanos con LAL atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría
2. Describir las alteraciones citogenéticas observadas en niños mexicanos con LAL atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría

## **HIPÓTESIS**

1. Las alteraciones citogenética representan en forma global un factor individual de riesgo clínica y estadísticamente significativo que modifica en forma importante la sobrevida de los niños mexicanos con LAL atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría
2. Las traslocaciones más frecuentes en LAL son t (1:19) (q23;p13) en un 5-6 % la t(9;22) (q34; q11.2) en un 3-5 % , t(4;11) (q21;q23), t (9;11) (p22;q23) , t(1;11) (p32;q23), deleciones del cromosoma (6q) en un 4-13% y del (9p) en un 7-12%.Siendo estas de mal pronóstico para la sobrevida libre de enfermedad y libre de evento.

## **CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN**

Estudio observacional, comparativo, retrolectivo y transversal

## **MATERIAL Y METODOS**

### ***Población objetivo***

Se incluirán a todos los niños diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el servicio de Hematología de el Instituto Nacional de Pediatría entre Abril de 1997 a Marzo del 2000 y que reúnan los criterios de selección definidos en la sección correspondiente.

### ***Criterios de inclusión***

1. Edad < 18 años
2. Cualquier género
3. Diagnóstico de LAL (Ver definiciones operacionales) realizado en el INP de diagnóstico nuevo.
4. Tener estudio citogenético al momento del diagnóstico

### ***Criterios de exclusión***

1. Se excluirán del análisis las variables que no se encuentren en mas del 80% del total de pacientes por analizar.

### ***Descripción del método y variables del estudio***

Se revisarán pacientes que ingresaron al servicio de Hematología de el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de LAL de acuerdo a los criterios establecidos por la FAB ( Agrupación Franco-Americana-Británica) en el período comprendido de Abril de 1997 a Febrero de 2000 a los cuales se les haya realizado estudio citogenético al momento del diagnóstico y previo al inicio de tratamiento con quimioterapia, realizado este en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría. El estudio se realiza desde Abril de 1997 dado que a partir de esa fecha se inicia con la realización de Cariotipos en LAL por el servicio de Genética.

Se seleccionara a los pacientes con LAL en base a las alteraciones citogenéticas al momento del diagnóstico de acuerdo a los criterios previamente establecidos por el servicio de Hematologia y Genética en base al número de cromosomas y la presencia de translocaciones.

Se revisarán las características clínicas y de laboratorio que incluyen hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos totales al ingreso así como la asociación de factores de riesgo para tratar de identificar la influencia de estas en

el pronóstico. Se tomarán en cuenta las siguientes variables edad ,sexo, carga tumoral al ingreso, presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias mayores de 1 cms, infiltración extramedular ( masa mediastinal, infiltración a Sistema Nervioso Central, testículos, riñón y otros), determinación sérica de deshidrogenasa láctica.

Se evaluará la respuesta al tratamiento dividiéndolo de acuerdo al esquema de manejo que hayan recibido después de alcanzar la Remisión completa continua así como la etapa del tratamiento en la cual se encuentren. Los esquemas de tratamiento se indicaran de acuerdo a la estirpe leucémica que se haya identificado. (Cuadro 1,2,3)

### ***Calculo del tamaño muestra***

Se incluirá el total de pacientes que se ingresaron al Servicio de Hematología entre Abril de 1997 y Febrero del 2000 y que constituyen aproximadamente 120 pacientes. Al termino del mismo se efectuara calculo del poder del estudio en forma post-hoc. En caso de que este sea menor al 80% se incluirá en la sección de resultados una sección de limitantes del estudio.

### **Definiciones operacionales**

1. **LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA:** Proliferación maligna de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución en la producción de los elementos linfoides normales (1).
2. **DIAGNOSTICO DE LAL:** observación de blastosis medular igual ó mayor al 30 % (20).
3. **CLASIFICACION FRANCO-AMERICO-BRITANICA (FAB):** Es un sistema de clasificación uniforme para leucemias agudas desarrollado por un grupo internacional de investigadores en el año de 1976, y esta basado en la morfología .Modificaciones posteriores se realizaron para categorizar a las células inmaduras linfoides en el año de 1981 (1).
4. **REMISION COMPLETA :** es la presencia e menos del 5 % de blastos en médula ósea, recuperación de los parámetros hematológicos y ausencia de datos de infiltración extramedular como resultado de la quimioterapia.
5. **FALLA TERAPEUTICA:** cuando existe evidencia de actividad leucémica ya sea en médula ósea ,SNC, testículo, mediastino ,etc. después del tratamiento de inducción programado o antes de los 9 semanas después de haberse documentado remisión continua inicial.
6. **RECAIDA:** aparición de actividad leucémica en MO (> 25 % de blastos) ó extramedular después de haber permanecido en remisión completa por más de 9 semanas.
7. **MUERTE EN INDUCCIÓN:** fallecimiento del paciente en la etapa de inducción a la remisión.
8. **CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA:** suspensión del tratamiento una vez que ha cumplido 30 meses en remisión completa continua y que se ha corroborado ausencia de actividad leucémica en MO y extramedular.
9. **SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD:** Describe la fracción acumulativa de pacientes en remisión quienes sobreviven sin recaída.

10. SOBREVIVIDA LIBRE DE EVENTO: es la fracción acumulativa de pacientes que han sobrevivido y que no han presentado eventos tales como muerte , recaída ó segundas neoplasias.
11. CARIOTIPO: Es el método mediante el cual se realiza la cuenta de cromosomas en metafases logrando identificar alteraciones en el número y estructura de los mismos. (5)
12. HIPERDIPLOIDIA: cuenta total de cromosomas por arriba de 47 (12)
13. ALTAHIPERDIPLOIDIA: cuenta total de cromosomas por arriba de 50 (12).
14. HIPODIPLOIDIA: cuenta total de cromosomas por debajo de 45. (12)
15. PSEUDODIPLOIDIA: contienen número de cromosomas aparentemente normal ,pero presentan aberraciones estructurales ;rompimiento con fracturas, fragmentos acéntricos ,cromosomas marcadores, cromosomas diminutos, dicéntricos ó en anillo (10).
16. TRASLOCACION: es la transferencia de material genético entre dos cromosomas. Para que tenga lugar esta se requiere de un rompimiento de cada uno de los cromosomas involucrados (5).
17. DELECIÓN: se le llama así a cualquier pérdida del material genético comprendida entre dos puntos de rompimiento cromosómico.(5)
18. DUPLICACIÓN: es cuando hay dos copias de un segmento de un cromosoma(5).
19. INVERSIÓN: se origina cuando hay dos rompimientos en un mismo cromosoma y el segmento entre los dos puntos de fractura antes de volverse a unir se invierten 180 grados (5).
20. ISOCROMOSOMA: es un cromosoma anormal que tiene duplicado el material genético de uno de los dos brazos, ya sea el corto ó el largo (5).

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La información se captará mediante Excel y el análisis estadístico se efectuara a través de SPSS para Windows versión 10.0 a través de una computadora personal pentium II con disco duro de 1.2 Gb . Se procesaran las variables explicativas (continuas y categóricas) contra variables resultado (continuas y categóricas ), de manera independiente en tablas de 2x2 .En función de la escala de medición de las variables se utilizarán  $X^2$ , t de student, calculo de razón de momios y comparación de mas de dos promedios con ANOVA o en su defecto prueba de Kruskal Wallis. Posteriormente se someterán las variables independientes a un modelo de regresión lineal múltiple mediante métodos de stepwise con el objeto de buscar correlaciones múltiples entre variables explicativas y las dependientes . Se considerarán en el modelo todas aquellas variables independientes que muestren una correlación bivariada con  $p < 0.05$ .

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Por tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de expedientes no amerita carta de consentimiento informado ni evaluación por el comité de ética.

## **RESULTADOS**

Se realizó diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda en 237 pacientes que ingresaron al servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría durante el período comprendido de Abril de 1997 a Noviembre del 2000, de los cuales se realizó estudio citogenético a 219, obteniéndose 132 reportes algunos tuvieron que ser eliminados ya que no hubo crecimiento ó por que la muestra se reporto insuficiente, analizándose solo a 112; de los cuales 50 correspondieron al sexo femenino y 62 al sexo masculino.

### *Caracterización clínica y de laboratorio*

El rango de edad fue de 3 meses a 194 meses, con una media de 80.4 meses, mediana de 70,  $DE \pm 48$  meses, por grupos de edad correspondieron 1 paciente >1 año, 3 pacientes del grupo de 12 -24 meses, 85 pacientes del grupo de 25-120 meses, y 23 de más de 120 meses de edad. <sup>Gráfica 1</sup>

Los hallazgos de laboratorio se muestran en la Tabla 1, donde se observa una media de hemoglobina al ingreso de 7.04 gr/dl, mediana de 6.5, con una  $DE \pm 3$  gr/dl, con un rango de 2.4 hasta 15.2 grs/dl, 29 pacientes con anemia leve (25.9%), 28 con anemia moderada (25%), 48 con anemia severa (42.9%), y 7 sin anemia (6.3%). Gráfica 2. La carga tumoral de acuerdo a la cantidad de leucocitos al ingreso presento una media de 45,600, mediana de 12,500 y un rango que va desde 800 hasta 570,000 leucocitos. Gráfica 3. De los cuales correspondieron 49 al grupo de > 10,000 (43.7%), 16 al grupo de 10,000 - 24,999 (14.2%), 18 del grupo de 25,000 - 49,999 (16%) y por último 29 al grupo de mayor de 50,000 leucocitos (25.8%). La cuenta de plaquetas presentó un rango de 2000 - 552,000  $mm^3$ , con una media de 63,000  $mm^3$ , mediana de 35,000  $mm^3$ , de acuerdo a la severidad se encontraron 7 pacientes con trombocitopenia leve

(6.2%), 51 con trombocitopenia moderada ( 45.5%), 41 con trombocitopenia severa (36.6%), 13 sin trombocitopenia (11.6%).(Gráfica 4). 39 pacientes no presentaron visceromegalias (34.8%), 60 pacientes presentaron crecimiento hepático y/o esplénico pero sin rebasar cicatriz umbilical (53.5%) , y solo 13 rebasaron cicatriz umbilical (11.6%). Las adenomegalias se presentaron en 46 pacientes pero estas sin rebasar 3 cms de tamaño (41 %), 4 rebasaron los 3 cms de tamaño (3.5%), 62 pacientes (55.35%) no presentaron adenomegalias.

### *ESTUDIO CITOGENETICO*

Se observaron alteraciones en el estudio citogenético de 67 pacientes tanto de tipo estructural como numérico algunos de ellos ambos ,25 presentaron hipodiploidia,16 con hiperdiploidia en uno se reporto únicamente alteración estructural no se pudo realizar el análisis numérico, en 17 se reporto sin alteración numérica pero con alteración estructural, 1 paciente con hipodiploidia y alteración estructural, 7 con hiperdiploidia y alteración estructural, como se muestra en la gráfica 1.

#### *Alteraciones estructurales*

La traslocación más frecuente que encontramos fue la t(9;22) (q34;q11) reportándose en 5 pacientes ( 4.4%) , de los cuales 4 presentaron carga tumoral alta ( > 50,000 leucocitos), el 5to. Paciente se catalogo según la clasificación de riesgo como habitual pero el inmunofenotipo se reporto compatible con LA de células T, reclasificándose de alto riesgo, presento recaída a médula ósea a los 5 meses de la RCC, actualmente se encuentra en 2da. RCC. 2 pacientes más presentaron recaída a médula ósea y otro más recaída simultánea (SNC y Médula ósea) los cuales fallecieron . Solo 1 paciente se encuentra sin eventos actualmente a 9 meses de RCC . La segunda traslocación más frecuente fue la t(1;19) (1q;19p) la cual se presento en 2 pacientes (1.78%) ambos catalogados de Alto riesgo desde el diagnóstico por carga tumoral intermedia y edad, ambos

mayores de 10 años , uno de ellos logró el cese electivo de quimioterapia y presento recaída temprana a los 4 meses posterior al cese, actualmente fallecido por choque séptico, el segundo paciente solo se logró la RCC no se logró consolidar ya que falleció igualmente por choque séptico. El resto de traslocaciones encontradas fueron la t(1;16) , t(8;13) (q34;q32), t(2;14) , t(7;9) (q10;q10), t(14;19), t(4;14) (q2;q23), t(2;7) (q1;q11), t(3;18) , t(6;11) (q22;q15), t(3;5) (q22;q13) , t(15;17) este paciente se catalogo de alto riesgo por edad (14 años), la morfología en médula ósea de LAL L1, el inmunofenotipo reporta CD19 +, HLADR + clasificándose de tipo Pre- B temprana, actualmente se encuentra en RCC 9/12 meses. Se detectaron además algunas otras alteraciones de tipo estructural que incluyeron deleciones e inversiones cromosómicas de las cuales describiremos inicialmente a las deleciones que involucraron a los cromosomas 6 siendo esta la más frecuente (1.78%) presentándose en 2 casos uno de ellos clasificado por inmunofenotipo como de células B actualmente en RCC 26/12 meses , el segundo clasificado por morfología como LAL L3 actualmente en RCC 17/12 meses, deleción del cromosoma 13 (q12;q14) riesgo habitual actualmente en RCC15/12 y deleción del cromosoma 7 este último por inmunofenotipo se catalogo como multilineal , riesgo intermedio ,presento recaída a médula ósea a los 14 meses de RCC ,falleció a los 3 meses de la 2da. RCC.

Las inversiones encontradas incluyeron la inversión de cromosoma 2, 14 y 15, la primera en 2 pacientes (1.78%) ambos clasificados de riesgo habitual, con inmunofenotipo común , sin alteración numérica en estudio citogenético, actualmente 1 de ellos se encuentra en vigilancia a 42 meses de RCC, y el segundo en 14 meses de RCC.

#### *Alteraciones numéricas*

Se encontraron 46 pacientes sin alteración numérica ni estructural, el rango de edad fue de 3 – 194 meses con una mediana de 73 meses, 1 paciente menor de 2 años , 9 mayores de 10 años, 21 correspondieron al sexo femenino , 25 al sexo masculino , la media de Hb fue de 6gr/dl , 13 pacientes presentaron anemia leve,

10 moderada y 22 anemia severa ,la carga tumoral al ingreso presento una mediana de  $7.4 \times 10^{-9}/L$ , 26 pacientes presentaron carga de menos de 10,000 leucocitos, 4 de 10,000-24 999, 7 de 25,000-49,999  $mm^3$ , y 9  $> 50,000$ . La media de plaquetas fue de  $36.5 \times 10^{-9}$  , se reportaron 2 pacientes con trombocitopenia moderada , 23 con trombocitopenia moderada, 16 con trmbocitopenia severa y 5 sin trombocitopenia. De acuerdo a la clasificación morfológica de la FAB 42 pacientes correspondieron a L1 y 4 a L2 , de acuerdo a la clasificación de riesgo 24 pacientes pertenecieron al grupo de alto riesgo, 4 a riesgo intermedio y 18 a riesgo habitual, 28 no presentaron infiltración hepática ó esplénica, en 21 había crecimiento hepático y/o esplénico pero no rebasaba cicatriz umbilical , y solo en 7 pacientes sobrepaso la cicatriz umbilical. Las adenomegalias se presentaron en 16 pacientes pero sin sobrepasar 3 cms, en 2 fueron mayores de 3 cms y en 28 pacientes no hubo adenomegalias palpables al examen físico . El inmunofenotipo predominante fue la de tipo Pre B común en 33 pacientes, 4 pre B temprana, 1 de células B y 6 de células T. Se reportan 8 recaídas . La mediana de seguimiento global fue de 33.9 meses, con un rango de 3 - 46 meses , estándar de error de 2.84, IC del 95 % , con una SLEv a 30 meses del 63% , y a 46 meses de 53% y una SLEnf a 30 meses de 63.64% . 34 pacientes actualmente se encuentran vivos sin enfermedad, 1 vivo con enfermedad, 2 fallecieron sin enfermedad por procesos infecciosos, y 9 murieron con enfermedad.

## HIPODIPLOIDIAS

Se encontraron 26 hipodiploidias , el rango de edad de 26 -183 meses, mediana de 72 meses, ninguno de ellos menor de 2 años, 9 mayores de 10 años, , 11 pacientes del sexo femenino, 15 del sexo masculino . La media de Hb de 7.3 gr/dl, con un rango de 2.4 – 14 grs/dl, 6 pacientes con enami leve, 7 con anemia moderada , 9 pacientes con anemia severa y 4 sin anemia. La carga tumoral al ingreso con un rango de  $4.0-570 \times 10^{-9}/L$  ,mediana de 15,800, 9 de ellos con menos de 10,000 leucocitos, 5 de entre 10,000-24,999, 2 de 25,000-49,999 y 10

> 50,000, plaquetas con una mediana de 50,000 con un rango de 4000-472,000 mm<sup>3</sup>, 13 pacientes presentaron trombocitopenia moderada, 9 trombocitopenia severa, 4 pacientes sin trombocitopenia. De acuerdo a la clasificación morfológica de la FAB 25 correspondieron a L1 , 1 L2. 19 pacientes se clasificaron como Alto riesgo, 2 de riesgo intermedio y 5 de riesgo habitual. En 11 pacientes no se reporto crecimiento hepático y/o esplénico , 2 rebasan la cicatriz umbilical, y 13 no rebasan la cicatriz umbilical. 17 no presentaron adenomegalias ,8 presentaron crecimiento no mayo de 3 cms, y solamente 1 fue mayor de 3 cms. De acuerdo al inmunofenotipo 13 correspondieron a preB común, 4 preB tempranas, 1 de células B , 1 de células T, 1 híbrida ,1 multilínea y 1 nula. Se presentaron 7 recaídas . Con una mediana de seguimiento global de 30 meses, rango de 3-44 meses IC: 95% , SLEv a los 30 meses de seguimiento de 56.98 % , SLEv a 44 meses de 45.58 % . La SLEnf al cese de quimioterapia fue de 59.69%, y a los 44 meses de 47.75% , con estandar de error de 3.29 ,IC 95%. Se reportaron 9 defunciones de las cuales 7 correspondieron a pacientes que habían logrado la RCC pero que presentaron recaída a medula osea durante el tratamiento y dos pacientes que murieron en fase de inducción ,los 7 pacientes que recayeron se clasificaron al ingreso como de alto riesgo , 5 de ellos presentaron hiperleucocitosis, además de ser mayores de 10 años ,los dos pacientes restantes y que murieron en fase de inducción igualmente presentaron hiperleucocitosis el inmunofenotipo demostro en 1 de ellos estirpe B y el segundo se reporto Nula. Ambos mayores de 10 años.

## HIPERDIPLOIDIA

Se obtuvieron 11 pacientes con > 50 cromosomas (altahiperdiploidia) y 4 con reporte numérico de 47-50 cromosomas .Del primer grupo rango de edad de 38-168 meses con una media de 68 meses ,con 1 paciente mayor de 10 años,6 sexo femenino , 5 del sexo masculino en el segundo grupo se reportaron 4 pacientes el rango de edad fue de 60-168 meses con una mediana de 73 meses solo 1 mayor

de 10 años, 2 corresponden al sexo femenino y dos al sexo masculino . Los rangos de Hb. De 3.5- 10.6 gr/dl mediana de 6 gr/dl, agrupandose de acuerdo a la severidad de la anemia 6 anemia leve, 3 moderada y 5 severa,ninguno de los pacientes de este grupo presento cifras normales de hb al diagnóstico en el grupo 2 el rango fue de 6- 15.2 gr/dl con una media de 7.4 gr/dl ,3 pacientes con anemia moderada, y 1 sin anemia. Con respecto a la carga tumoral el rango fluctuo entre 1000-89,500 mm<sup>3</sup> para el primer grupo y de 6,200- 84,500 mm<sup>3</sup> para el segundo grupo , con una mediana de 13,200 y 47,350 respectivamente ,5 pacientes con <10,000, 3 entre 10,000-24,999 , 2 de 25,000- 49,000 y 1 paciente de > 50,000 mm<sup>3</sup> para el grupo 1 , en el segundo se reporto 1 paciente con > de 10,000 ,1 paciente en el grupo de 25,000-49,999 y 2 pacientes de l grupo de más de 50,000 mm<sup>3</sup>. La cuenta de plaquetas se reporta con un rango de 8000-200,000 mm<sup>3</sup> en el primer grupo y de 5,000- 250,000 en el segundo grupo, con una media de 45,000, 1 y 1 paciente presentaron trombocitopenia leve, 4 moderada , 4 y 1 severa y 2 y 2 pacientes no presentaron trombocitopenia de cada grupo respectivamente. De acuerdo a la clasificación morfológica de la FAB ,10 correspondieron a L1 y solo 1 L2, en el segundo grupo los 4 pertenecieron al inmunofenotipo común. De acuerdo a la clasificación de riesgo 3 pacientes se consideraron de alto riesgo 2 de riesgo intermedio y 5 de riesgo habitual, en el segundo grupo 2 correspondieron al grupo de alto riesgo y los 2 restantes al de riesgo intermedio. De acuerdo al crecimiento hepático y esplénico se reportaron 2 pacientes sin evidencia clínica de las mismas, 8 pacientes con bazo ó hígado palpable pero que no rebasaba cicatriz umbilical, y 1 paciente que si presento infiltración esplénica ,en el grupo 2 se observaron 2 pacientes sin evidencia clínica de crecimiento visceral , en 1 no rebasaba cicatriz umbilical y en 1 más rebasaba cicatriz umbilical. En cuanto a las adenomegalias, 3 pacientes no presentaron crecimiento ganglionar en 8 pacientes no sobrepasaban los 3 cms de tamaño y en ninguno se documento crecimiento ganglionar por arriba de 3 cms en el segundo grupo 1 paciente presento crecimiento ganglionar por arriba de 3 cms. Por inmunofenotipo se documentaron 5 de tipo preB común ,1 de células T, 2 híbridas, y una nula en el segundo grupo 2 pertenecieron al grupo de PreB común y 1 fue compatible con células T. Se

encontraron además 2 recaídas 1 de ellos murió. La mediana de seguimiento global fue de 28 meses con un rango de 3-39 meses. Estándar de error de 2.66, IC: 95 %, SLEv a 30 meses de 81.25 y a 39 meses de 75.76%, y una SVLEnf de 83.33%, con un estándar de error de 1.83. Se documentaron 2 muertes la primera dentro del primera año de tratamiento, el cual se consideró de alto riesgo desde su ingreso por la presencia de carga tumoral elevada y edad mayor a 10 años, el segundo presento recaída a los 23 meses de la RCC, el inmunofenotipo fue de tipo común y se consideró de riesgo habitual.

Dentro del grupo de las alteraciones estructurales analizamos aquellos en los cuales no existía alteraciones numéricas obteniéndose 17 pacientes con un rango de edad que fluctuaba entre los 14 – 156 meses , con una media de 46 meses, de estos 4 correspondieron a niños menores de 2 años y 3 mayores de 10 años , 7 pacientes correspondieron al sexo femenino y 10 al sexo masculino. El rango de Hb varió de 3.7- 13.6 gr/dl con una media de 6.2 grs/dl, 4 pacientes correspondieron al grupo de anemia leve, 4 al grupo de anemia moderada , 8 al de anemia severa y solo 1 no presento anemia, . La cuenta de leucocitos con un rango de 1600 – 340,000  $\text{mm}^3$  ,una media de 34,500, 4 pacientes corresponden al grupo de < 10,000 leucocitos por  $\text{mm}^3$  , 3 al grupo de 10,000 – 24,999  $\text{mm}^3$  , 4 25,000 – 49,999  $\text{mm}^3$  y 6 al de >50,000. La cuenta de plaquetas presento un rango de 6,000 – 127,000  $\text{mm}^3$  con una media de 15,000  $\text{mm}^3$  , 1 paciente con trombocitopenia leve, 6 con moderada y 10 con trombocitopenia severa. De acuerdo a la clasificación de la FAB 16 corresponden al morfología L1 y un paciente a morfología L3 . En la clasificación de riesgo 11 pertenecen al grupo de alto riesgo, 3 al grupo de riesgo intermedio y 3 de riesgo habitual. En 2 pacientes no hubo evidencia clínica a la exploración de crecimiento hepático y/o esplénico, en 2 pacientes, en 12 no rebasaba cicatriz umbilical y en 2 se rebasaba cicatriz umbilical. Las adenomegalias fueron detectadas en 8 pacientes pero sin ser mayores de 3 cms, y en 9 pacientes no fueron palpables. Por inmunofenotipo 7 correspondieron al tipo preB común, 3 de tipo preB temprano , 1 de células B, 2 de células T, 2 híbridas y 1 de tipo nula. Se presentaron 5 recaídas a médula

ósea 3 de ellas durante el primer año de tratamiento y 1 durante el segundo año de tratamiento y la última a los 4 meses del CEQMT, 4 de ellos presentaron al ingreso hiperleucocitosis ( $> 100,000$  leucocitos  $\text{mm}^3$ ) y uno de ellos infiltración extramedular (SNC, bazo y ganglios cervicales). Los cinco pacientes que recayeron actualmente murieron.

Solamente se documentó 1 solo paciente con Hipodiploidia y alteración estructural correspondiendo esta última a la  $t(9;22)$ , de 47 meses de edad, sexo femenino, Hb al ingreso de 5.1 grs/dl, leucocitos de  $94,900 \text{ mm}^3$ , plaquetas de  $20,000 \text{ mm}^3$ , Clasificación morfológica de la FAB L1, hepatoesplenomegalia sin rebasar cicatriz umbilical, no adenomegalias, Pre B común por inmunofenotipo, a los 3 meses presentó recaída a SNC y a los 5 meses de la 2da. RCC recaída a médula ósea. Murió a los 19 meses posterior al diagnóstico.

Por último describiremos los hallazgos en los pacientes que además de presentar alteración estructural presentaron hiperdiploidia, este grupo estuvo comprendido por 7 pacientes, todos ellos con una cuenta mayor de 50 cromosomas, el rango de edad estuvo comprendido entre los 25 y 174 meses, con una media de 58 meses, solo 1 paciente fue mayor de 10 años, 2 del sexo femenino y 5 del sexo masculino, el rango de Hb al ingreso fue de 3.2 – 9.9 gr/dl con una media de 7.9, 3 pacientes con anemia leve, 3 con anemia moderada y 1 con anemia severa. La cuenta de leucocitos fluctuó de  $800- 110,000 \text{ mm}^3$ , 3 de ellos con cuentas por debajo de  $10,000 \text{ mm}^3$ , 1 de ellos con cuentas de entre  $10,000- 24,999 \text{ mm}^3$ , 2 pacientes de entre  $25,000 - 49,999 \text{ mm}^3$ , y por último 1 paciente con cuentas arriba de  $50,000$  leucocitos. La cuenta de plaquetas varió desde  $10000 - 124,000 \text{ mm}^3$ , 1 paciente presentó trombocitopenia leve, 4 moderadas, y 2 severas. De acuerdo a la clasificación morfológica de la FAB 5 correspondieron a L1, 1 paciente a L2 y 1 paciente L3. De acuerdo a la clasificación de riesgo 5 fueron de Alto riesgo y 2 de riesgo habitual. Dos pacientes no presentaron crecimiento hepático ni esplénico, pero 5 aunque presentaron hepatomegalia y/ esplenomegalia, no rebasaron la cicatriz umbilical. En 4 pacientes no se palpaban adenomegalias pero en los 3 restantes se palpaba alguna cadena ganglionar pero

estos no rebasaron los 3 cms. .Por inmunofenotipo 3 correspondieron a las de tipo preB tempranas Y 2 las de tipo híbrido. Se presentaron 3 recaídas de las cuales dos murieron, ambos durante el primer año de tratamiento, en 1 paciente no se logró realizar inmunofenotipo, el segundo se reporto tipo multilíneal, ambos con carga tumoral alta ( $> 100,000 \text{ mm}^3$ ). La SLEv y la SLEnf es de l 50 % para ambas.

## DISCUSIÓN

Desde hace más de tres décadas se ha discutido sobre el origen de las alteraciones genéticas en LAL, inicialmente entrando en una controversia sobre si son factores existentes en un individuo que le predispongan a desarrollar leucemia, o bien si estos aparecen una vez que prolifera la clona leucémica. En 1990 Pinkel la clasificó como una enfermedad genética adquirida de la célula hematopoyética pluripotencial, considerándose así hasta la actualidad.

Dentro de la clasificación de riesgo vigente en la actualidad se encuentra la citogenética. Son dos las razones importantes para la realización del estudio citogenético en los niños con LAL, primero la identificación de anomalías específicas puede obligar a poner énfasis sobre algunas áreas especiales que ayuden al conocimiento de la leucemogénesis, y en segundo término el análisis citogenético puede ayudar a identificar niños con pronóstico favorable, que no requieran de intensificación de la quimioterapia ó para identificar pacientes de alto riesgo de falla de tratamiento en quienes un tratamiento alternativo puede ser sugerido como en el caso del trasplante de médula ósea.<sup>8</sup> En algunos estudios multicéntricos se reporta una incidencia del 30-40 % de alteraciones citogenéticas en la población leucémica el porcentaje de presentación en nuestro estudio de alteraciones tanto de tipo estructural como de tipo numérico fue en promedio de 35-40 %<sup>(9)</sup>.

El hallazgo de cariotipos con número haploide sin alteraciones estructurales, se ha relacionado frecuentemente con los linfoblastos de estirpe T con características de superficie que corresponden a estadios tempranos del desarrollo normal de las células T<sup>12</sup>, sin embargo encontramos un mayor número de marcadores de diferenciación de estirpe Pre B común, y en segundo término de células T aunque es difícil establecer el valor real sobre el pronóstico, ya que en este grupo se presentaron 4 recaídas y 4 muertes durante el primer año de tratamiento. Las hiperdiploidias y de estas la que tiene más de 50 cromosomas se

han relacionado con mejor pronóstico en diferentes series lo cual es congruente con los hallazgos en nuestro estudio en donde el número de pacientes es de 15 y solo se encontraron 2 recaídas en el seguimiento prospectivo, por otra parte el correlacionar los hallazgos clínicos y de laboratorio de acuerdo a lo reportado por Pui corresponde al grupo de pacientes con características de buen pronóstico. La premisa que le confiere un mejor pronóstico se basa en que existe una fase de síntesis mucho mayor que el resto de las células por lo que las hace más susceptibles al manejo con quimioterapia en especial de algunos antimetabolitos como el metotrexate, en nuestro estudio corroboramos lo anterior, obteniendo en este grupo de pacientes una SLEv y SLEnf a los 30 meses de 81.25 % y 83.33% respectivamente. En los dos pacientes que recayeron, se observó algún otro factor de riesgo importante para recaída como lo era la carga tumoral por arriba de 100,000 mm<sup>3</sup> en los dos pacientes y uno de ellos era mayor de 10 años. <sup>(12)</sup>.

El hallazgo más importante lo observamos en el grupo de las hipodiploidias las cuales presentaron evolución clínica tórpida, es el grupo con mayor número de recaídas, el común denominador de las mismas al momento del diagnóstico fue sin duda la presencia de carga tumoral alta, la mayoría >100,000 mm<sup>3</sup> y la edad por arriba de 10 años. Las 7 recaídas se presentaron durante el primer año de tratamiento en una población de 26 pacientes correspondiendo al 26.9 % los cuales murieron con enfermedad refractaria, además de 2 pacientes que murieron en la fase de inducción, por lo tanto siendo esta la alteración genética de peor pronóstico en nuestro grupo, similar a lo reportado por Pui y cols <sup>(21)</sup>. La incidencia global de hipodiploidias en nuestra población no difiere mucho de lo ya descrito en The third International Workshop on Chromosomes in Leukaemia en el año de 1980 (20), en donde se hace referencia a una incidencia de 7-8 % ;, Pui y cols. en el Hospital de St. Jude reporta una incidencia del 7.6% siendo este un centro de referencia importante en los Estados Unidos <sup>(21)</sup> para nuestra población la incidencia es discretamente superior, del 11% lo que probablemente se explique por el bajo número de pacientes estudiados.

El grupo de pacientes con cariotipo normal es el más numeroso en nuestro grupo, presento un mayor número de recaídas proporcionalmente al resto de pacientes con alguna alteración citogenética aunque a este pertenecían el único paciente menor de 1 año de nuestro estudio, y 9 rebasaban los 10 años inducción por lo que la posible razón de estas recaídas podría ser la presencia de algunos otros factores de riesgo concomitantes a su ingreso. Rabbits,TH Y RowleyJD, coinciden en que la mayoría de las alteraciones genéticas no son detectables en el estudio citogenético de rutina y que es necesario la realización de ensayos moleculares que actualmente en nuestro país no estan disponibles y que probablemente podran dar una mayor informacion sobre la mala evolucion en estos pacientes.<sup>22</sup>

La alteración estructural más frecuente que encontramos fue la t( 9;22) en un 4.4% lo cual concuerda con lo descrito por algunos autores como Pui, Sallan y Aricó entre otros, se asocia generalmente con extremadamente mal pronóstico, con un alto Índice de recaídas, se menciona además su relación con la edad de presentación (> 10 años), carga leucocitaria alta , clasificación morfológica de la FAB L2 y alta incidencia de enfermedad en SNC . Todos nuestros pacientes pertenecieron al grupo de edad mayores de 10 años, 4 de ellos presentaron carga tumoral alta al ingreso, a diferencia de lo reportado morfológicamente todos los pacientes correspondieron al tipo L1, 3 murieron 1 presento recaída en el primer año de tratamiento y el último se encuentra actualemnte en RCC. De acuerdo a Aricó y cols. La causa más común de falla en el tratamiento es la recaída ya que todos los pacientes entraron en remisión pero posteriormente recayeron . La mayor parte de los especialistas recomiendan el TMO como una opción terapéutica en pero las ventajas de estas no han sido aún demostradas en series clínicas grandes al igual que con la mayoría de las alteraciones estructurales. (12,23).

La t(1;19) de acuerdo con Williams TH y Carrol y cols. Es la traslocación más frecuente detectada por citogenética convencional en niños , se encuentra en un 20 –25 % de las LAL Pre B y en < 1 % de las de células T.Su presencia se

correlaciona con mal pronóstico , cuentas leucocitarias altas y recaídas . El primero de nuestros pacientes logro el cese electivo de quimioterapia presentando una recaída temprana a los 4 meses de vigilancia ,murió con enfermedad refractaria. En el segundo paciente no se pudo valorar la evolución dado que murió después de documentarse la RCC. Por lo que no nos permitió hacer un análisis más amplio de la evolución de estos pacientes.

Pui y cols reportan en un estudio realizado en 1986 casos de pacientes con LAL en los cuales 40 presentaron la t(4;11) correspondiendo al 2% del total de alteraciones estructurales. Se relaciona invariablemente con cuentas leucocitarias altas (>100,000), aunque lo descrito por la mayoría de los autores asevera que se presenta solo en un 23- 50 % de los pacientes con esta alteración en lo cual nosotros coincidimos, aunque esta aseveración no es estadísticamente significativa dado que nosotros la observamos solo en un paciente y coincide con la descripción hecha por otros autores .<sup>(26,27)</sup>.

Se han descrito además algunas alteraciones estructurales relacionadas con buen pronóstico entre las que se encuentran las deleciones, e inversiones de ciertos cromosomas, la más frecuente en nuestro estudio fue la deleción del cromosoma 6 que se ha relacionado principalmente con leucemias de tipo mieloide y algunas otras variedades de neoplasias como el tumor de Wilms ó el retinoblastoma, en las LAL su significado clínico y biológico no ha sido definido, su pico de incidencia es de 4- 13% en las LAL , según en lo reportado por Hayashi y cols , además se ha correlacionado con inmunofenotipo T tambie'en descrito por Oshimura y cols<sup>28</sup> .

De acuerdo al Third International Workshop on Chromosomes in Leukaemia<sup>20</sup> se reporta de buen pronóstico, con lo cual coincidimos ya que todos nuestros pacientes con dicha alteración estructural actualmente se encuentran en remisión completa continua y 1 se encuentra en cese electivo de quimioterapia. Aunque la discrepancia en el significado pronóstico con algunos otros autores parece radicar en las diferencias entre los distintos protocolos de manejo utilizados en cada institución.

## CONCLUSIONES

- 1.- Las alteraciones citogenéticas encontradas en nuestra población son similares a las reportadas en estudios multicéntricos de Estados Unidos y Europa.
- 2.- Las hipodiploidias representan un grupo de mal pronóstico a corto plazo .
- 3.- Será necesario establecer técnicas de biología molecular que nos permitan identificar pequeñas alteraciones en cariotipos aparentemente normales y que cursan con un muy mal pronóstico.
- 4.- Será ideal contar con resultados en forma temprana, que nos permitan tomar medidas terapéuticas en casos específicos, ya que como este es un estudio retrolectivo, en muchos pacientes se contó con el resultado posterior a la recaída y aún post-mortem.
- 5.- Idealmente deberemos contar con estudio citogenético en todos los pacientes con diagnóstico de LA para disminuir sesgos en el análisis.
- 6.- Será necesario además un estudio multicéntrico con mayor número de pacientes que permita un adecuado análisis estadístico.

**TABLA No. 1**

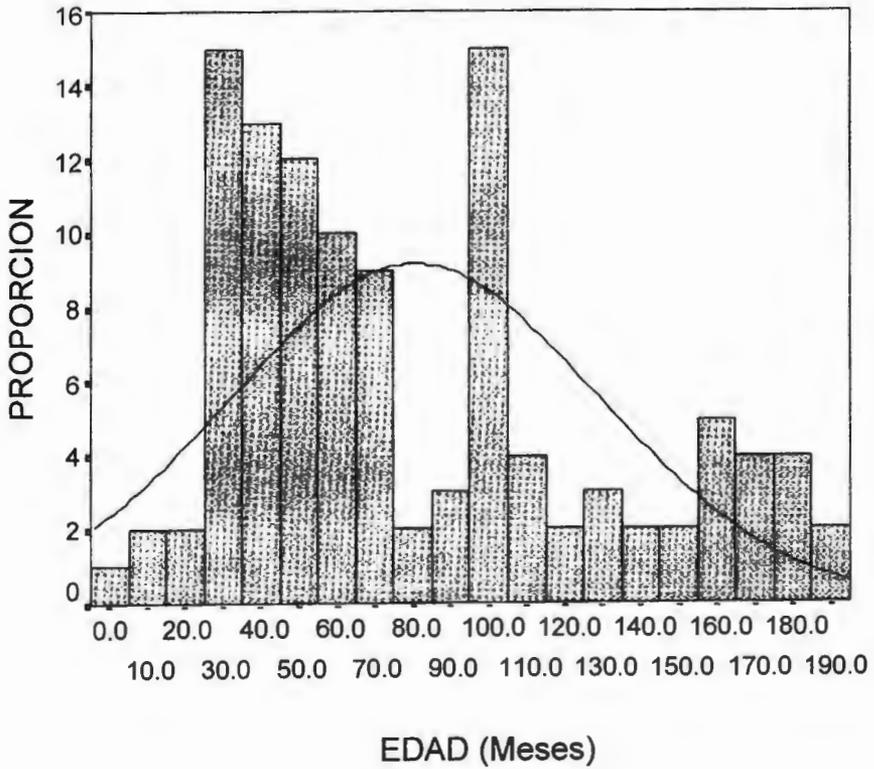
**CORRELACION ENTRE LAS ALTERACIONES CITOGENETICAS Y HALLAZGOS CLINICOS Y DE LABORATORIO.**



VARIABLES	POBLACION TOTAL	NORMAL	HIPO DIPLDIDIA	HIPERDIPLODIA		NORMAL + ALTERACION ESTRUCTURAL	HIPERDIP.+ ALTERACION ESTRUCTURAL
				>50	47-50		
EDAD Mediana < 2 a. > 10 a.	70 meses 4 23	73 meses 1 9	72 mese s 0 9	68 m. 0 1	73 m. 0 1	46 meses 4 3	58 meses 0 8
SEXO Femenino Masculino	50 62	21 25	11 15	6 5	2 2	7 10	2 5
HEMOGLOBINA Mediana (gr/dl)	6	7.3	6	6	7.4	5.1	7.9
LEUCOCITOS Mediana > 50x10 <sup>9</sup> / L	12.5 29	7.45 9	15.8 10	13.2 1	47.3 2	34.5 6	12.5 1
PLAQUETAS Mediana (x 10 <sup>9</sup> /L)	35.5	36.5	50	45	130	15	35
FAB L1 L2 L3	103 7 2	42 4 0	25 1 0	10 1 0	4 0 0	16 0 1	5 1 1
CLASIFICACION RIESGO Alto riesgo Intermedio Bajo Riesgo	64 15 33	24 4 18	19 2 5	3 4 4	2 2 0	1 0 0	5 0 2
INMUNOFENOTIPO Pre B Común Pre B Tempmana B T Hibrida Multilineal Nulla	60 16 3 13 6 2 3	33 4 1 6 0 0 0	13 4 1 3 1 1 1	5 0 0 1 2 0 1	2 0 0 1 0 0 0	7 3 1 2 2 0 1	0 3 0 0 2 0 0
RECAIDA SI NO	27 85	8 38	7 19	2 9	1 3	5 12	3 4
SEGUIMIENTO Mediana (meses)	20	20	20	20	27.5	18	20

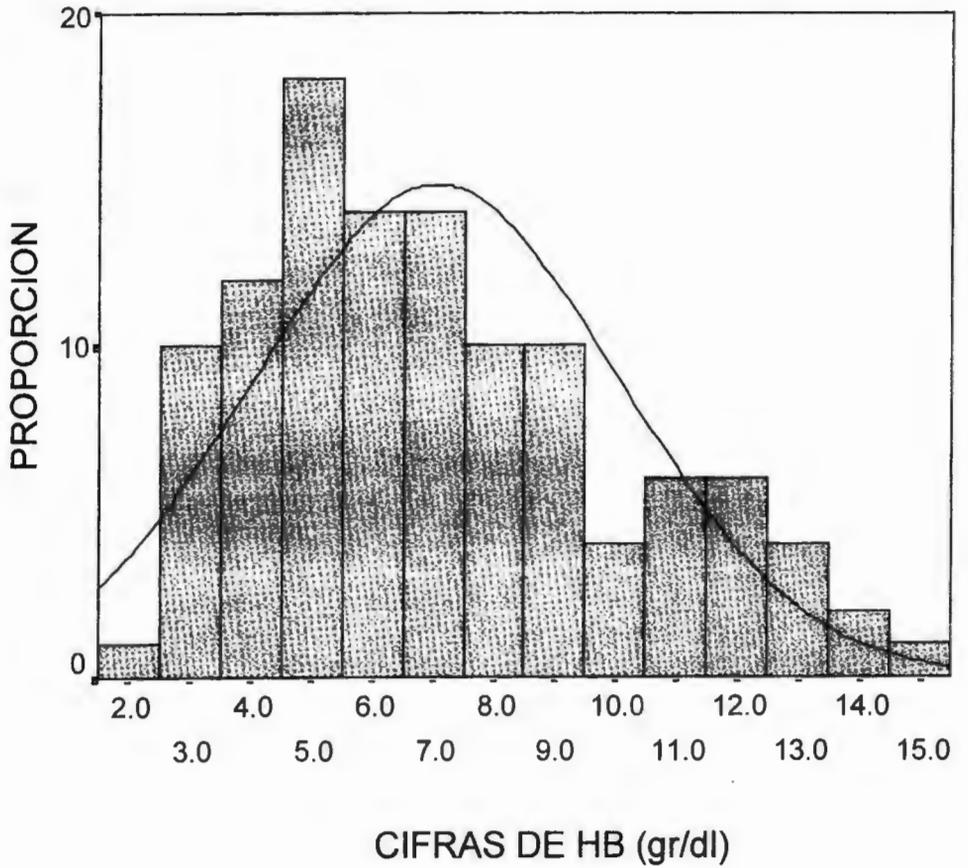
GRAFICA No.1

### RANGOS DE EDAD (Meses)



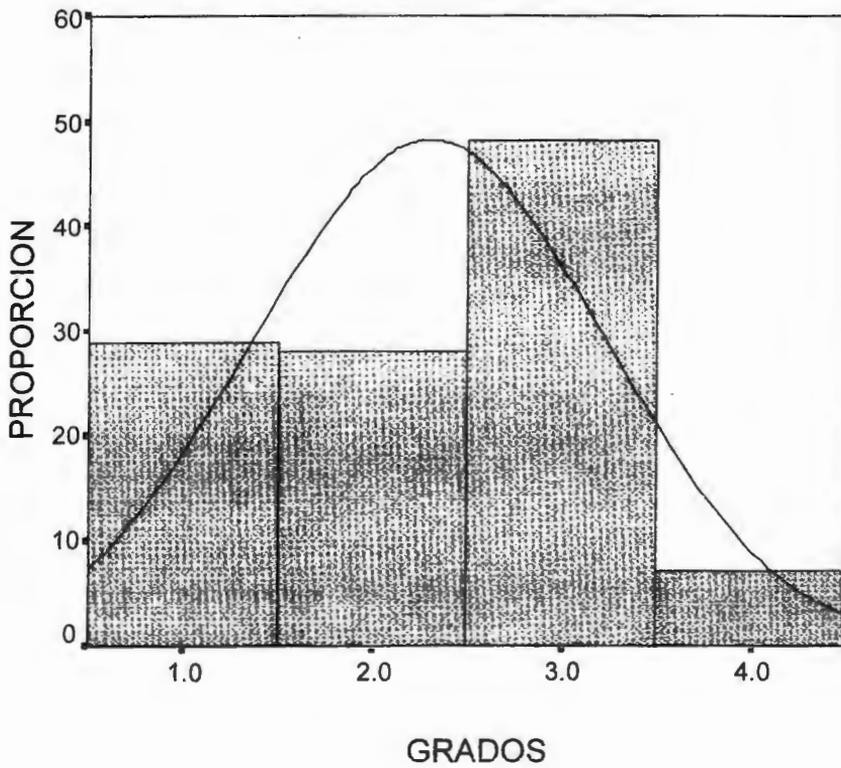
GRAFICA No.2

# CURVA DE HEMOGLOBINA



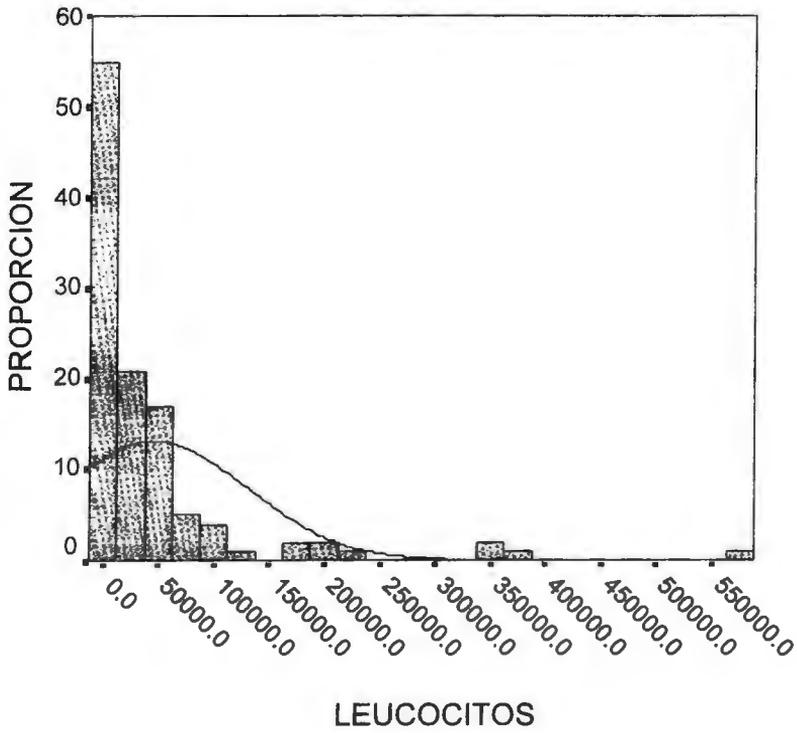
GRAFICA No. 3

### GRADOS DE ANEMIA



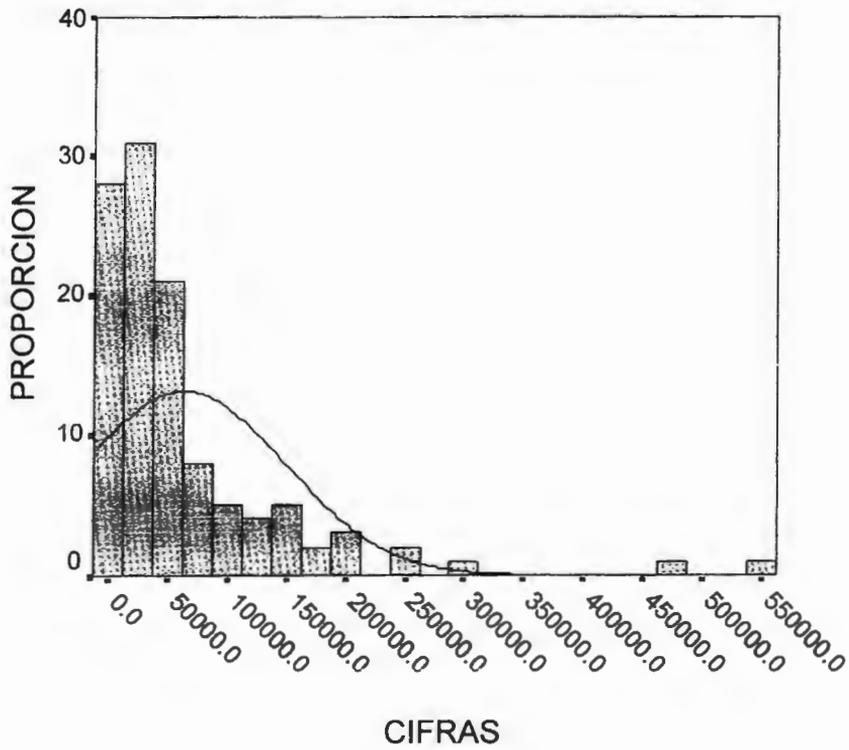
GRAFICA No. 4

## CIFRAS LEUCOCITARIAS



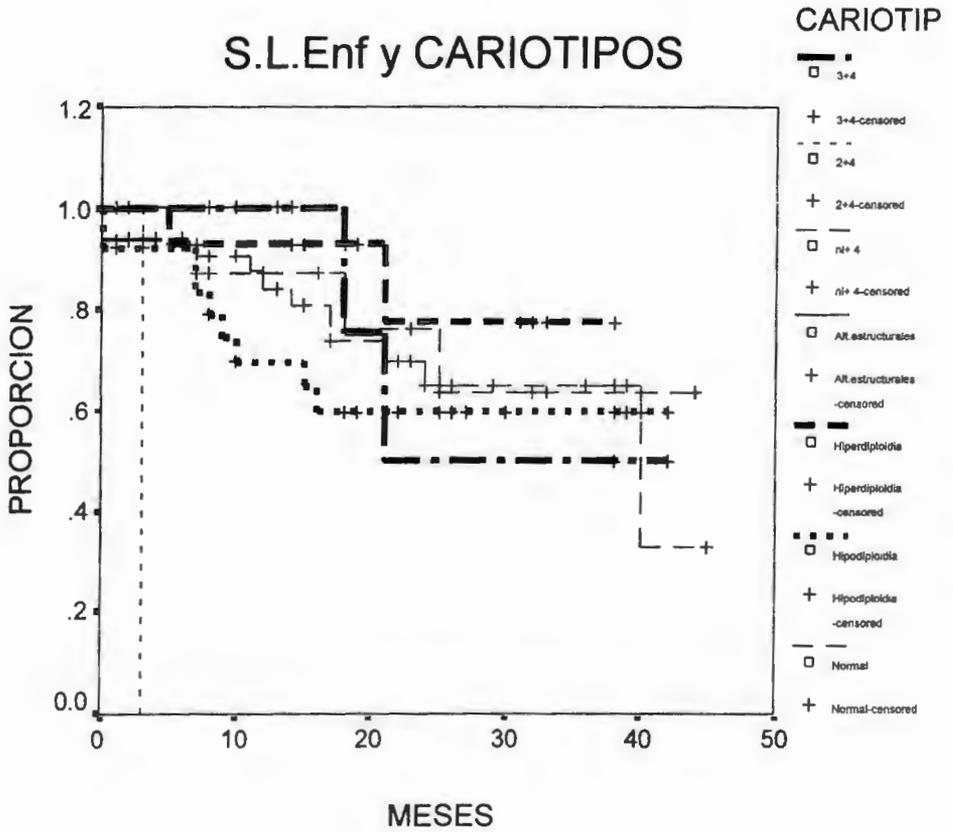
GRAFICA No. 5

## CIFRAS DE PLAQUETAS



GRAFICA No. 6

S.L.Enf y CARIOTIPOS



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cortés Jorge E, M.D, Kantarjian Hagop, M.D. Acute Lymphoblastic Leukemia. A comprehensive review with emphasis on biology and therapy. *Cancer* Dec 15, 1995, Vol 76, No. 1: 2393-2417.
2. Ching-Hon Pui, MD . Childhood Leukemias. *N Engl J Med* .Jun 1995:1618-1629
3. Ford CE, Hamerton JL. The chromosomes of man. *Nature* 1956;178:1020-1023.
4. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497.
5. Lee G. Richard, Foerster, Lukens John, Paraskevas Frixos, Greer John P. . *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10<sup>th</sup> edición .Editorial Lippincott Williams and Wilkins.
6. Williams DL, Harber J, Murphy SB, Look AT, Kalwinsky DK, Rivera G. Melvin SL, Stass S, Dahl GV. Chromosomal Translocations play a unique role in influencing prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986;68:205-212.
7. Secker-Walker LM, Lawler SD, Hardisty RM, Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *Br Med J* 1978; 2:1529-1530.
8. Secker Walker Lorna, Chessells Judith, Stewart Elizabeth, Swansbury G.J. , Richards Susan, Lawler Sylvia. Chromosomes and other prognostic factors in acute lymphoblastic leukaemia: a long-term follow-up . *Br Med J Hemat* 1989;72:336-342.
9. Gallego Marta, Baialardo Edgardo, Felice María, Rossi Jorge G. Barreiro Cristina. Traslocación t(9;11) en Leucemia linfoblástica aguda en pediatría. *Sangre* Ago 1999, 70-73.
10. Champlin Richard , Peter Gale Robert. Acute Lymphoblastic Leukemia: Recent advances in Biology and therapy. *Blood* Jun 1989, Vol 73, No. 8: 2051-2066.
11. Westbrook Carol MD. The role of molecular techniques in the clinical management of leukemia. *Cancer supp*. Sep 15, 1992, Vol 70, No. 6 1695-1700.

12. Ching-Hon Pui, Crist William, Look Thomas. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* Oct. 15, 1990, Vol.76 ,No.8:1449-1465.
13. Kaspers G.J.L., Smets L.A., Pieters R. Van Zantwijk C.H., Van Wering E.R. Veerman A.J.P. Favorable prognosis of hiperdiploid common acute lymphoblastic leukemia may be explained by sensivity to antimetabolites and other drugs: Results of an In Vitro study. *Blood* Vol 85, No.3, Feb 1, 1995:751-756.
14. Ching-Hon Pui, Raimondi Susana, Dodge Richard K., Gaston Rivera K. , Fuchs Lora Ann, Abromowith Minnie, Look Thomas A. , Furman Wayne, Williams Dorothy. Prognostic importance of estructural chromosomal abdnormalities in children with hyperdiploid (> 50 chormosomes) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* Vol73, No.7 May 15, 1989:1963-1967.
15. Raimondi Susana, Roberson Paula, Ching-Hon Pui, Behm Frederick , Rivera Gastón. Hyperdiploid (47-50) acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood* Vol79, No.12 ,Jun 15, 1992:3245-3252.
16. Ching-Hon Pui, Carroll Andrew, Raimondi Susana, William Crist, Shuster Johnathan, Williams Dorothy, Pullen Jeanette. Clinical presentation, kariotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near.haploid or hypodiploid <45 line. *Blood* Vol75, No 5 Mar 1, 1990:1170-1177.
17. Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. Collaborative study of karyotypes in childhood acute lymphoblastic leukemias. *Leukemia*, Vol 7, No 1, Jan, 1993:10-19.
18. Rabbitts T.H. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* Vol 372, vol 10 Nov 1994: 143-149.
19. Janet D. Rowley Chromosome translocations: Dangerous liaisons. *Jlab Clin Med* Vol 132, No.4 ,Oct, 1998:244-250.
20. Third International Workshop on Chromosomes in Leukaemia (1980). Clinical significance of chromosomal abnormalities in acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1981;4:111-37.

21. Pui C-H , Williams DL, Raimondi SC, et.al Hipodiploidy is associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1987;70: 247-53.
22. Rowley JD. Molecular cytogenetics: Rosetta stone for understanding cancer-twenty-ninth G.H.A. Clowes memorial award lecture. *Cancer Res* 1990;50:3816-25.
23. Aricó Mauricio,MD, Valsecchi Maria Grazia,PH.D; Camita Bruce,M.D, Schrappe Martín ,M.D. Chesseld Judith,M.D. Outcome of treatment in children with philadelphia chromosome-positive Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl Med* April 6,Vol:342:14:998-1006.2000.
24. Williams DL, Look AT, Melvin SL, et al. New chromosomal translocations correlate with specific immunophenotypes of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cell* 1984;36:101-9.
25. Carroll AJ, Crist WM, Parnley RT,et al. Pre B cell leukemia associated with chromosome translocation 1;19. *Blood* 1984;63:721-4.
26. Reaman G, Zeltzer P, Bleyer WA, Amendola B, Level C, Sather H, Hammond D: Acute lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age : A cumulative experience of the childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 3:1513,1985.
27. Crist W , Pullen J , Boyett J, Fallea J, Van Eys J, Borowitz M, Jackson J, Dowell B, Russell C, Quddus F, Ragab A, Viatti T: Acute lymphoid leukemia in adolscents: Clinical and biologic features predict a poor prognosis- A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 6:34,1988.
28. Hayashi Yasuhide , Raimondi Susana, Look Thomas, Behm Frederick, Kitchingman Geoffrey. Abnormalities of the long arm of chromosome 6 in childhood acute lymphoblastic leukemia.

## ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

### IDENTIFICACION

NOMBRE \_\_\_\_\_ -REGISTRO: \_\_\_\_\_

FECHA DE INGRESO: \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

NUM.	VARIABLE		CATEGORIA
1	Género		1= femenino 2= masculino

### LABORATORIO

NUM.	VARIABLE		NUM	VARIABLE	
2	Hemoglobina	gr/dl	4	Plaquetas	mm3
3	1= 7-10 grs/dl 2= 5.1 -6.9gr/dl 3= < 5 gr/dl			1=> 20,000 2=< 20,000	1

1

### FACTORES DE RIESGO (FAB)

NUM	VARIABLES		CATEGORIAS	PUNTOS
5	Edad	meses		
6	Leucocitos	mm3		
7	1= < 10,000 2= 10,000-24,999 3= 25,000-49,000 4= > 50,000			
8	Visceromegalias		0= No 1= no rebasa cicatriz umbilical 2= rebasa cicatriz umbilical	

9	Adenomegalias		0= no 1= < 3 cms 2= > 3 cms	
10	FAB		1= L1 2= L2 3= L3	
11	Inmunofenotipo		1= PreB común 3= B 2= Pre B temprana 4= T 5= Multilineal 6= Híbrida 7= Nula	
12	Infiltración Extramedular		1= Ninguna 5= Renal 2= SNC 6= Mixta 3= Mediastino 7= Otros 4= Testículo	
13	Estudio citogenético		1= Normal 2= Hipodiploidia 3= Hiperdiploidia 4= Alteración estructural 5= 1+4 6= 2+4 7= 3+4 8= Alta hiperdiploidia	
14	Traslocaciones		1= 9;22 2= 1;19 3= 15;17 4= Inv. 2 5= 2;7 6= inv.14 7= Del. 13 8= 8;13 9= 6;11 10= inv.15	
15	Clasificación FAB		1= Riesgo Habitual 2= Riesgo Intermedio 3= Riesgo Alto	
16	Clasificación Final		1= Bajo Riesgo 2= Alto Riesgo	

## EVOLUCION

NUM	VARIABLES		CATEGORÍAS
17	Falla Terapéutica		1= no 2= si
18	Remisión Completa 1= si 2= No	23	Fecha de la RCC (Días)
19	Tiempo transcurrido a la 1ra. Recaída desde la RCC.	Meses	Fecha de la recaída:

20	Recaída Refractaria		1= si    2= No
21	Recaída		1= IR    2= RCC    3= CEQMT
22	Sitio de recaída		1= ninguna    5= 1 + 2 2= Médula    6= 2 + 3 3= SNC        7= Toxicidad 4= Testículo   8= 1 + 2 + 3
23	Muerte		1= No        4= CEQMT 2= Inducción   5= Recaída 3= RCC       6= Se ignora
24	Causa de la muerte		1= Ninguna    5= Se ignora 2= Hemorragia   6= 2 + 3 3= Infección    7= Toxicidad 4= Otras
25	Abandono de TX.		1= No        2= si
26	Abandono de la RCC	meses	
27	Fase de tratamiento en que abandono	meses	1= Inducción   2= RCC   3= No
28	Seguimiento a evento	meses	
29	Seguimiento a enfermedad	meses	
30	Seguimiento global	meses	

ANEXO 2: CUADRO 1

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA LAL RIESGO HABITUAL

INDUCCION	CONSOLIDACION	INTENSIFICACION	MANTENIMIENTO
VCR 2mg/m <sup>2</sup> días (0,7,14,21,28) PDN 60 mg/m <sup>2</sup> (1-28) L-Asp 10,000 U/m <sup>2</sup> (5 dosis) MTX + HC IT (días 0,14,28)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciclo de Metotrexate: VCR 2mg/m<sup>2</sup> Mtx. 1g/m<sup>2</sup> Leucovorin 15 mg/m<sup>2</sup> (3 ciclos) -VM26 150 mg/ m<sup>2</sup>/ -Ara-C 300 mg/m<sup>2</sup> / - CFM 600 mg/m<sup>2</sup>/ dosis (día 1) - Ara-C 120 mg/ m<sup>2</sup>/ - 6MP 75 mg/m<sup>2</sup> / dosis -BICNU 60 mgs/m<sup>2</sup>/ dosis.</li> </ul>	-CFM 600 mgs/ m <sup>2</sup> / dosis - Ara-c 120 mgs/m <sup>2</sup> / dosis - 6MP 75 mgs/m <sup>2</sup> /dosis - PDN 60 mgs/ m <sup>2</sup> / dosis - ADR 30 mg/ m <sup>2</sup> / dosis - BICNU 60 mg/ m <sup>2</sup> / dosis	- 6MP 50-75 mg/ m <sup>2</sup> / dosis Metotrexate 20-25 mg/m <sup>2</sup> /dosis

## CUADRO 2

### ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA PARA L.A.I. RIESGO ALTO

Vincristina	2mg/m2/dosis	días 0,7,14,21 y 28
Prednisona	60mg/m2/día	por 28 días
Adriamicina	30mg/m2/dosis	día 0 y 21
L-asparginasa	10,000UI/m2/dosis	días 5,8,12,15,19 y 22
Ciclofosfamida	600mg/m2/dosis	días 7 y 28 (optativo)
Metotrexate	15mg/m2/dosis	intratecal
Hidro cortisona	30mg/m2/dosis	intratecal

#### SE INICIA CON ESQUEMA B DE METOTREXATE

Vm26	150 mg/m2/dosis	días 1 y 4
Ara-C	300mg/m2/dosis	días 1 y 4

Se repite mismo esquema 15 días después.

#### ESQUEMA 1:

Ciclofosfamida	600mgs/m2/dosis	El día 1
Ara-C	120mgs/m2/día	días 2,3,4,5 y 6
6Mercaptopurina	75mgs/m2/día	días 2,3,4,5,y 6

Se repite en 2 ocasiones. Continúa con :

#### ESQUEMA 2:

##### CICLO DE METROTREXATE

Vincristina	2mg/m2/dosis	Día 1
Metotrexate	1mg/m2/ dosis	Día 2
Leucovorin	15mg/m2/dosis	4 dosis IV
Leucovorin	15mg/m2/dosis	6 dosis VO (tabletas)
Metotrexate e Hidrocortisona Intratecal : 15mg/m2 de Metotrexate y 15 mgs/m2 de Hidrocortisona,Ara-C 30 mg/m2 /dosis		

#### ESQUEMA 3:

6 Mercaptopurina	75 mg/m2/dosis	Días 1,2,3,4,5.
------------------	----------------	-----------------

### CUADRO 3

#### ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA PARA L.A.L DE CELULAS T.

##### Inducción a la Remisión :

DIA 0	DIA 7	DIA 14	DIA 21	DIA 28
CFM 600 mgs/m <sup>2</sup> VCR 2 mgs/m <sup>2</sup> / d PDN 60 mgs /m <sup>2</sup> /d IT : Mtx 15mg/m <sup>2</sup> HCT 30 mg/m <sup>2</sup>	ADR 30 mg/m <sup>2</sup> /d VCR 2mg/m <sup>2</sup> /día PDN 60 mg/ m <sup>2</sup> / d	CFM600mg/m <sup>2</sup> /d VCR 2 mg/m <sup>2</sup> / día PDN 60 mg/m <sup>2</sup> /d IT: Mtx 15 mg/m <sup>2</sup> HCT 30 mg/m <sup>2</sup>	ADR 30mg/m <sup>2</sup> /d VCR 2mg/m <sup>2</sup> /d PDN 60 mg/m <sup>2</sup> /d	VCR 2mg/m <sup>2</sup> /d PDN 60 mg/m <sup>2</sup> /d IT: Mtx 15 mg/m <sup>2</sup> HCT 30 mg/ m <sup>2</sup>

L- Asparaginasa: 10,000 UI / m<sup>2</sup> los días 5,8,12,15,18,22.

##### CONSOLIDACIÓN:

1er. Ciclo : Vincristina 2 mg/ m<sup>2</sup> día 1.

Metotexate 2 gr / m<sup>2</sup> día 2

VM26 150 mg/ m<sup>2</sup> días 6 y 9

Ara-C 300 mg/ m<sup>2</sup> días 6 y 9

Aplicación de QMT IT (Metotexate , Hidrocortisona, Ara-c).

Reposo terapéutico de 7- 10 días.

1er Ciclo ARA-C : Ara-C 1- 1.5 grs /m<sup>2</sup> / dosis ( 4 dosis)

Quimioterapia Intratecal ( metotrexate , hidrocortisona, ara-c)

Después de la 4ta. Dosis : L-asparaginasa 10,000 U / m<sup>2</sup>.

Reposo terapéutico de 10-14 días.

1er.Ciclo CFM: - Ciclofosfamida 1.8 gr/ m<sup>2</sup> / dosis total

- Quimioterapia Intratecal después de la segunda dosis
- Vincristina 2 gr/ m<sup>2</sup> día 4

- Adriamicina 30 mg/m<sup>2</sup>

Reposo terapéutico 10-14 días.

2do. Ciclo de Metrotexate: igual al anterior.

Reposo terapéutico de 7-10 días.

**CATV:**

- Ciclofosfamida 1gr/m<sup>2</sup>/ dosis día 1
- Ara-C 75mg/ m<sup>2</sup>/dosis días 2 al 5 y del 8 al 11.
- 6-Thioguanina 100-120 mg/m<sup>2</sup>/dosis días del 1 al 14  
(6.mercaptopurina) 50 mgs/ m<sup>2</sup>/ dosis
- Vincristina 2mg / m<sup>2</sup>/ dosis

Reposo terapéutico de 10 – 14 días.

3er.Ciclo de Metrotexate: igual al anterior.

Reposo terapéutico de 7 días.

**TAAP:**

- 6Thioguanina 100- 120 mg/ m<sup>2</sup>/ días del 1-5
- Ara-C 100- 120 mg/ m<sup>2</sup>/días 1 al 5.
- Adriamicina 30 mg/ m<sup>2</sup>/ día 5.
- Prednisona 60 mg/ m<sup>2</sup>/ días 1-5.

Reposo terapéutico 10-14 días.

**BCA:**

- BICNU 60 mg/ m<sup>2</sup>/ dosis día 1
- Ciclofosfamida 650-750 mg/ m<sup>2</sup>/dosis día 1
- Adriamicina 30 mg/ m<sup>2</sup>/ dosis día 2.

Reposo terapéutico 10- 14 días.

TAAP : Reposo terapéutico de 10 – 14 días

**BCV:**

- BICNU 60 mgs/ m<sup>2</sup>/ dosis día 1.
- Ciclofosfamida 650-750 mg/m<sup>2</sup> / dosis día 1.
- VP16 100-150 mg/ m<sup>2</sup>/ dosis días 1y 3.

Reposo terapéutico 10-14 días.

**MANTENIMIENTO:**

- 6 Mercaptopurina 75 mg/ m<sup>2</sup>/ dosis por 3 meses.
- Metotrexate 10-25 mg/ m<sup>2</sup>/ dosis semanal por 3 meses.
- L- Apararaginasa 20,000 UI /m<sup>2</sup>/ dosis semanal por 12 dosis.

**PSEUDOREINDUCCION:**

Día 0:

- Ciclofosfamida 600-750 mg/m<sup>2</sup>/dosis
- Vincristina 2 mgs/ m<sup>2</sup>/ dosis
- Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/ día

Día 7:

- Adriamicina 30 mgs/ m<sup>2</sup>/ dosis
- Vincristina 2mg/ m<sup>2</sup>/ dosis
- Prednisona 60 mg/ m<sup>2</sup>/ día

Día 14:

- Vincristina 2mg/ m2/ dosis
- Prednisona 60 mgs/ m2/ día.

**RECONSOLIDACION:**

4to. Ciclo de Metrotexate ( igual que los anteriores).

Reposo terapéutico de 7 días.

- VM26 150 mg/ m2/ dosis días 1 y 4
- Ara-C 300 mg/ m2/ dosis días 1 y 4

Reposo terapéutico de 7-10 días.

2do. Ciclo de Ara-C : (igual al anterior)

Reposo terapéutico de 10-14 días.

2do. Ciclo de Ciclofosfamida: ( igual al anterior)

Reposo terapéutico de 10-14 días.

CATV: (Mismas dosis que el anterior).

Reposo terapéutico de 10- 14 días.

**RADIACIÓN CORPORAL TOTAL:**



Profiláctica 1,800 rads

Terapéutica 2,400 rads.

Quimioterapia intratecal 2 veces por semana por 5 dosis.

**MANTENIMIENTO:**

**VAMP:**

- Vincristina 2mg/ m2/ dosis día 1
- Adriamicina 30 mg/ m2/ dosis día 1
- Metotexate 10 mg/ m2/ dosis días 1-5
- Prednisona 60 mg/ m2/ dosis días 1-5 días

Reposo terapéutico de 10- 14 días.

**TAAP:** (mismo esquema al anterior)

Reposo terapéutico de 10 – 14 días.

**CHOP:**

- Ciclofosfamida 650- 750 mg/ m2/ dosis día 1
- Vincristina 2mg/ m2/ dosis día 1
- Adriamicina 30 mg/ m2/ dosis día 5
- Prednisona 60 mg/ m2/ dosis día 1-5

Reposo terapéutico de 10-14 días.

Se repiten VAMP, CHOP, TAAP hasta completar 30 meses de remisión completa continua.