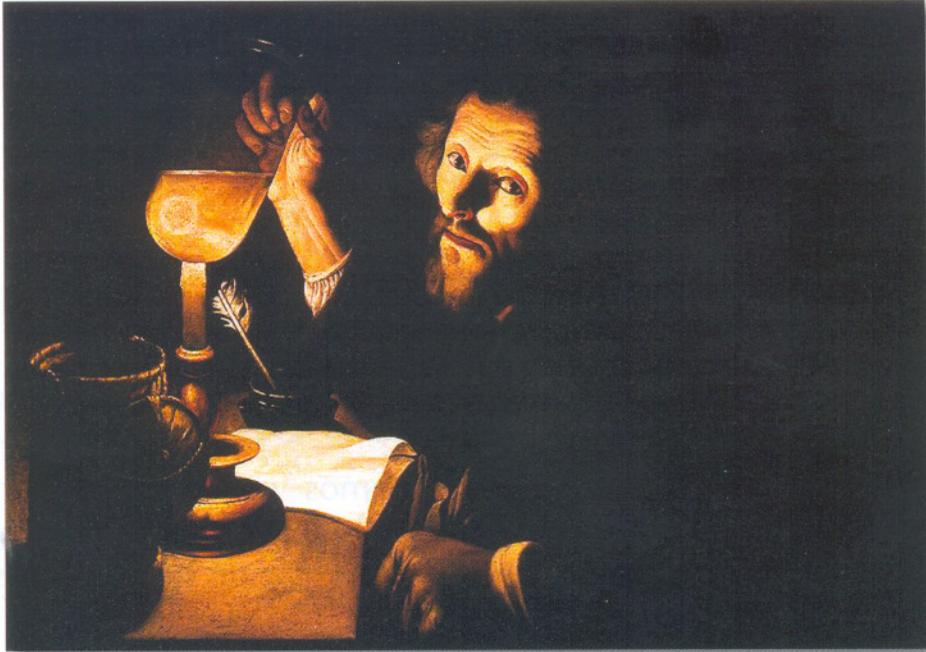


"A Doctor Examining Urine". Trophime Bigot.



## Marcadores Citogenéticos en pacientes pediátricos con Leucemia Linfática Aguda de células B precursoras y su relación con parámetros clínico-laboratoriales y de respuesta al tratamiento durante el periodo 2008-2009 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

**Analí Pamela Mora Alférez<sup>1</sup>, Juan Luis García León<sup>2</sup>.**

### RESUMEN

La evaluación genética en los niños con Leucemia Linfática Aguda (LLA) constituye actualmente un punto fundamental para una adecuada estratificación de riesgo de la enfermedad, y por tanto, para direccionar la intensidad del tratamiento de la misma.

Es necesario conocer si las alteraciones genéticas en nuestra población son similares a las de otras realidades, para según esto poder adecuar nuestro tratamiento de acuerdo al perfil genético.

<sup>1</sup> Residente de segundo año en Genética Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

<sup>2</sup> Médico asistente del Departamento de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

El estudio solo incluye los resultados de cariotipo convencional en nuestra población pediátrica con LLA, encontrándose una cifra mayor de pacientes con cariotipo normal, debido a que no se han realizado pruebas más avanzadas para búsqueda de alteración como la t(12;21), entre otras. Tenemos un porcentaje similar a la literatura mundial de pacientes con hiperdiploidías, y se corrobora su buen pronóstico, sobre todo en aquellos con hiperdiploidías altas. Tendencia similar se observó en aquellos con pseudodiploidías. La cifra de pacientes con t(9;22) fue similar a lo reportado, y se evidenciaron sus características de mal pronóstico conocidas. Otros hallazgos se encuentran en números escasos para un análisis más profundo.

Es sumamente necesario contar con técnicas actuales de evaluación de los parámetros genéticos en nuestra población para una adecuada estratificación de riesgos en nuestros pacientes, y así realizar terapias más dirigidas según estos hallazgos. Se debe continuar con los estudios de cariotipo convencional dentro de la evaluación de nuestros pacientes con LLA.

## ABSTRACT

The genetic evaluation in children with Acute Lymphatic Leukemia (ALL) is a key point for accurate stratification of disease risk, and therefore to address the intensity of treatment.

It is necessary to know whether the genetic alterations in our population are similar to those reported in other studies, so that our treatment can be directed to the genetic profile found.

This study only includes the results of conventional karyotype in our pediatric population with ALL. It found a higher number of patients with normal karyotype, because no tests have been performed for more sophisticated search of alterations such as the t(12,21), among others. We have a similar percentage of patients with hyperdiploidy as reported in the literature, and also confirms its good prognosis, especially in those with high hyperdiploidy, similar trend was observed in those with pseudodiploidies. The number of patients with t(9,22) were similar to those reported, and showed the well-known features of poor prognosis. Other findings are in small numbers that do not allow further analysis.

It is extremely necessary to have current technical evaluation of genetic parameters in our population for adequate risk stratification in our patients, and thus make more targeted therapies according to these findings. We must continue with the conventional karyotype studies in the evaluation of our patients with ALL.

# INTRODUCCIÓN

El grupo de pacientes con Leucemia Linfática Aguda (LLA) constituye la población más frecuente dentro del cáncer pediátrico. Corresponde al 35% del total de este grupo en el INEN<sup>1</sup> y cifras de 25% se reportan en la literatura mundial<sup>2</sup>.

Los tratamientos actuales están logrando tasas de curación que se han ido incrementando a lo largo de los años, debido a una mejor estratificación de riesgo de la enfermedad, con tratamientos más intensos y dirigidos de acuerdo a la mencionada clasificación.

Dentro de esta estratificación de riesgos, la evaluación genética adquiere mayor impacto pronóstico. Es un factor independiente, que virtualmente ha eliminado mucha de las otras variables que intervenían en la clasificación de riesgo, por lo que una adecuada evaluación e interpretación de estos resultados adquiere gran relevancia.

Más del 80% de los niños portadores de LLA de células B precursoras presentan alguna alteración en el cariotipo; no obstante, con técnicas más modernas se pueden evidenciar alteraciones genéticas en casi todos los pacientes. Las alteraciones más frecuentes en pacientes pediátricos con LLA de células B precursoras son las hiperdiploidías, en el 25%-35% de los casos; la translocación (12;21), en el 16%-22% de los casos, ambas de buen pronóstico; translocación (4;11), hipodiploidías, en el 5%-8% de los casos, ambas de mal pronóstico; translocación (1;19), con cifras similares, y otras menos frecuentes como la translocación (9;22), pero de pronóstico ominoso<sup>2,3,4,5</sup>.

Dentro del grupo de hiperdiploidías y de las hipodiploidías también adquiere importancia pronóstica el número de hiperdiploidías. Se ha descrito que el grupo de pacientes con hiperdiploidía > 50 tendrían mejor pronóstico que aquellos con una rango de 47 a 50<sup>6,7,8,9</sup>.

Diversos grupos de estudio a nivel mundial vienen reportando cada vez más alteraciones genéticas que tendrían diversos impacto en el pronóstico, tal como la delección del gen IKZF1, o la amplificación intracromosómica del cromosoma 21, que tendrían un pronóstico ominoso en los niños con LLA de células B precursoras<sup>10,11</sup>. También se vienen estudiando el impacto de la expresión génica de las células leucémicas en la sensibilidad a los diversos agentes de quimioterapia, a las dosis, y a las combinaciones de los mismos, lo cual hace que el tratamiento sea individualizado según cada perfil genético<sup>12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22</sup>.

El grupo británico dentro del UK Medical Research Council ha publicado recientemente un estudio en el cual se clasifica a los niños con LLA básicamente según los hallazgos genéticos, y se evidencia que esta clasificación tiene correlación altamente significativa con la respuesta al tratamiento y el riesgo de recaída de la enfermedad. Estos hallazgos corroboran la magnitud de la variable independiente genética en estos pacientes<sup>22</sup>.

En la actualidad, no existen reportes recientes acerca de las anomalías citogenéticas en pacientes pediátricos peruanos con LLA, por lo que nuestro estudio aporta elementos necesarios para conocer el impacto pronóstico de estas anomalías en nuestra población. Ello contribuye a una correcta clasificación de los pacientes y poder someterlos a tratamientos estándares internacionales de acuerdo a su grupo de riesgo.

La caracterización citogenética convencional puede ser de difícil realización, con una tasa de fallos considerable. Este fallo se puede atribuir a que el procedimiento de citogenética convencional requiere el crecimiento in vitro de la muestra para la obtención de un número adecuado de metafases, por lo que una muestra escasa, con metafases insuficientes e inadecuadas, puede determinar el fracaso del procedimiento. Además, se ha descrito la sobrepoblación de células no leucémicas que evitan el crecimiento de las células leucémicas in vitro, y el ciclo celular aberrante que tienen las células leucémicas in vitro<sup>23</sup>. La evaluación de los cromosomas puede verse alterado también debido a que los cromosomas de las células leucémicas principalmente las linfáticas tiene una morfología inadecuada para su reconocimiento<sup>24</sup>.

Tanto la citogenética convencional como la molecular han ido en avance. Actualmente el uso de técnicas moleculares facilitan el estudio en casos donde la citogenética convencional falla o en aquellas donde la citogenética convencional no evidencia una anomalía estructural. Las traslocaciones crípticas como la t(12;21) no se evidencian por citogenética convencional, requiriendo para su caracterización técnicas de citogenética molecular o biología molecular<sup>25</sup>. Aún así, el análisis por citogenética convencional es importante, ya que demuestra la presencia de alteraciones clonales; estructurales o numéricas, que ayuden a identificar la probable localización del gen afectado; identifica algunas alteraciones de gran impacto pronóstico como la translocación 4;11, o la 9;22, o las hiper e hipodiploidías, además de ofrecer una visión panorámica de las estructuras cromosómicas.

## OBJETIVOS

Identificar los marcadores de citogenética en pacientes pediátricos menores de 15 años, con diagnóstico de Leucemia Linfática Aguda (LLA) de células B precursoras, admitidos en el Departamento de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2008-2009.

### Objetivos específicos

- Correlacionar las variables clínico-laboratoriales con los resultados de citogenética.
- Analizar los hallazgos de citogenética con la respuesta al tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo por medio de la revisión de historias clínicas de pacientes menores de 15 años con diagnóstico de LLA de células B precursoras, admitidos por el Departamento de Oncología Pediátrica del INEN, en el periodo 2008-2009.

De las historias revisadas, al presente estudio ingresaron aquellas que tuvieran datos clínicos, de laboratorio, de inmunofenotipo, de citogenética, de respuesta al tratamiento y de status actual, en forma completa, a las cuales se les aplicó como herramienta de recolección una ficha de recolección de datos.

Para la evaluación de respuesta al tratamiento se utilizó el dato del recuento de blastos en médula ósea durante el tratamiento de quimioterapia de inducción, y el mismo al final de esta fase.

El estudio de citogenético convencional se realizó en muestras de sangre periférica y aspirado de médula ósea, según técnica estandarizada del Laboratorio de Citogenética Convencional de la Unidad de Genética Médica y Biología Molecular del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se utilizó como medio de cultivo Marrowmax y RPMI, dependiendo del tipo de muestra, el bandejo GTG y lectura de las metafases en microscopía óptica. Los cariotipos resultantes, ya sean normales o con anomalías cromosómicas numéricas o estructurales, fueron reportados siguiendo el Sistema Internacional de Nomenclatura en Citogenética Humana (ISCN 2009)<sup>26</sup>.

De todos los resultados de citogenética se consideraron los siguientes grupos: Cariotipo normal (diploi-

de): metafase con 22 pares de cromosomas autosómicos y 1 par de cromosomas sexuales, sin alteraciones numéricas y estructurales evidentes a la observación microscópica, sin que esto descarte anomalías génicas. Hiperdiploidía alta: metafase que presenta entre 51-67 cromosomas. Hiperdiploidía baja: metafase que presenta entre 47 a 50 cromosomas. Near-triploidía: metafase que presenta entre 66 a 73 cromosomas. Near-tetraploidía: metafase que presenta entre 82 a 94 cromosomas. Pseudodiploidía: metafase que presenta entre 45 a 50 cromosomas, y que presenta anomalías numéricas y/o estructurales evidentes a la microscopía<sup>27</sup>.

Por ser este un estudio descriptivo-retrospectivo, que no implica riesgos para los pacientes sujetos de investigación, no fue necesario solicitar consentimiento informado.

Se realizó el análisis de los datos recolectados en Microsoft Excel 2007 y el paquete estadístico SPSS versión 15.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio 2008-2009 se admitieron 370 pacientes menores de 15 años con diagnóstico de LLA en el Departamento de Oncología Pediátrica del INEN, de los cuales 109 pacientes ingresaron al presente estudio.

El promedio de edad fue de 6 años, con un rango de 1-14 años (gráfico 1), el 40.4% de los pacientes estuvieron en el grupo etéreo de 1-4 años, el 34.9% en el grupo de 5-9 años, y el 24.8% en el de 10-14 años (gráfico 2). El 59.6% de los pacientes fueron de sexo masculino (gráfico 3).

En cuanto a los hallazgos de citogenética se tuvo que los pacientes con cariotipo normal fueron los más frecuentes, con 56% de los casos; seguido por aquellos con hiperdiploidías altas, con el 14.7%; las hiperdiploidías bajas y las pseudodiploidías, con el 7.3%; menos frecuentes se encontraron a los pacientes con near tetraploidías, con 5.5%; cariotipos complejos, con el 4.6%, y translocación 9;22, con el 2.8% (cuadro 1, gráfico 4).

En el análisis de inmunofenotipo de los 61 pacientes con cariotipo normal, el 93.4% fueron LLA B común. Se encontró que en el 70.5% del total de casos coexpresaban antígenos mieloides, el 4.9% de los pacientes fueron LLA pre B, y solo uno fue LLA pro B. El 27.8% de los pacientes tuvieron leucocitos mayores  $\geq$  a 50,000 al diagnóstico.

Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento, se tuvo que el 67.2% presentó una respuesta adecuada al mismo durante la inducción; sin embargo, se tuvo una tasa de no respuesta a la inducción de 8.6%.

El 16.3% de los pacientes presentaron algún tipo de recaída. El 75.4% del grupo total se encontró vivo sin evidencia de enfermedad (VSEE), y se encontraban en tratamiento de quimioterapia.

Dentro de los 16 pacientes con hiperdiploidías altas se encontró que todos eran de estadio B común, y la coexpresión de antígenos mieloides era del 68.7%. Solo 18.7% de los mismos tuvieron leucocitos  $\geq$  a 50,000 al diagnóstico.

Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento, se tuvo que el 75% presentó una respuesta adecuada durante la inducción, y todos presentaron una respuesta completa al final de la misma. El 6.2% del grupo tuvo algún tipo de recaída y el 100% se encuentra VSEE. Todos se encontraban en tratamiento de quimioterapia.

En el análisis de los 8 pacientes con hiperdiploidías bajas se encontró que todos eran de estadio B común, y la coexpresión de antígenos mieloides era del 87.5%. Solo 12.5% de los mismos tuvieron leucocitos  $\geq$  a 50,000 al diagnóstico.

Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento, el 62.5% presentó una respuesta adecuada durante la inducción, y todos presentaron una respuesta completa al final de la misma. El 37.5% del grupo tuvieron algún tipo de recaída y el 62.5% se encontraban VSEE. Todos estaban en tratamiento de quimioterapia.

Dentro de los 7 pacientes con pseudodiploidías se encontró que todos eran de estadio B común, y la coexpresión de antígenos mieloides era del 85.7%. El 28.5% de los mismos tuvieron leucocitos  $\geq$  a 50,000 al diagnóstico.

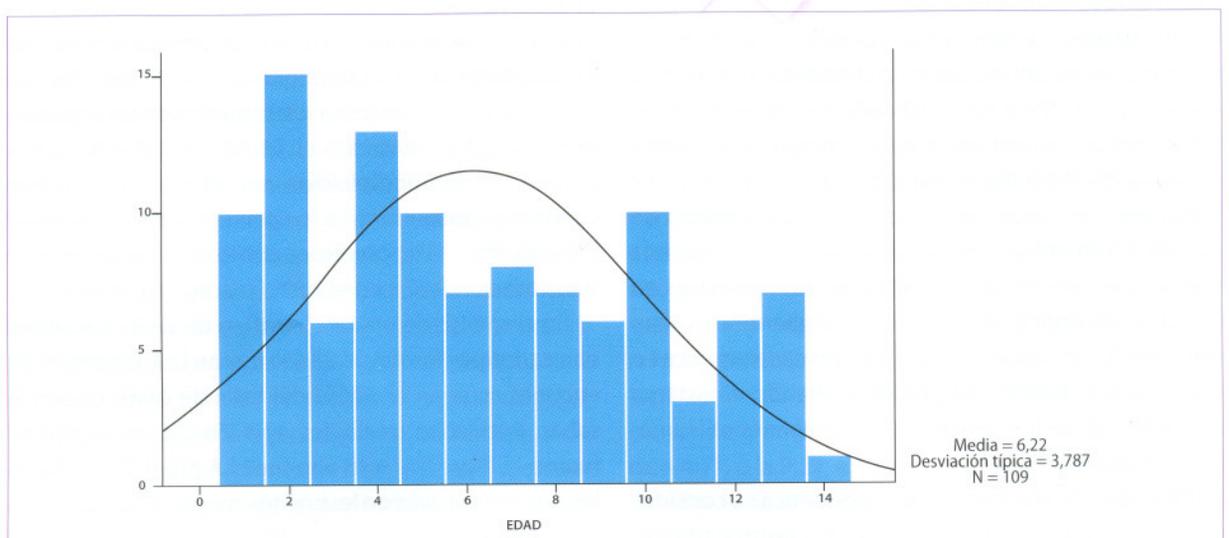
Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento, se tuvo que el 85.7% presentó una respuesta adecuada durante la inducción, y todos presentaron una respuesta completa al final de la misma. El 14.2% del grupo tuvo algún tipo de recaída y el 57.1% se encontró VSEE. Todos recibían tratamiento de quimioterapia. Las anomalías cromosómicas encontradas en este grupo se describen en el cuadro 2.

Dentro de los 7 pacientes con near triploidía/tetraploidía se encontró que todos eran de estadio B común, y la coexpresión de antígenos mieloides se presentó en 50% de los casos. Todos tuvieron leucocitos  $<$  a 50,000 al diagnóstico.

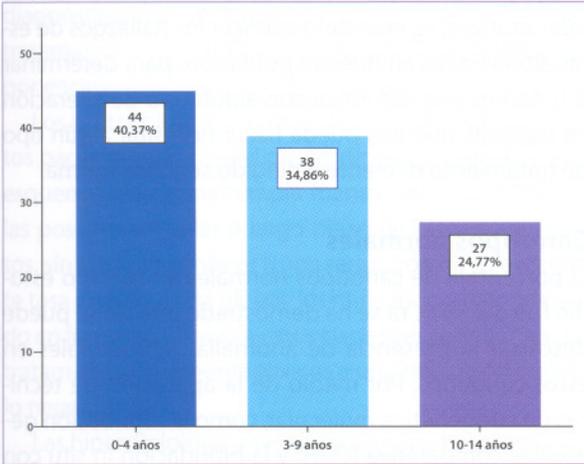
Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento, se tuvo que el 75% presentó una respuesta adecuada durante la inducción, y todos presentaron una respuesta completa al final de la misma. El 33.3% del grupo tuvo algún tipo de recaída y el 85.7% se encontraban VSEE. Todos estaban en tratamiento de quimioterapia.

Solo un paciente presentó  $t(1;19)(q23;p13)$  y 5 pacientes presentaron cariotipo complejo. También se tuvieron 3 casos con  $t(9;22)(q34;q11)$ . Todos eran del estadio B común. Todos tuvieron leucocitos  $>$  a 50,000 al ingreso, y evidencia de pobre respuesta durante la inducción, pero llegaron a la remisión completa al final de la misma. Se encontraban VSEE y en tratamiento de quimioterapia.

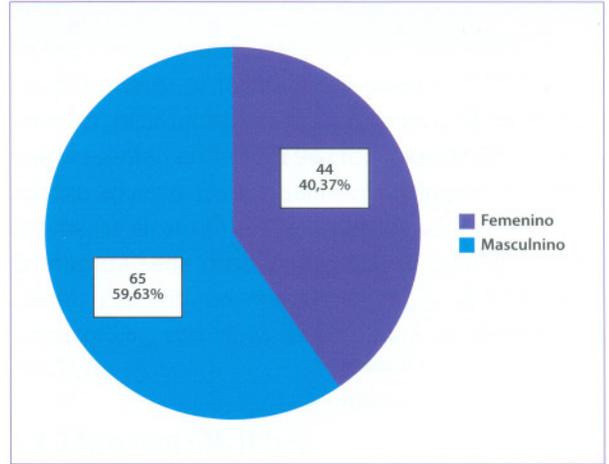
**Gráfico 1. Distribución etárea**



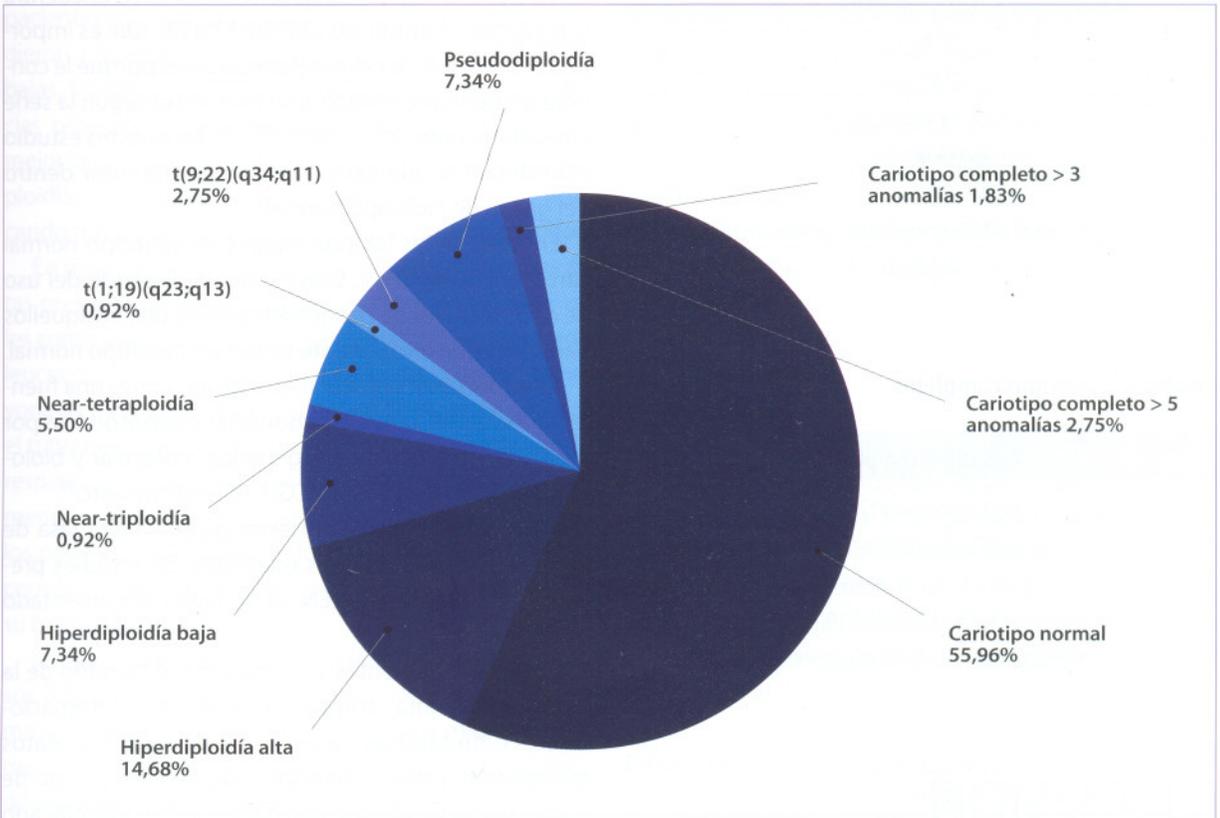
**Gráfico 2. Distribución por rangos de edad**



**Gráfico 3. Distribución por sexo**



**Gráfico 4. Hallazgos citogenéticos**



**Cuadro 1. Hallazgos citogenéticos**

	n	%
Cariotipo normal	61	56.0
Hiperdiploidía alta	16	14.7
Hiperdiploidía baja	8	7.3
Near-triploidía	1	.9
Near-tetraploidía	6	5.5
t(1;19)(q23;p13)	1	.9
t(9;22)(q34;q11)	3	2.8
Pseudodiploidía	8	7.3
Cariotipo complejo > 3 anomalías	2	1.8
Cariotipo complejo > 5 anomalías	3	2.8
Total	109	100.0

**Cuadro 2. Anomalías cromosómicas**

Pseudodiploidías
47,XX,+C
47,XY,+mar
48,XX,+8,+21/47,XX,+8
46,XY,add(19)(p13)
45,X,-Y
45,XY,-21/46,XY,?inv(22)(q11.2q12)
47,XX,+21

**Cuadro 3. Cariotipos complejos**

Cariotipos complejos
48,XX,+8,del(12)(p12),+21
47,Y,del(X)(q22),add(9)(p24),+mar
51,XY,+1,+5,+21,+21,+mar
48,XX,del(1)(q24),add(11)(q24),i((17)(q10),+21,+22
42 ~ 45,XX,del(2)(q?),-6,-7,-8,-9,-10,-15(x2),-18,+mar1,+mar2

## DISCUSIÓN

Se han descrito múltiples anomalías cromosómicas en pacientes pediátricos con LLA. Muchas de ellas guardan estricta relación con las características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico, con hallazgos de inmunofenotipo, y además de la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, formando

parte actualmente de los criterios de estratificación de riesgo y de la decisión terapéutica de los pacientes. Por tales motivos, es necesario conocer los hallazgos de estas alteraciones en nuestra población, para determinar si tenemos una casuística con algún tipo de alteración en especial, que nos pueda hacer necesitar algún tipo de tratamiento diferente o dirigido según la misma.

### Cariotipos normales

El porcentaje de cariotipos normales en nuestro estudio fue del 56%. Ya se ha demostrado que no se puede descartar la presencia de anomalías estructurales en estos cariotipos. Por medio de la aplicación de técnicas de citogenética molecular, como la hibridación genómica comparativa (CGH) y la hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH) se reconocieron ganancias y pérdidas de material genómico no reconocibles al cariotipo<sup>25,28,29</sup>.

Dentro del grupo de anomalías crípticas no evidenciables con la citogenética convencional se encuentra la traslocación críptica t(12;21)(p13;q22), que es importante en las LLA de células B precursoras porque le confiere un buen pronóstico, y se encuentra según la serie consultada entre 7% a 30%<sup>2,3,4,5,29,30</sup>. En nuestro estudio consideramos que esta anomalía podría estar dentro del grupo de cariotipo normal.

En otras series los porcentajes de cariotipo normal van entre 30%-40%<sup>27</sup>. Esta variación depende del uso de otras técnicas de citogenética molecular en aquellos pacientes que inicialmente tenían un cariotipo normal.

Es importante enfocar a este grupo como una fuente para identificar nuevas anomalías cromosómicas por medio de estudios de citogenética molecular y biología molecular como FISH, CGH, microarrays, etc.<sup>29</sup>.

Llama la atención en nuestro grupo la alta tasa de coexpresión de antígenos mieloides. En estudios previos realizados en el INEN ya se había documentado este hallazgo<sup>31</sup>.

La tasa de pacientes sin respuesta al término de la inducción es alta, comparada con cifras internacionales, como también lo es la tasa de recaídas<sup>2</sup>, datos que podrían estar en relación a que en este grupo de pacientes con cariotipo normal no se han identificado otras alteraciones que tendrían un mal pronóstico debido a que no contamos con las técnicas adecuadas para tal fin.

### Hiperdiploidías

Por convención, se denominan hiperdiploidías altas (51 a 67 cromosomas) e hiperdiploidías bajas (47 a 50 cro-

mosomas). Este cariotipo está asociado a características clínicas y laboratoriales de bajo riesgo al momento del diagnóstico, además presentan una buena respuesta al tratamiento y, por tanto, excelente pronóstico, con cifras por encima al 80% en términos de supervivencia global<sup>6,7</sup>.

Los protocolos de tratamiento actuales colocan a estos pacientes dentro del grupo de bajo riesgo. Reciben esquemas de quimioterapia menos intensos, evitando las posibles secuelas a largo plazo de estos tratamientos, sin que ello conlleve a una reducción de su excelente tasa de supervivencia global. Identificando y estratificando en forma adecuada a estos pacientes se evitarían dar tratamientos altamente tóxicos a una población que no lo necesita.

Las hiperdiploidías altas se caracterizan por la ganancia cromosómica no randomizada X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 y 21. Es la anomalía citogenética más común en niños con LLA de células B precursoras, y llegan a cubrir en algunos casos entre el 25%-30%<sup>2,3,4,5,32</sup>.

En nuestra serie se tuvo una cifra global de 22% de pacientes con hiperdiploidías; 14.7% de ellos correspondieron a hiperdiploidías altas y el 7.3% a hiperdiploidías bajas. Estudios han demostrado que existirían diferencias pronósticas entre estas dos poblaciones, con un mejor pronóstico para aquellos pacientes con hiperdiploidías altas, pero esta diferencia se vería anulada aplicando tratamientos de quimioterapia contemporáneos.

En nuestra serie, los pacientes con hiperdiploidías altas presentaron características de buen pronóstico, tales como una menor tasa de pacientes con recuento de leucocitos < 50,000 respecto a los otros grupos. La mayoría de ellos tuvieron una adecuada respuesta durante el tratamiento de inducción (75%), y todos llegaron a la respuesta completa al final de la misma, y tuvieron la menor tasa de recaídas, con 6.4%, y estuvieron todos los pacientes evaluables para status VSEE al momento, corroborando lo enunciado en la literatura respecto a su buen pronóstico.

Los pacientes con hiperdiploidías bajas fueron escasos. Algunos datos de importancia son: presentaron la mayor tasa de coexpresión de antígenos mieloides y la menor tasa de leucocitos  $\geq$  a 50,000 al diagnóstico, dato de población de bajo riesgo. También hubo un 62.5% de pacientes con buena respuesta durante la inducción, completando todos los pacientes la remisión completa al final de la misma. Sin embargo, tuvieron una alta tasa de pacientes con recaídas y un menor porcentaje de los mismos se encuentran VSEE, respecto al grupo con hiperdiploidías altas. Los números son escasos para hacer un análisis más profundo de dichos hallazgos.

### **Near triploidía/tetraploidía**

Están considerados dentro de la clasificación de cariotipos con > 60 cromosomas<sup>26</sup>. El término near-triploidía corresponde a metafases que presentan entre 66 a 73 cromosomas y su relación con buen pronóstico, y el término near-tetraploidía corresponde a metafases que presentan entre 82 a 94 cromosomas con un pronóstico adverso. Existen series que estiman que estas anomalías alcanzan el 1% en pacientes pediátricos<sup>3,4</sup>. En nuestra serie observamos que el 0.9% de los pacientes presentaron near-triploidías, y el 5.5% near-tetraploidías, con cifras escasas para un análisis más detallado.

### **t(9;22)(q34;q11), (Ph+)**

La traslocación entre ambos cromosomas genera la fusión génica BCR-ABL, relacionada con la patogénesis de la leucemia por su acción tirosina kinasa alterada con cambios en la biología molecular de la célula, la cual responde a la terapia con imatinib. En los pacientes pediátricos con LLA de células B precursoras esta alteración se describe en un 2-6% de los mismos<sup>2,3,4,5</sup> y está relacionado con un pésimo pronóstico. En nuestra serie, esta alteración presentó una frecuencia de 2.8%, similar a lo descrito en la literatura mundial. Todos nuestros casos tuvieron > 50,000 leucocitos al diagnóstico. Asimismo, todos presentaron mala respuesta al tratamiento durante la inducción, pero llegaron a la remisión completa, y se encuentran aún recibiendo tratamiento de quimioterapia.

### **t(1;19)(q23;p13)**

Determina una fusión génica E2A-PBX1, genes que codifican factores de transcripción, por lo que esta fusión se relaciona con una desregulación transcripcional. Está relacionada, según las series evaluadas, con un mal pronóstico y su frecuencia es muy variada, que va entre 1%-6%<sup>2,3,4,5,22,33</sup>. En nuestro estudio se encontró solo un paciente con esta translocación que representa un 0.9% del total.

### **Otras anomalías cromosómicas**

Se describen como pseudodiploidías a aquellas metafases que tienen entre 45-50 cromosomas, pero además algunas anomalías numéricas y/o estructurales. Estas confieren un riesgo intermedio y se han descrito una frecuencia de 18%-26% en series mundiales<sup>27</sup>. En nuestro estudio se presentó en el 7.3% de los pacientes. Algunos datos interesantes, a pesar de los números escasos, es su buena tasa de respuesta al tratamiento

durante la inducción. Presentaron el segundo menor porcentaje de recaídas de los grupos, solo precedido de aquellos con hiperdiploidías altas. Los cariotipos complejos (cuadro 3) son definidos como aquellos con metafases con más de 3 a 5 anomalías estructurales y/o numéricas, relacionados con un mal pronóstico, son raros en las series mundiales<sup>27</sup>. En nuestra serie se encontraron en un 4.6% de los pacientes

## CONCLUSIONES

1. Se encontró un alto porcentaje de pacientes con cariotipo normal (56%), a diferencia de lo reportado en otras series, por lo que las evaluaciones realizadas a este grupo de pacientes se deberían complementar

con técnicas de citogenética molecular para detectar la presencia de anomalías crípticas.

2. La hiperdiploidía alta (14.7%), se confirma como un factor de buen pronóstico, ya que el grupo evaluado demostró tener la mejor respuesta al tratamiento durante la inducción, la menor tasa de recaídas y el mayor porcentaje de pacientes VSEE.

3. El resto de anomalías cromosómicas evidenciadas (near triploidías, tetraploidías, pseudodiploidías, etc.), constituyen un grupo muy heterogéneo, y en nuestra serie presentan escasos números de pacientes, por lo que se hace difícil un análisis más profundo y no permite su comparación con otras series.

4. Es necesario contar con técnicas actuales de evaluación de los parámetros genéticos en nuestra población que permitan una mejor estratificación de riesgo para una mejor selección de la terapia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estadísticas del Departamento de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
2. Margolin J, Steuber P, Poplack. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA and Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology: Lippincott W & W 2006. Philadelphia, USA.
3. Martínez-Climent J.A. Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies. *Leukemia* 1997;11:1999-2021.
4. Armstrong SA, Look T. Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6306-6315.
5. Harrison CJ. The detection and significance of chromosomal abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Reviews* 2001;15: 49-59.
6. Raimondi SC, Roberson PK, Pui CH, *et al.* Hyperdiploid (47-50) Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Blood* 1992;79(12):3245-3252.
7. Ito Ch, Kumagai MA, Manabe A, *et al.* Hyperdiploid Acute Lymphoblastic Leukemia With 51 to 65 Chromosomes: A Distinct Biological Entity With a Marked Propensity to Undergo Apoptosis. *Blood* 1999;93(1):315-320.
8. Shuster TJ, Look T, Crist W, *et al.* Ploidy of Lymphoblasts Is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in B-Progenitor Cell Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992;10(4):606-613.
9. Pui CH, Raimondi SC, Dodge RK, *et al.* Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (greater than 50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1989;73(7):1963-1967.
10. Mullighan ChG, Su X, Zhang J, *et al.* Deletion of IKZF1 and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2009;360(5):470-480.
11. Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, *et al.* Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood* 2007;109(6):2327-2330.
12. Flotho C, Coustan-Smith E, Pei D, *et al.* A set of genes that regulate cell proliferation predicts treatment outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110(4):1271-1277.
13. Zaza G, Yang W, Kager L, *et al.* Acute lymphoblastic leukemia with TEL-AML1 fusion has lower expression of genes involved in purine metabolism and lower de novo purine synthesis. *Blood* 2004;104(5):1435-1441.
14. Stams WAG, Beverloo HB, den Boer ML, *et al.* Incidence of additional genetic changes in the TEL and AML1 genes in DCOG and COALL-treated t(12;21)-positive pediatric ALL, and their relation with drug sensitivity and clinical outcome. *Leukemia* 2006; 20, 410-416.
15. Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, *et al.* Gene-Expression Patterns in Drug-Resistant Acute Lymphoblastic Leukemia Cells and Response to Treatment. *N Engl J Med* 2004;351(6):533-542.
16. Bhojwani D, Kang H, Menezes RX, *et al.* Gene Expression Signatures Predictive of Early Response and Outcome in High-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study on Behalf of the Dutch Childhood Oncology Group and the German Cooperative Study Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26(27):4376-4384.
17. Lugthart S, Cheok MH, den Boer ML, *et al.* Identification of genes associated with chemotherapy crossresistance and treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *CANCER CELL* 2005;7:375-386.

18. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, *et al.* Reduced Folate Carrier Expression in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Mechanism for Ploidy but not Lineage Differences in Methotrexate Accumulation. *Blood* 1999;93(5):1643-1650.
19. Asakura K, Uchida H, Miyachi H, *et al.* TEL/AML1 Overcomes Drug Resistance Through Transcriptional Repression of Multidrug Resistance-1 Gene Expression. *Mol Cancer Res* 2004;2(6):339-347.
20. Whitehead VM, Payment C, Cooley L, *et al.* The association of the TEL-AML1 chromosomal translocation with the accumulation of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts and with ploidy in childhood B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 2001;15:1081-1088.
21. Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, *et al.* Translocation t(12;21) is related to in vitro cellular drug sensitivity to doxorubicin and etoposide in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004;104(8):2452-2457.
22. 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* 2010;11:429-38.
23. Wu, SQ, Weinberg KI, Joo WJ, *et al.* Preponderant mitotic activity of nonleukemic cells plays an important role in failures to detect abnormal clone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:520-525.
24. Swansbury J. *Cancer cytogenetics: Methods and protocols.* Humana Press 2003. Totowa, New Jersey, USA.
25. Martínez-Ramírez, A, Urioste M, Contra T, *et al.* Fluorescence in situ hybridization study of TEL/AML1 fusion and other abnormalities involving TEL and AML genes. Correlation with Cytogenetic finding and prognostic value in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2001;86:1253-1254.
26. Mitelman F. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature.* Basel Karger 2009;1-114. Switzerland.
27. Krzysztof M, Heeremab NA, Bloomfielda CD. *Cytogenetics in acute leukemia.* *Blood Reviews* 2004;18:115-136.
28. Jarosova, M, Holzerova M, Jedlickova K, *et al.* Importance of using comparative genomic hybridization to improve detection of chromosomal changes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet* 2000;123:114-122.
29. Usvasalo *et al.* Acute lymphoblastic leukemias with normal karyotypes are not without genomic aberrations. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2009;192:10-17.
30. Al-Bahar S, *et al.* Frequency and type of chromosomal abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia patients in Kuwait: a six-year retrospective study. *Med Princ Pract* 2010;19(3):176-181.
31. García J, Wachtel A, Pérez C, *et al.* Importancia pronóstica de la expresión de antígenos mieloides en pacientes pediátricos con Leucemia Linfática Aguda (LLA) en el INEN. *Boletín del INEN* 2007;29(2):57-65.
32. Al-Bahar S, Zámečníkova A, *et al.* High Hyperdiploid Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Genes, chromosomes & cancer* 2009;48:637-660.
33. Uckun FM, Sensel M.G, Sather H.N, *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* 1998;16(2):527-535.
34. Mann G, Cazzaniga G, Van der Velden VHJ, *et al.* Acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) in children 1 year and older: The 'big sister' of the infant disease?. *Leukemia* 2007;21:642-646.
35. Stams W, den Boer M, Beverloo HB, *et al.* Expression Levels of TEL, AML1, and the Fusion Products TEL-AML1 and AML1-TEL versus Drug Sensitivity and Clinical Outcome in t(12;21)-Positive Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2005;11(8):2974-2980.
36. NA, Nachman JB, Sather HN, *et al.* Hypodiploidy With Less Than 45 Chromosomes Confers Adverse Risk in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Cancer Group. *Blood* 1999;94(12): 4036-4046.
37. Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, *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* 1997;90(2):571-577.
38. Sawinska M, Ładoń M. Mechanism, detection and clinical significance of the reciprocal translocation t(12;21)(p12;q22) in the children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia Research* 2004;28:35-42.
39. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, *et al.* Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110(4):1112-1115.
40. Zen PRG, Lima MC, Coser VM, *et al.* Prevalence of TEL/AML1 fusion gene in Brazilian pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2004;151:68-72.
41. Madz J, Zuna J, Muzikova K, *et al.* Slower Molecular Response to treatment Predicts Poor Outcome in Patients with TEL/AML1 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2003;97(1):105-113.