



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Leucemia aguda linfoblástica pediátrica: características
clínico-biológicas, factores pronósticos y supervivencia en la
Región de Murcia

D. Juan Pablo Muñoz Pérez

2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Leucemia aguda linfoblástica pediátrica: características
clínico-biológicas, factores pronósticos y supervivencia en la
Región de Murcia

Autor: D. Juan Pablo Muñoz Pérez

Directores: D. José María Moraleda Jiménez
D. Miguel Blanquer Blanquer



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Juan Pablo Muñoz Pérez

doctorando del Programa de Doctorado en

Integración y modulación de señales en biomedicina

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Leucemia aguda linfoblástica pediátrica: características clínico-biológicas, factores pronósticos y supervivencia en la Región de Murcia.

y dirigida por,

D./Dña. José María Moraleda Jiménez

D./Dña. Miguel Blanquer Blanquer

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 6 de Marzo de 2023

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

AGRADECIMIENTOS

Particular ilusión me hace mencionar en esta parte a mi familia, especialmente a mis padres, por haber recibido de ellos su apoyo incondicional durante toda mi existencia y por sus innumerables enseñanzas de vida inculcadas, entre la que destacaría que el esfuerzo siempre tiene su valor y recompensa, porque sin este valor no hubiera sido posible finalizar este trabajo. Jamás olvidaré su modelo vital a seguir. A Ana, con quien compartí mis inquietudes en muchos momentos de la elaboración del trabajo. A mis amigos, sin ellos no tendría sentido todo el camino recorrido.

A mis directores de tesis (José María y Miguel), porque con su consejo y sabiduría, consiguieron iluminar momentos oscuros. A Sara Pérez, profesional inmensa, a la cual debo toda la parte estadística del estudio. A José Luis Fuster, con sus formidables conocimientos y ayuda desinteresada, me orientó en muchos puntos del trabajo.

A todos los integrantes del Servicio de Oncohematología del HCUVA, donde comenzó la vocación hacia mi profesión, y del HSJD, donde continúo aprendiendo de sus innumerables conocimientos. A Mar, Ana, Esther y Mercedes, por hacerme sentir como en casa. A Maite, mi amiga, mentora, genio y espejo en el que reflejarse, nunca conseguiré agradecer suficientemente lo mucho que me ha aportado. A Ofelia Cruz y Susana Rives, por visualizar en ellas un modelo a seguir, las cuales aúnan lo que significa ser un buen médico y un médico bueno. A Jaume Mora, el científico más sabio con el que he coincidido y que me ha transmitido la importancia de mantener la firmeza en nuestras convicciones. A Izaskun, en poco tiempo, se ganó mi respeto en todos los sentidos. A Andrés, su excelencia profesional me impulsó a crecer. A Alicia, Moira, Marga, Amalia y Vicente, con su ayuda y confianza hacen agradable mi día a día. A los fellows, por la amistad compartida durante estos años.

A los pacientes y sus familias, principal fuente de motivación para seguir creciendo profesionalmente y de los que aprendo continuamente lecciones de vida.

ÍNDICE

GLOSARIO ABREVIATURAS	XIII
------------------------------	-------------

RESUMEN	XVII
----------------	-------------

1. INTRODUCCIÓN	1
------------------------	----------

1.1 EPIDEMIOLOGÍA	3
-------------------	---

1.2 ETIOLOGÍA	4
---------------	---

1.3 CLASIFICACIÓN	6
-------------------	---

1.4 DIAGNÓSTICO	9
-----------------	---

1.5 IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN DE LA ERM	17
---	----

1.6 ALTERACIONES CITOGENÉTICAS	19
--------------------------------	----

1.7 GRUPOS DE RIESGO Y PRONÓSTICO	31
-----------------------------------	----

1.8 TRATAMIENTO	36
-----------------	----

1.9 TOXICIDADES AGUDAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO	55
---	----

1.10 SECUELAS	59
---------------	----

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
---------------------------------	-----------

3. MATERIAL Y MÉTODOS	67
------------------------------	-----------

3.1 TIPO DE ESTUDIO	69
---------------------	----

3.2 POBLACIÓN ESTUDIADA	69
-------------------------	----

3.3 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	70
---	----

3.3.1 VARIABLES RELACIONADAS CON EL PACIENTE	70
--	----

3.3.2 VARIABLES CLÍNICO-ANALÍTICAS	70
------------------------------------	----

3.3.3	VARIABLES RELACIONADAS CON BIOLOGÍA DE LA LLA	72
3.3.4	VARIABLES RELACIONADAS CON GRUPO DE RIESGO Y PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	76
3.3.5	VARIABLES RELACIONADAS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO	84
3.3.6	VARIABLES RELACIONADAS CON TPH	86
3.3.7	VARIABLES RELACIONADAS CON PRIMERA RECAÍDA	87
3.3.8	VARIABLES RELACIONADAS CON MORTALIDAD	88
3.3.9	VARIABLES RELACIONADAS CON TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO	89
3.3.10	VARIABLES RELACIONADAS CON SECUELAS	95
3.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	96
3.5	CONSIDERACIONES ÉTICAS	98
4.	RESULTADOS	101
4.1	SUPERVIVENCIA PACIENTES DEL ESTUDIO	103
4.2	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES	103
4.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-ANALÍTICAS AL DIAGNÓSTICO	105
4.4	CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS LLA	117
4.5	GRUPOS DE RIESGO Y PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	120
4.6	RESPUESTA AL TRATAMIENTO	124
4.7	DIFERENCIAS ENTRE LLA-B Y LLA-T	129
4.8	TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	130
4.9	RECAÍDAS	136
4.10	MORTALIDAD	144
4.11	TOXICIDAD AGUDA RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO	147
4.12	SECUELAS	160
5.	DISCUSIÓN	171

5.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO-ANALÍTICAS AL DEBUT	173
5.2	LLA-T	178
5.3	BIOLOGÍA LLA-B	179
5.4	PRONÓSTICO SEGÚN RESPUESTA AL TRATAMIENTO	181
5.5	CINÉTICA ELIMINACIÓN ERM LLA-B vs LLA-T	184
5.6	SUPERVIVENCIA RESPECTO OTROS GRUPOS COOPERATIVOS	185
5.7	PRONÓSTICO SEGÚN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	187
5.8	TPH	190
5.9	RECAÍDA	194
5.10	MRT	197
5.11	TOXICIDADES AGUDAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO	201
5.12	SECUELAS	214
5.13	LIMITACIONES GENERALES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	219
5.14	PERSPECTIVAS FUTURAS	221
6.	CONCLUSIONES	223
7.	BIBLIOGRAFÍA	227

GLOSARIO ABREVIATURAS

AIEOP: Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica
AIJ: artritis idiopática juvenil
AMO: aspirado de médula ósea
Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
ARA-C: citarabina
ASP: asparraginasa
AT III: antitrombina III
BFM: Berlín-Frankfurt-Münster
Bu: busulfan
CARTs: Chimeric antigen receptor-modified T cells
CF: citometría de flujo
CID: coagulación intravascular diseminada
CMV: Citomegalovirus
COG: Children's Oncology Group
CTCAE v5.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 5.0
Cy: ciclofosfamida
DFCI: Dana Farber Cancer Institute
DE: donante emparentado
DNE: donante no emparentado
DNR: daunorubicina
E. Coli ASP: Asparraginasa derivada de *Escherichia coli* nativa
EGIL: European Group of Immunological classification of Leukemias
EICR: enfermedad injerto contra receptor
ERM: enfermedad residual mínima
Erwinia ASP: Asparraginasa derivada de *Erwinia chrysantemi*
ETP: early T-cell precursor
FAB: clasificación franco-americana-británica de las leucemias agudas
FELL: Fundación Española para la Lucha contra la Leucemia
FISH: hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*)
Flu: fludarabina
FMO: fallo multiorgánico
Gy: grey (unidad de radiación)

HBPM: heparina de bajo peso molecular
HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
HLA: antígeno leucocitario humano (Human Leucocyte Antigen)
iAMP 21: amplificación intracromosómica del cromosoma 21
IAR: índice acumulado recaída
ICT: irradiación corporal total
IFI: infección fúngica invasiva
IMC: índice de masa corporal
Ig: inmunoglobulina
IR: índice de riesgo
ITU: infección tracto urinario
LCR: líquido cefalorraquídeo
LLA: leucemia linfoblástica aguda
LLA-B: leucemia linfoblástica aguda de fenotipo B
LLA Ph+: leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia
LLA-ETP: leucemia linfoblástica aguda early T-cell precursor
LLA-T: leucemia linfoblástica aguda de fenotipo T
LMA: leucemia mieloblástica aguda
Mel: melfalan
MO: médula ósea
MP: mercaptopurina
MRT: mortalidad relacionada con el tratamiento
MTX: metotrexato
NCI: National Cancer Institute
NGS: Next Generation Sequencing
NOPHO: Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology
NK: Natural Killer
PCR: reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction)
PEG-ASP: Asparraginasa derivada de *Escherichia coli* pegilada
PETHEMA: Protocolo para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas
PH: progenitores hematopoyéticos
RC: remisión completa.
RE: riesgo estándar
RI: riesgo intermedio

RNTI: Registro Nacional de Tumores Infantiles
RT: radioterapia
SG: supervivencia global
SHOP / SEHOP: Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica
SJCRH: Saint Jude Children's Research Hospital
SLE: supervivencia libre de eventos
SNC: sistema nervioso central
SP: sangre periférica
SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal
t: traslocación
TCR: receptor de células T (T-cell receptor)
TIT: triple terapia intratecal
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos
UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica
UKALL: United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia Group
VCR: vincristina
VEB: virus Epstein Barr
VHH-6: Herpesvirus humano 6
VHS-1: virus herpes simplex 1
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VM-26: tenipósido
VP-16: etopósido
VRS: virus respiratorio sincitial
VVZ: virus varicela-zóster
WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud, OMS)

RESUMEN

Objetivos

Identificar los principales factores pronósticos de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y las diferencias entre LLA-B y LLA-T.

Estudiar la efectividad y morbilidad del tratamiento de la LLA en la edad pediátrica en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA), analizando la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de eventos (SLE), así como toxicidades durante el tratamiento y secuelas a largo plazo.

Metodología

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de todos los pacientes pediátricos con LLA diagnosticados en el HCUVA (unicéntrico) desde 1998 (creación de la Unidad de Oncohematología Pediátrica) hasta 2020.

Conclusiones

A) Los factores pronósticos identificados fueron: un recuento leucocitario al diagnóstico $\geq 50 \times 10^9/L$ se relacionó con una menor SLE; en los pacientes con LLA-T, la SLE fue menor si asociaban anemia moderada-grave ($Hb < 10 \text{ g/dl}$) o un recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$; los pacientes incluidos en protocolos de alto riesgo y aquellos cuya LLA-B asociaba la t (4;11) presentaron peor supervivencia; la SLE fue inferior en los pacientes con mala respuesta en sangre periférica tras una semana de tratamiento con corticoides y en médula ósea (MO) tras 2 semanas de terapia de inducción, tanto con estudio citomorfológico como con enfermedad residual mínima (ERM) mediante citometría de flujo (CF); el estudio en MO de la ERM al final de la inducción y tras una primera parte del tratamiento de consolidación, fue el factor pronóstico más relevante, impactando en la SLE y SG; en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, la detección de ERM por CF previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos fue el principal factor pronóstico, relacionándose también con menor SG si la indicación del mismo fue por recaída previa; las recaídas en MO se asociaron a menor SLE.

B) La supervivencia de los niños con LLA tratados en el HCUVA fue equiparable a la referida en las grandes series internacionales y otros centros españoles que usaron protocolos similares, demostrando la gran efectividad del tratamiento utilizado tanto en primera línea como en recaída.

C) Los pacientes con LLA-T fueron principalmente varones y asociaron al diagnóstico: un recuento leucocitario mayor; cifra de hemoglobina más alta; mayor presencia de

hepatoesplenomegalia, adenopatías y masa mediastínica; y criterios NCI de alto riesgo. También se evidenció una cinética de eliminación de la ERM más lenta durante la fase de inducción. Los pacientes con LLA-B hiperdiploide presentaron un recuento plaquetario inferior al diagnóstico.

D) La terapia de soporte fue adecuada, siendo la mortalidad relacionada con el tratamiento en primera línea similar a la descrita en la literatura, aunque en pacientes recaídos fue peor en nuestra serie. Las infecciones fueron la principal toxicidad asociada al tratamiento. Las bacterias Gram negativas causaron la mayoría de infecciones, salvo en bacteriemias (mayor incidencia Gram positivas), y fueron la principal etiología de mortalidad relacionada con infección. La alergia con *E. Coli* ASP fue superior que con PEG-ASP.

E) Las secuelas endocrinológicas fueron las más frecuentes. El antecedente de radioterapia fue el principal factor de riesgo relacionado con la aparición de secuelas, seguido por la intensidad del tratamiento quimioterápico (más riesgo con protocolos de alto riesgo y en recaídos). En el caso de las secuelas musculo-esqueléticas, asociaron mayor riesgo los pacientes entre 10-14 años y de sexo femenino.

Palabras clave: LLA, biología, ERM, supervivencia, toxicidad, secuela

1. INTRODUCCIÓN

Introducción

La leucemia es el cáncer más frecuente en la infancia, representando alrededor del 25-30% de las neoplasias infantiles. En cambio, suponen menos del 1% de las neoplasias en la edad adulta. Se trata de una proliferación clonal maligna de células hematopoyéticas inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciación, acumulándose al no poder diferenciarse y mantener la capacidad de replicarse, impidiendo la producción de las células normales del sistema hematopoyético. Dentro de las leucemias agudas, que constituyen el 90-95% de las leucemias, se distinguen 2 grupos principales: leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloblástica aguda (LMA) ¹.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

En niños, al contrario de lo que sucede en adultos, la LLA es mucho más frecuente que la LMA, teniendo una incidencia más de 5 veces superior según algunas series, suponiendo alrededor del 80% del total de leucemias agudas en la edad pediátrica ²⁻⁴. Existe un pico de incidencia entre los 2 y 5 años de edad, y un discreto predominio en el sexo masculino. Existen 2 grandes subtipos de LLA: de estirpe B que representan aproximadamente el 85% de las LLA, y de estirpe T que suponen en torno al 15% de los casos. Las LLA de linaje NK son muy infrecuentes, representando <1% de las LLA en la infancia, y se caracterizan por ser muy agresivas y de mal pronóstico ^{1,5}.

La LLA-T se asocia con edades más avanzadas en el momento del diagnóstico y presenta una mayor incidencia en varones. Aunque históricamente los resultados de los niños con LLA-T han sido peores que los de LLA-B, actualmente con la intensificación del tratamiento también se consiguen excelentes tasas de supervivencia, similar a las conseguidas en pacientes con LLA-B ⁶.

En Estados Unidos se diagnostican anualmente aproximadamente entre 2500 a 3500 nuevos casos de LLA pediátrica, suponiendo una incidencia aproximada de 3.4 casos cada 100000 niños y adolescentes ². Según datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) en España, la tasa de incidencia en niños entre los 0-14 años es de 37.1 cada millón (datos similares a los registros estadounidenses). Además, revisando resultados publicados por el RNTI, la tasa de incidencia es mayor entre el año y los 4 años de edad (73.5 casos por millón), coincidiendo con lo descrito en otras series internacionales. La LLA es más frecuente en los países industrializados que en los países en vías de desarrollo, sin ser evidente este pico de incidencia en los países en desarrollo. También es variable la incidencia según la etnia, por orden de frecuencia serían: hispanos, caucásicos, y en último lugar, los niños de raza negra y asiática ^{2,7}. Por otro lado, varios estudios epidemiológicos han evidenciado que

la incidencia de la leucemia infantil puede estar aumentando. Un estudio epidemiológico que empleó 63 registros europeos de cáncer infantil, incluyendo pacientes pediátricos con cáncer diagnosticados entre 1970 y 1999, objetivó un aumento de la incidencia de cáncer del 1.4% por año en el periodo estudiado. ⁸ Otro estudio realizado en Reino Unido, también constató un aumento de la incidencia de LLA desde 1971 hasta el 2000 ⁹.

1.2 ETIOLOGÍA

Se considera que tiene un origen multicausal, influyendo variados factores genéticos y ambientales. Los precursores linfoides presentan una alta tasa de reordenamiento genético y proliferación, lo cual facilita la aparición de alteraciones genéticas que posibilitan su transformación maligna. El proceso de leucemogénesis consiste en la adquisición de anomalías genéticas y epigenéticas en los progenitores hematopoyéticos y se caracteriza por la aparición secuencial de estas aberraciones que impulsan el inicio y mantenimiento del clon leucémico. Estas anomalías pueden ser primarias, consideradas como las iniciadoras del clon preleucémico (por ejemplo, reordenamiento ETV6/RUNX1 o hiperdiploidía), y secundarias que cooperan en el proceso de expansión clonal (por ejemplo, la delección de PAX5 o de IKZF1). Diversos estudios evidenciaron que durante la época uterina ya se originaba un clon preleucémico con alteraciones primarias, al detectar estas lesiones oncogénicas en la sangre del cordón umbilical de recién nacidos. Una pequeña proporción de estos clones adquieren postnatalmente otros cambios genéticos secundarios, derivando en la formación de una clona leucémica ¹⁰⁻¹². Por ejemplo, se detectó el gen de fusión ETV6/RUNX1 en células linfoides obtenidas de muestras de sangre preservadas al nacimiento (tarjetas de Guthrie), en niños que posteriormente desarrollaron LLA, incluso en la adolescencia, lo que sugiere un origen prenatal de este subtipo de LLA ¹³. Sin embargo, las fusiones de ETV6/RUNX1 también fueron detectables en la sangre al nacer de niños que no acabaron desarrollando LLA, lo cual sugiere que son necesarias mutaciones cooperantes adicionales (anomalías secundarias) en el proceso de leucemogénesis ¹⁴.

En la mayor parte de los casos no existen características genéticas heredadas de los progenitores, aunque un pequeño porcentaje de pacientes presentan una enfermedad genética subyacente que incrementa el riesgo de presentar leucemia, como las siguientes: síndrome de Down, rasopatías (dentro de este grupo los pacientes con síndrome de Noonan son los que tienen mayor riesgo de desarrollar LLA) ¹⁵, síndrome de Li Fraumeni, neurofibromatosis tipo 1 ¹⁶, ataxia-telangiectasia ¹⁷, anemia de Fanconi (siendo mucho más frecuente la LMA en estos pacientes) ¹⁸ o síndrome de Bloom.

Introducción

Los pacientes con síndrome de Down y LLA es frecuente que presenten un reordenamiento genómico submicroscópico que conduce a la sobreexpresión del receptor de citoquinas CRLF2, que podría ser parcialmente responsable del incremento de riesgo de leucemia en pacientes con síndrome de Down. Pues bien, este reordenamiento se ha podido detectar en células del cordón umbilical en recién nacidos con síndrome de Down ^{19,20}.

El síndrome de Li-Fraumeni es una enfermedad que se transmite según un patrón de herencia autosómica dominante, predisponiendo a la aparición de diversos tumores por la presencia de una mutación en línea germinal que afecta al gen supresor tumoral TP53. En el caso de la LLA es frecuente su asociación a Li-Fraumeni cuando objetivamos la presencia de hipodiploidía como alteración citogenética de la enfermedad, siendo recomendable descartar este síndrome en pacientes con LLA y cariotipo hipodiploide ²¹.

Además, diversos estudios sugieren la existencia en la población general de algunos polimorfismos genéticos de baja penetrancia que participan en la reparación del DNA, en la modulación del sistema inmune y genes reguladores, los cuales podrían predisponer al desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido de *ARID5B* como factor predisponente de LLA. Este gen está relacionado con la diferenciación de linfocitos B. Pues bien, algunos de estos polimorfismos se identifican con menor frecuencia en la raza negra, siendo más prevalentes en los hispanos, pudiendo justificar la diferencia de incidencia entre razas ²². Otros polimorfismos que aumentan el riesgo de presentar LLA han sido descritos en los genes *IKZF1*, *GATA3* y *CDKN2A/CDKN2B* ²³⁻²⁵. Otras mutaciones en línea germinal en los genes *PAX5* y *ETV6* también se han relacionado con la aparición de LLA familiar ²⁶.

Las exposiciones ambientales relacionadas con aumentar el riesgo de presentar LLA son numerosas, pero en muchos casos estas asociaciones son débiles o inconsistentes. Hasta la fecha, el único agente ambiental totalmente aceptado es la radiación ionizante ²⁷. Otros agentes ambientales como el alcohol, tabaco, hidrocarburos, pesticidas, contaminación atmosférica por vehículos o campos electromagnéticos se han relacionado con un mayor riesgo de LLA en diversos estudios, aunque presentan limitaciones metodológicas que impiden afirmar con rotundidad la relación causal ²⁸⁻³¹. Algunos estudios también encontraron relación con la edad gestacional y el peso al nacimiento. Siendo los recién nacidos con peso elevado para su edad gestacional y los pretérminos en los que se hallaba una incidencia superior de LLA ³². Otros estudios encontraron una mayor incidencia de LLA en hijos de padres con edad avanzada o si la madre presentaba antecedentes de abortos de repetición ^{33,34}. Por otro lado, la quimioterapia empleada para tratar diversos tumores, podría tener impacto leucemógeno. La leucemia aguda secundaria que aparece en pacientes tratados

previamente de cáncer, se ha relacionado fundamentalmente con el uso de agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II. La LMA secundaria es mucho más frecuente que la LLA secundaria ³⁵.

La LLA tiene un pico de incidencia entre los 2 y 5 años, pudiendo tener relación con las infecciones desarrolladas en los primeros años de vida. Desde 1988 *Mel Greaves* defiende la “hipótesis de la infección tardía”. Nuestro sistema inmunitario está diseñado para combatir infecciones desde los primeros meses de vida y así desarrollar respuestas inmunes eficaces. Si se retrasa la exposición a posibles infecciones, por ejemplo, evitando el contacto con otros niños, no se facilita un desarrollo adecuado de nuestra respuesta inmune, pudiendo favorecer la aparición de leucemia. De tal forma, la LLA infantil se puede ver como una consecuencia paradójica del progreso de las sociedades modernas, donde los cambios en la forma de vida han restringido una exposición microbiana temprana, que podría ser protectora. Es decir, ha ocasionado un desajuste evolutivo entre las adaptaciones habituales del sistema inmune y los estilos de vida contemporáneos. De hecho, diversos estudios epidemiológicos indican una mayor incidencia de LLA en niños que no asistieron a la guardería ³⁶⁻³⁸. Por ello, *Greaves et al.* defienden que las exposiciones microbianas más tempranas en la vida son protectoras, pues la presentación de infecciones más tardías podría favorecer la aparición de mutaciones secundarias en una clona preleucémica, desencadenándose el desarrollo de una clona leucémica en niños con anomalías primarias (por ejemplo, clon preleucémico con el gen de fusión ETV6/RUNX1) ²⁷. En definitiva, como la mayor parte de LLA se producen en edades en las que el sistema inmunológico está en desarrollo, se considera que el rol de la respuesta inmune ante las infecciones virales (más frecuentes en la primera infancia) podría desempeñar un importante papel en la etiología de la leucemia. Pudiendo justificar el pico de incidencia de LLA que hay entre los 2 y 5 años, al ser el sistema inmune más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados virus.

1.3 CLASIFICACIÓN

Se distinguen diferentes clasificaciones, las cuales se han ido modificando gracias al mayor conocimiento biológico de la enfermedad:

1) Morfológica:

Se han diseñado múltiples clasificaciones morfológicas, siendo universalmente aceptada la diseñada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB) en 1976 ³⁹. Aunque es poco usada en la actualidad, al no aportar tanta información para el tratamiento y pronóstico de la LLA como otras clasificaciones.

Tabla 1. Clasificación morfológica FAB (reproducido de protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).

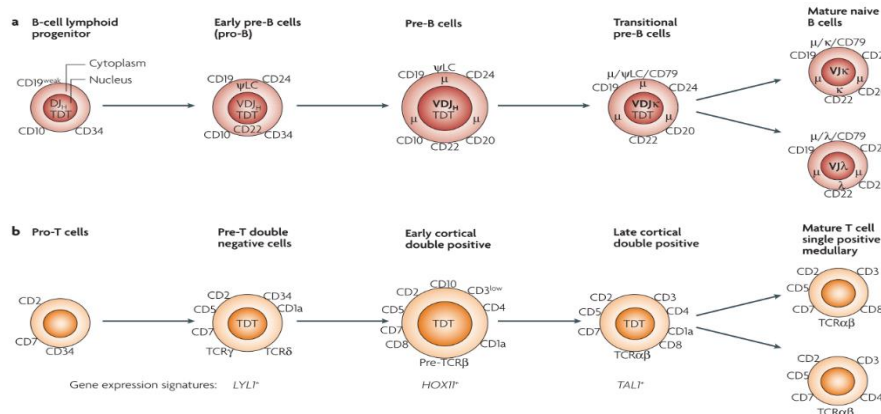
Clasificación morfológica de las leucemias agudas linfoblásticas según los criterios del grupo FAB			
Rasgos citológicos	L1	L2	L3
Tamaño celular	Predominio de células pequeñas	Predominio de células grandes Tamaño heterogéneo	Células grandes Tamaño heterogéneo
Cromatina	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea y en punteado fino
Forma del núcleo	Regular, ocasionalmente hendido o con indentaciones	Irregular Generalmente hendido o indentado	Regular Oval o redondo
Nucleolos	No visibles o pequeños y atenuados	≥ 1; a menudo prominentes	≥ 1, prominentes
Cantidad de citoplasma	Escasa	Variable, moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligera	Variable	Muy intensa
Vacuolización	Variable (habitualmente ausente)	Variable (habitualmente ausente)	Prominente

2) Inmunológica:

Mediante estudios con citometría de flujo (CF), se ha objetivado que la transformación leucémica y la expansión clonal de las LLA pueden ocurrir en diferentes etapas del proceso de maduración y diferenciación linfocida.

En las últimas décadas se han identificado diferentes antígenos en la superficie e interior de las células hematopoyéticas que nos permiten diferenciar los subtipos de progenitores hematopoyéticos y su estado de maduración. Los perfiles de expresión de antígenos de los linfoblastos leucémicos son paralelos a las etapas normales de diferenciación y maduración de las células B y T, y este patrón madurativo se puede identificar conociendo el perfil de expresión de antígenos de membrana e interior celular, lo cual se puede lograr mediante CF (figura 1) ⁴⁰.

Figura 1. Estadios madurativos linfocitos (reproducido de Pui CH, Nat Rev Drug Discov.⁴⁰)



Introducción

De esta forma, siguiendo la clasificación inmunobiológica según el grupo EGIL (European Group of Immunological Classification of Leukemias) podemos establecer el linaje de la leucemia y el grado madurativo de los blastos a través del estudio inmunofenotípico de antígenos de membrana e intracelulares mediante CF ⁴¹. Tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Este grupo estableció criterios inmunológicos uniformes para la determinación del linaje, y así poder distinguir las leucemias agudas bifenotípicas de las LLA de precursor de células B o T y de las LMA. Además, establecieron las características inmunológicas de las distintas etapas madurativas del linaje de células B y T para definir los subtipos de linaje de acuerdo con dichas etapas ⁴². Para establecer el linaje celular y distinguir las leucemias agudas bifenotípicas también se puede emplear la clasificación de la WHO 2016 ⁴³.

Tabla 2: Clasificación inmunológica LLA (reproducido de protocolo SEHOP PETHEMA 2013).

Clasificación inmunológica de la LAL según grupo EGIL
LAL de línea B: CD22+ y/ó CD79a+ y/ó CD19+
Pro-B (B-I): TdT+, CD10-, Igcitoplasma-, Igmembrana-, CD38+.
Común (B-II): TdT+, CD10+, Igcitoplasma-, Igmembrana-, CD38+
Pre-B (B-III): TdT+, CD10+/-, Igcitoplasma +, Igmembrana-, CD38+/-
B madura (B-IV): CD20+, TdT-, CD10-, Igcitoplasma-, cadenas ligeras de superficie o citoplasmáticas +, CD38-
LAL de línea T: CD3 de citoplasma +
Pro-T (T-I): CD7+, CD2-, CD5-, CD8-, CD1a-
Pre-T (T-II): CD2+ y/o CD5+ y/o CD8+, CD1a-, CD71+
T cortical: CD1a+, CD3 de superficie + o -, CD71-
T madura: CD3 de superficie+, CD1a-, CD2+, CD5+, CD4/8+

Tabla 3: Criterios de linaje celular (reproducido de Arber DA, WHO classification, Blood ⁴³).

Lineage assignment criteria
Myeloid lineage
MPO* (flow cytometry, immunohistochemistry, or cytochemistry)
or
Monocytic differentiation (at least 2 of the following: nonspecific esterase cytochemistry, CD11c, CD14, CD64, lysozyme)
T-lineage
Strong† cytoplasmic CD3 (with antibodies to CD3 ε chain)
or
Surface CD3
B-lineage
Strong† CD19 with at least 1 of the following strongly expressed: CD79a, cytoplasmic CD22, or CD10
or
Weak CD19 with at least 2 of the following strongly expressed: CD79a, cytoplasmic CD22, or CD10

3) Clasificación de la WHO ⁴³:

Identifica diferentes subgrupos de LLA según criterios clínicos, pronósticos, de inmunofenotipo y genéticos. Gracias al desarrollo de las técnicas de biología molecular podemos identificar hasta el 80% de las anomalías citogenéticas en las células leucémicas ⁴⁴, que pueden ser numéricas (hiperdiploidía o hipodiploidía), o estructurales (por ejemplo, reordenamientos genéticos).

Tabla 4. Clasificación WHO 2016 (reproducido de Arber DA, Blood ⁴³).

Acute leukemias of ambiguous lineage
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
MPAL, B/myeloid, NOS
MPAL, T/myeloid, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) <i>IL3-IGH</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>iAMP21</i>
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

1.4 DIAGNÓSTICO

a) CLÍNICA ^{5,45}

La mayoría de síntomas y signos al diagnóstico son secundarios a la infiltración de los blastos en la médula ósea (MO), que impiden la hematopoyesis normal, y en otros órganos (afectación extramedular). La duración de la sintomatología puede variar entre días y meses, aunque lo más habitual es que hayan transcurrido días o pocas semanas desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico ⁴⁶.

La infiltración en MO puede generar una insuficiencia medular ocasionando palidez o astenia por la anemia y/o hemorragia (petequias, hematomas, epistaxis...) por la trombocitopenia. Otro hallazgo frecuente es la fiebre, ocurriendo en más de la mitad de los casos, y aunque puede ser de origen infeccioso (más probable si hay neutropenia por

Introducción

infiltración medular), generalmente se debe a la liberación de moléculas pirógenas por los blastos, y suele resolverse a las pocas horas tras el inicio del tratamiento de la leucemia. También es relativamente frecuente que aparezca un síndrome constitucional con astenia y anorexia, siendo menos frecuente la pérdida de peso.

Hasta un 25% de los pacientes pueden presentar dolores óseos o articulares, consecuencia también de la infiltración en MO, pudiendo ser migratorio o localizado en una extremidad, y depende del número de huesos afectados. En los niños más pequeños, este dolor puede expresarse exclusivamente como cojera, rechazo de la deambulación y/o impotencia funcional. Esta sintomatología podría confundir el diagnóstico con enfermedades de tipo reumatológicas.

En la exploración física es frecuente encontrar palidez secundaria a la anemia, púrpura petequiral por trombocitopenia, adenopatías y hepatoesplenomegalia por infiltración extramedular. En hasta 1/3 de los pacientes la hepatoesplenomegalia puede ser masiva y ocasionar molestias abdominales, distensión o estreñimiento. Es importante explorar los testículos tanto inicialmente como durante el seguimiento, ya que la infiltración leucémica suele ocasionar un aumento del tamaño testicular unilateral e indoloro ⁴⁵.

La presencia de masa mediastínica, más frecuente en las LLA-T, puede ocasionar ortopnea, tos e incluso llegar a constituir una emergencia médica si ocasiona la compresión de la vía aérea, requiriendo tratamiento urgente. En este último contexto, los estudios diagnósticos previos al inicio de tratamiento deben realizarse de forma inmediata, intentando evitar una anestesia general y el decúbito supino, al poder agravar el compromiso de la vía aérea. También puede aparecer infiltración renal, habitualmente detectada por ecografía al diagnóstico en forma de nefromegalia unilateral o bilateral.

Pueden presentarse otras manifestaciones clínicas por infiltración extramedular como: nódulos subcutáneos indoloros, infiltración gingival, priapismo o síndrome de compresión medular por masas epidurales. La presencia de cloromas o tumoraciones formadas por conglomerados de blastos, son más típicas de las LMA, principalmente mielomonocítica y monocítica, siendo característica la localización orbitaria. En el caso de la LLA del lactante también es frecuente la afectación cutánea, particularmente con la aparición de nódulos subcutáneos o máculas papulosas azuladas ⁴⁷.

La infiltración del sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico es poco frecuente, presentándola alrededor del 3% de los pacientes con LLA. Esta infiltración es más frecuente en las LLA-T, en los pacientes menores de 2 años y en las leucemias con reordenamiento BCR-ABL. No suele producir sintomatología, y en caso de aparecer puede manifestarse con clínica de hipertensión endocraneal (cefalea, náuseas, vómitos) o con afectación de pares

craneales ⁴⁵. Aún más raramente, pueden evidenciarse blastos infiltrando otras localizaciones: infiltración ocular (en forma de hemorragia o infiltración leucocitaria en la retina o nervio óptico), sistema gastrointestinal, pulmón, etc... La presentación con hemorragia asociada a coagulopatía, a diferencia de lo que ocurre en la LMA (característica la presencia de coagulación intravascular diseminada en la LMA promielocítica), es infrecuente, siendo raro objetivar hemorragias en el SNC en pacientes con LLA. La leucostasis (acumulación de blastos en la microcirculación, ocluyendo de forma parcial o total la luz vascular) es más común en LMA y en lactantes con LLA e hiperleucocitosis severas, manifestándose típicamente en pulmón (disnea) y SNC (confusión, focalidad neurológica).

Conviene enfatizar que la presentación clínica de la LLA-T tiene peculiaridades, al presentarse frecuentemente con mayor carga tumoral, expresándose con un mayor recuento leucocitario, elevación de lactato deshidrogenasa (LDH), presencia de masa mediastínica y/o mayor hepatoesplenomegalia. También tienen mayor incidencia de afectación de SNC ⁴⁸.

b) PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ^{5,45}

En el hemograma es habitual objetivar la presencia de leucocitosis a expensas de linfocitosis, anemia (80 % de los casos), trombopenia (75% de los casos) y neutropenia (50% de los casos). Aunque, en aproximadamente un 10% de los casos puede ser normal o con mínimas alteraciones. En la bioquímica sanguínea es común hallar un aumento de LDH, secundario al aumento de recambio celular por lisis de los blastos, hematopoyesis inefectiva o infiltración hepática por blastos. Esta rápida liberación de contenido celular a la sangre puede producir alteraciones metabólicas como hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, que definen el síndrome de lisis tumoral (SLT) bioquímico. También, es habitual un aumento de las enzimas hepáticas cuando hay infiltración hepática por blastos. También pueden aparecer alteraciones en la coagulación, aunque es más frecuente en la LMA.

Para confirmar el diagnóstico, es preciso realizar el estudio morfológico, citogenético y molecular de la MO. El diagnóstico de la LLA consiste en la observación morfológica de \geq 25% de blastos de línea linfoide en MO. Por ello ante una sospecha clínica y analítica siempre debe realizarse un aspirado de médula ósea (AMO). En casos excepcionales, en los que es necesario iniciar inmediatamente el tratamiento por inestabilidad clínica del paciente, podría hacerse el diagnóstico mediante una muestra de sangre periférica (SP), si hay una cantidad suficiente de blastos en SP que permitan su visualización mediante estudio citomorfológico. En otras ocasiones, en las que el AMO pueda ser de gran dificultad por el empaquetamiento de los blastos, se recomienda realizar una biopsia de MO para confirmar el diagnóstico.

Además del estudio citomorfológico mediante microscopía óptica, se realizan otras técnicas para obtener una mejor caracterización biológica de las células leucémicas: CF, citogenética convencional (cariotipo), hibridación fluorescente in situ (FISH; Fluorescent in Situ Hybridization), PCR (Polymerase Chain Reaction) o NGS (Next Generation Sequencing). Estas técnicas serán explicadas detalladamente más adelante. Antes de la implementación de estas técnicas, el estudio morfológico de los blastos era la única técnica para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Actualmente, sigue empleándose para valorar la respuesta al tratamiento, aunque es una técnica mucho menos sensible que las que permiten el estudio de la ERM (CF, estudio molecular...) y, por tanto, es menos útil para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y estadificar a los pacientes según riesgo de recaída.

Por otro lado, debe analizarse siempre el líquido cefalorraquídeo (LCR) al diagnóstico para descartar una posible infiltración leucémica. Resulta de gran importancia que, antes de realizar la punción lumbar, el paciente presente un adecuado recuento plaquetario, y que sea realizada por un médico con experiencia en realizar este procedimiento. Todo ello con la finalidad de evitar una posible punción lumbar traumática, pues en este caso los blastos de SP podrían atravesar la barrera hematoencefálica, lo cual se asocia a una peor supervivencia. Por ello, en caso de que haya una punción lumbar traumática al diagnóstico, habitualmente se intensifica el tratamiento de quimioterapia intratecal. Hay que realizar estudio bioquímico del LCR (proteínas y glucosa) y recuento de células en cámara, así como una evaluación citomorfológica tras centrifugación de la muestra, la cual debe realizarse siempre, aunque el recuento de células en cámara sea negativo. La infiltración del SNC se define según criterios clínicos, pruebas radiológicas y/o recuento celular en LCR (protocolo SEHOP-PETHEMA 2013) ⁴⁹:

- SNC-1: ausencia de blastos en el LCR.
- SNC-2: blastos en el LCR con menos de 5 leucocitos/ μ l y/o punción lumbar traumática (>10 eritrocitos/ μ l) o hemorrágica.
- SNC-3: blastos en el LCR con 5 o más leucocitos/ μ l y/o afectación de pares craneales y/o masa tumoral en cerebro o meninges detectada por imagen.

Aunque en la actualidad se emplean criterios citomorfológicos para definir si existe infiltración por blastos en el SNC, la CF es más sensible para detectar la infiltración leucémica en el LCR, pudiendo mejorar la detección de pacientes con alto riesgo de recaída y así clasificar más adecuadamente a los pacientes, facilitando una mejor elección de tratamiento dirigido al SNC ⁵⁰. En caso de que el paciente asocie sintomatología neurológica, es recomendable la realización de una resonancia magnética cerebral para descartar infiltración del SNC o complicaciones.

Finalmente, es recomendable completar el estudio con: radiografía de tórax para comprobar si existe masa mediastínica, ecografía abdominal (puede ayudarnos a definir adecuadamente la presencia de visceromegalias, adenopatías o infiltración renal), estudio cardiológico con ecocardiografía (estos pacientes recibirán fármacos cardiotóxicos como antraciclínicos), pruebas serológicas y recuento de inmunoglobulinas séricas.

c) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ⁴⁵

Hay muchas patologías con las que realizar diagnóstico diferencial, siendo las principales:

- Mononucleosis infecciosa: síndrome provocado habitualmente por el *virus de Epstein-Barr (VEB)* y se caracteriza por un cuadro clínico de fiebre, adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, alteración del estado general y anemia. Suele acompañarse de hipertransaminasemia y elevación de LDH. Por citomorfología en el frotis de SP suelen observarse linfocitos atípicos con un mayor citoplasma, pero con un núcleo normal, diferenciable del aspecto de los blastos para un hematólogo experto. Hay otras infecciones que pueden desencadenar este síndrome: *Citomegalovirus (CMV)*, *Toxoplasma gondii*, *Herpesvirus humano 6 (VHH-6)* ...

- Leishmaniasis visceral: frecuente en la Cuenca Mediterránea, ocasionando clínica de fiebre prolongada con afectación del estado general, asociado a hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Por ello, es difícil de distinguir de un debut de leucosis, siendo fundamental realizar un AMO, donde se objetivarían los parásitos y la ausencia de células leucémicas.

- Linfohistiocitosis hemofagocítica: puede ser indistinguible de una LLA, con sintomatología similar con fiebre, afectación del estado general, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipertransaminasemia y elevación de LDH. Suele diferenciarse analíticamente en que asocia un gran aumento de los valores de ferritina y triglicéridos, y un descenso del fibrinógeno. Aunque sea infrecuente, la linfohistiocitosis hemofagocítica puede ser desencadenada por la propia leucemia.

- Artritis idiopática juvenil (AIJ): el cuadro clínico suele ir acompañado de fiebre, dolores osteoarticulares y elevación de los reactantes de fase aguda. Aunque es más infrecuente que asocie plaquetopenia y el dolor osteoarticular no suele despertar por las noches.

- Aplasia medular: la clínica puede ser similar al presentar pancitopenia, como en la insuficiencia medular secundaria a la infiltración leucémica, pero no hay adenopatías, visceromegalias ni dolores óseos.

- Púrpura trombocitopénica inmune: los pacientes presentan trombopenia aislada con un aumento de volumen plaquetario elevado sin alteración de las otras series.

- Otros tumores: como el neuroblastoma que puede manifestarse con fiebre y dolores óseos, y las células tumorales pueden diseminarse a la MO e incluso asemejarse morfológicamente a los blastos, aunque suelen infiltrar formando nidos celulares; el linfoma por la asociación de fiebre, adenopatías, visceromegalias, masa mediastínica y elevación de LDH; sarcomas óseos por la presencia de dolores óseos y elevación de LDH.

d) DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO

Se disponen de diversas técnicas diagnósticas para caracterizar biológicamente las células leucémicas y para el seguimiento de la ERM, en función de las anomalías moleculares, cromosómicas, reordenamientos genéticos o características inmunológicas. Las siguientes técnicas son las más utilizadas ⁵¹:

1. Citometría de flujo (CF):

Se basa en la detección y cuantificación de fluorescencia. Se combinan anticuerpos monoclonales, que reconocen antígenos de membrana e intracelulares de distintos subtipos celulares, con fluorocromos o fluoróforos. De tal manera que, la presencia de las distintas células se determina según la detección de fluorescencia asociada a anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de dichas células.

Los anticuerpos monoclonales empleados son los mismos que se utilizan para detectar las células en distinto grado madurativo de la hematopoyesis normal. Pero las células leucémicas tienen características inmunofenotípicas especiales: pueden presentar antígenos que no tienen los progenitores sanos de similar grado madurativo (asincronía madurativa), o antígenos de otro linaje celular (expresión aberrante de un antígeno), e incluso podrían expresar antígenos que no aparecen en los progenitores sanos (más infrecuente). También puede darse que, aunque presentando el mismo antígeno según el grado madurativo del progenitor sano, el nivel de expresión antigénica sea mayor o menor en los blastos ⁵².

Al diagnóstico, la CF nos sirve para establecer el linaje de la leucemia y el grado madurativo de los blastos a través del estudio inmunofenotípico de antígenos de membrana

e intracelulares. Además, permite calcular el “índice de ADN”, pudiendo estimar así la cantidad cromosómica o ploidía celular. Según el valor de este índice diferenciamos ⁵³:

- Euploidía: índice de ADN =1.
- Baja hiperdiploidía= 1-1.1.
- Alta hiperdiploidía: índice de ADN= 1.1-1.44.
- Casi tetraploidía: índice de ADN >1.44.
- Hipodiploidía: índice de ADN <0.8.

También facilita el seguimiento de la ERM a través del estudio del fenotipo aberrante de las células leucémicas. Las ventajas del seguimiento de la ERM mediante CF son: más del 90% de los inmunofenotipos de las LLA son identificables con esta técnica, de menor complejidad que técnicas moleculares, relativamente económica y fácilmente aplicable en la práctica clínica por su rapidez y fácil metodología. Las desventajas son: depende del personal que analiza los resultados y hay que tener grandes conocimientos y experiencia; durante el tratamiento, especialmente si se emplea inmunoterapia, el inmunofenotipo de las células leucémicas puede cambiar; y coincidiendo con la regeneración celular hematológica tras tratamientos intensivos pueden aparecer células inmaduras con fenotipos similares a los clones leucémicos, lo cual puede disminuir la sensibilidad del estudio.

La CF multiparamétrica de 6-8 colores permite identificar la ERM con una sensibilidad de aproximadamente una célula leucémica por 10^4 células nucleadas. Aunque en los últimos años se ha desarrollado la CF de nueva generación (≥ 8 colores) que puede lograr aumentar la especificidad y sensibilidad (aproximadamente una célula leucémica por 10^5 células nucleadas) y, por lo tanto, pueden mejorar la utilidad de CF en el seguimiento de la ERM, aunque es preciso que se procesen una mayor cantidad de células para alcanzar una sensibilidad adecuada ⁵⁴. Para conseguir una adecuada sensibilidad es necesaria la estandarización de la técnica y con este propósito se fundó EUROFLOW, que se trata de un consorcio científico cuya finalidad es estandarizar el inmunofenotipo por CF para mejorar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, recomendando pautas para procesar la muestra, paneles de anticuerpos a emplear y sistema informático para el análisis.

2. Citogenética e hibridación fluorescente in situ (FISH):

La citogenética convencional (estudio de los cromosomas mediante bandas G) se utiliza para el análisis del cariotipo de las células tumorales, pudiendo identificar anomalías numéricas (pérdida o ganancia de cromosomas) o estructurales (translocaciones, deleciones) en las células leucémicas. Es importante que la muestra llegue lo antes posible al laboratorio de citogenética para no perder viabilidad celular.

Para solventar las limitaciones de la citogenética convencional se suele complementar el estudio convencional con la técnica FISH. Es una prueba citogenética de marcaje de cromosomas, mediante la cual los cromosomas son hibridados con sondas que emiten fluorescencia y permiten su visualización, distinción y estudio de las anomalías que puedan presentar. Permite identificar anomalías crípticas o submicroscópicas (no detectables con citogenética convencional), cromosomas marcadores y refinar las anomalías presentes en los cariotipos complejos. Por ejemplo, la t(12;21) no se detecta mediante citogenética convencional, pero sí mediante FISH.

3. Biología molecular:

I. PCR cuantitativa o cualitativa:

Para el estudio molecular generalmente se emplean técnicas enzimáticas de amplificación del ADN, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) cuantitativa o cualitativa de genes que interesan conocer. Pueden emplearse para identificar ⁵⁵:

a) Reordenamientos clonales de los genes que codifican la síntesis de inmunoglobulinas (Igs) o del receptor de células T (TCR): nos permite detectar la clonalidad de la célula leucémica al identificar su secuencia de Igs/TCR. El reordenamiento del gen de inmunoglobulina ocurre a través de la recombinación de los segmentos de genes V (variabilidad), D (diversidad) y J (unión). Esto ocurre en condiciones normales en linfocitos al principio del proceso de maduración y diferenciación. En las células leucémicas la parada en la diferenciación suele ocurrir después de dicha recombinación, pudiendo identificarse la secuencia de Igs en los blastos al diagnóstico y posteriormente podemos realizar el seguimiento de dichas células, es decir, de la ERM mediante una PCR específica y cuantitativa. También podemos detectar reordenamientos similares en el TCR, particularmente en pacientes con LLA-T. Son estudios complejos técnicamente y lentos, pero la sensibilidad para el seguimiento de la ERM es mayor que mediante CF ⁵⁶. Además, es importante tener en cuenta que pueden existir distintos subclones leucémicos con diferentes reordenamientos, o durante la evolución de la enfermedad pueden producirse cambios clonales con distintos reordenamientos, dando lugar a falsos negativos. Se han realizado muchos esfuerzos para garantizar la estandarización de la evaluación de ERM mediante PCR, lo que ha llevado a una mejor reproducibilidad de los resultados de ERM en comparación con la CF ⁵⁷. Esta técnica se puede realizar en más del 95% de los casos de LLA.

b) Genes de fusión por translocaciones cromosómicas: se realiza retrotranscripción (RT) del ARN de la muestra del paciente con LLA, seguida de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), permitiendo identificar los transcritos producidos por los genes híbridos

de fusión conocidos en las LLA, como BCR-ABL1, MLL-AF4, TCF3-PBX1.... Estos reordenamientos tienen valor pronóstico y además en caso de presentarse nos permite realizar el seguimiento mediante RT-PCR cuantitativa de la ERM, con una sensibilidad de 10^4 a 10^6 , y siendo una técnica más sencilla y rápida que la PCR cuantitativa del gen de las Igs/TCR. La principal limitación de esta prueba es que solo puede ser empleada cuando las células leucémicas presentan genes de fusión (en torno al 30-40% de los casos) ⁵⁴.

II. Next-generation Sequencing (NGS) ⁵¹:

Las técnicas de secuenciación masiva nos permiten identificar múltiples alteraciones citogenéticas que pueden ser pronósticas (deleciones, mutaciones puntuales, aneuploidías, translocaciones), detectar subclones leucémicos (pueden ser causantes de recaídas o refractariedad al tratamiento) y aumenta la sensibilidad del seguimiento de la ERM ⁵⁸.

Es más rápida que la técnica de PCR cuantitativa del gen de la Igs o TCR, pudiendo alcanzar una sensibilidad mayor (puede detectar hasta una célula leucémica por 10^6 células nucleadas, cuando la cantidad de ADN analizado sea suficiente). Otra ventaja es que nos permite identificar subclones malignos que pueden estar presentes en el momento del diagnóstico, y que no son detectados mediante citometría de flujo ni por PCR. La importancia de poder detectar estos subclones, es porque éstos pueden ocasionar parte de las recaídas ^{59,60}. Sin embargo, a pesar de estas ventajas potenciales de la utilización de NGS para la detección de la ERM, aún queda mucho trabajo para estandarizar sus metodologías (el grupo de trabajo EuroClonality-NGS está dedicándose a ello) y requiere de un análisis bioinformático complejo, siendo una herramienta prometedora, pero de momento más empleada en investigación, sin utilizarse de forma generalizada a nivel asistencial ^{61,62}.

1.5 IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN DE LA ERM

La remisión citológica se consigue aproximadamente en el 95% de los pacientes al finalizar la inducción. Pero si no se intensifica el tratamiento, una proporción considerable de estos pacientes recaerá posteriormente. Ello se debe a que algunas células leucémicas persisten en cantidades pequeñas en la MO, al haber sido resistentes a la quimioterapia de inducción, sin ser objetivables mediante estudio citológico. Estas células son las que se engloban en el concepto de ERM.

El seguimiento de la ERM (presencia de enfermedad por debajo del umbral de detección mediante citomorfología) es fundamental, siendo el factor pronóstico más importante. En las primeras décadas del tratamiento de la LLA, la estratificación del riesgo de los pacientes estuvo determinada por la edad, el recuento leucocitario en el momento del

diagnóstico, citogenética y otros factores relacionados con la enfermedad. Pero, en la actualidad, el seguimiento de la ERM es más importante, siendo menos relevantes los otros factores pronósticos. El riesgo de recaída se correlaciona con los niveles detectados de ERM, siendo su determinación al final del primer mes de tratamiento de inducción y al final del tratamiento de consolidación (en torno a la semana 10-14) las evaluaciones más importantes para la mayoría de grupos cooperativos ⁶³⁻⁶⁶. Para su seguimiento, como se ha comentado anteriormente, se emplean diferentes técnicas, con sus propias ventajas y desventajas: FISH, CF, PCR o NGS.

Debido a que la medición de ERM es, por definición, una evaluación basada en la respuesta al tratamiento, nos sirve como una medida in vivo de quimiosensibilidad y biología de la enfermedad que no puede ser predicha solo por las características previas al inicio del tratamiento ⁵¹. Su negativización precoz se asocia a un pronóstico excelente, mientras que si es más tardía se asocia a un riesgo más elevado de recaída. De tal manera que la medición de la ERM nos permite clasificar a los pacientes según el riesgo de recaída, teniendo implicaciones terapéuticas: se intensifica el tratamiento en pacientes en los que persiste la ERM positiva y empleamos tratamientos menos intensos, para así disminuir las posibles toxicidades de los mismos, en pacientes con ERM indetectable ⁶⁷. También su detección puede servirnos para detectar precozmente una recaída y en los pacientes tributarios a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), en caso de persistir positiva previamente a la infusión de progenitores, se ha relacionado claramente con peores resultados ⁶⁸.

Generalmente los pacientes cuya LLA presenta alteraciones citogenéticas de buen pronóstico asocian una eliminación más rápida de la enfermedad, mientras que los pacientes con genética de mal pronóstico y LLA-T la eliminación es más lenta. Hay grupos cooperativos que ya integran conjuntamente las alteraciones citogenéticas y la ERM a la hora de intensificar o no del tratamiento, en determinados momentos clave de la evaluación de la enfermedad, pues la importancia de unos niveles determinados de ERM puede ser variable en función de la biología de la enfermedad, pudiendo permitirnos estratificar de manera más refinada a los pacientes ⁶⁹.

Los métodos más utilizados para el estudio de la ERM son la CF multiparamétrica que nos permite identificar los fenotipos aberrantes asociados a leucemia y el estudio de reordenamientos de los genes que codifican la síntesis de inmunoglobulinas o los receptores de las células T por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Ambos métodos pueden aplicarse en > 90% de pacientes con LLA. Las translocaciones cromosómicas se identifican mediante PCR en una pequeña parte de los pacientes, por lo que para el seguimiento de ERM no se puede realizar en la mayoría. En muchos países de Europa se

han comenzado a implantar técnicas moleculares (PCR) para el seguimiento de la ERM en sus protocolos de tratamiento, pero en España el seguimiento estándar de la ERM es mediante CF (protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).

Tabla 5: PRUEBAS DE DETECCIÓN ERM (adaptado de Brüggemann M, Blood Adv. 2017⁶⁸).

Prueba	Sensibilidad	Utilidad (%pacientes)	Ventajas	Desventajas
FISH	10 ¹ a 10 ³	≈30%	Cuantitativo	Poca sensibilidad
Citometría flujo	. 4-8 colores: 10 ³ a 10 ⁴ . ≥8 colores: 10 ⁴ a 10 ⁵	≈95%	. Rápida . Accesible y relativamente económica	. Variabilidad interobservador: difícil estandarizar
RT-PCR cuantitativa genes fusión	10 ⁴ a 10 ⁶	<50%	. Rápida . Sensible . Específica	. Difícil estandarizar . No aplicable mayoría casos . Riesgo contaminación
PCR cuantitativa IG/TCR	10 ⁴ a 10 ⁵	≈90%	. Sensible . Específica . Bien estandarizada	. Laboriosa . Riesgo contaminación
NGS	10 ⁵ a 10 ⁶	>95%	. Muy sensible . Identificación subclones y evolución clonal	. Compleja y laboriosa . Cara . Falta estandarizar

1.6 ALTERACIONES CITOGENÉTICAS

El estudio biológico de las alteraciones genéticas en las células leucémicas es de gran importancia para definir la enfermedad, entender los mecanismos de leucemogénesis, estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo con distinta intensidad de tratamiento, realizar el seguimiento de la ERM y emplear tratamientos dirigidos contra dianas moleculares concretas en algún subtipo de LLA (por ejemplo, LLA-B con gen de fusión BCR-ABL).

Introducción

Gracias a los avances tecnológicos, cada vez podemos realizar un estudio biológico más completo de la enfermedad, pudiendo detectar alteraciones en las células leucémicas aproximadamente en el 80% de los pacientes con LLA ⁴⁴. Muchas de estas alteraciones asocian un valor pronóstico, principalmente en LLA-B. Con la introducción de la secuenciación genómica de las células leucémicas, la enfermedad se caracterizará mejor, siendo posible que se definan nuevos factores pronósticos y alteraciones genéticas con potenciales terapias dirigidas molecularmente ⁷⁰.

La LLA se caracteriza por la adquisición secuencial de aberraciones genéticas que impulsan el inicio y mantenimiento del clon leucémico. Los eventos primarios son responsables del inicio de un clon preleucémico que, tras la adquisición de eventos secundarios adicionales, da lugar a la leucemia. El tiempo de latencia entre el evento primario y la adquisición de eventos secundarios que inducen la leucemia puede ser de años.

Las alteraciones primarias se encuentran en todas las células leucémicas y suelen ser traslocaciones que originan genes de fusión quiméricos o alteraciones en el número de cromosomas (ganancia o pérdida de múltiples cromosomas). Generalmente, afectan a genes relacionados con la hematopoyesis, determinan pronóstico de la enfermedad y se mantienen en la clona leucémica de la recaída ^{10,11}. Por otro lado, las alteraciones secundarias están presentes habitualmente solo en un subconjunto de células leucémicas y dan lugar a una arquitectura subclonal de ramificación compleja ⁷¹. Suelen ser alteraciones en el número de copias de genes (amplificaciones o deleciones intragénicas) y mutaciones puntuales, pudiendo desaparecer o añadirse en la recidiva. Pueden aparecer con cualquier alteración primaria, aunque existe una fuerte correlación entre las anomalías cromosómicas primarias y el espectro de anomalías secundarias asociadas (tabla 6). Afectan a genes relacionados con la diferenciación linfoide, ciclo celular, proliferación y supervivencia celular, factores de transcripción, etc.

Tabla 6. Alteraciones citogenéticas en LLA-B (reproducido de Moorman AV., *Haematologica* 2016 ¹⁰).

Alteraciones cromosómicas primarias	Alteraciones cromosómicas secundarias			
	Diferenciación linfoide	Regulación ciclo celular	Proliferación-supervivencia celular	Cofactores transcripción
t(12;21)/ETV6-RUNX1	PAX5			ETV6, BTG1, TBLXR1
Alta hiperdiploidía			KRAS, NRAS	CREBBP
t(1;19)/TCF3-PBX1	TCF3, PAX5	CDKN2A		
Traslocación IGH	IKZF1	CDKN2A/B		
LLA B-other	PAX5, IKZF1	CDKN2A/B	KRAS, NRAS, CRLF2, JAK2	
t(9;22)/BCR-ABL1	PAX5, IKZF1			
Reordenamiento MLL		CDKN2A/B	KRAS, NRAS, FLT3	
iAMP21		RB1	RAS, FLT3, CRLF2	
Cariotipo complejo		TP53		
Casi haploidía		CDKN2A/B	KRAS, NRAS, NF1	
Baja hiperdiploidía	IKZF2	TP53, RB1		

a) Alteraciones citogenéticas en LLA-B

Las **alteraciones genéticas primarias** más frecuentes en la LLA-B son ⁷⁰:

- Hiperdiploidía alta:

Caracterizada por la ganancia de múltiples cromosomas en las células leucémicas (51-67 cromosomas). Ocurre en aproximadamente el 25%-30% de los pacientes con LLA-B pediátrica, siendo la alteración genética más frecuente. Es más común en los niños de menor edad. Se asocia a buen pronóstico, con respuesta favorable a la quimioterapia y supervivencias mayores al 90% con los tratamientos actuales ⁷². De especial buen pronóstico son las trisomías del 4, 10, 17 y 18 o los casos con mayor ganancia de número de cromosomas (entre 58 y 66 cromosomas) ⁷³. Los pacientes con alta hiperdiploidía que tienen una rápida respuesta a la quimioterapia de inducción conforman un subgrupo de bajo riesgo,

pudiendo reducirse la intensidad del tratamiento para minimizar las toxicidades asociadas a la terapia, sin disminuir las tasas de curación ⁷⁴.

Las células leucémicas hiperdiploides tienen mayor predisposición a la apoptosis, pues acumulan mayor concentración de metabolitos activos de determinados fármacos empleados, aumentando su sensibilidad a los mismos. De esta manera, responden mejor al tratamiento con antimetabolitos, presentando mayor sensibilidad al tratamiento con metotrexato (MTX) y asparraginasa (ASP). Ocasionalmente pueden asociarse a otras alteraciones genéticas secundarias, como la sobreexpresión y las mutaciones puntuales en el gen FLT3, siendo más controvertido su pronóstico ⁷⁵. Raramente puede asociarse a otras alteraciones genéticas primarias características de la LLA, en este caso condicionaría el pronóstico las otras alteraciones primarias.

- Hipodiploidía (< 46 cromosomas):

La hipodiploidía se define por la presencia de menos de 46 cromosomas en las células leucémicas ⁷⁶. Son infrecuentes, representando aproximadamente el 5% de la LLA pediátrica. Los pacientes con un recuento de cromosomas inferior a 44 en sus células leucémicas son considerados de alto riesgo, al asociar peor supervivencia, siendo frecuente que sean tributarios de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) ⁷⁷.

En más del 90% de los casos pediátricos de LLA con hipodiploidía aparecen mutaciones en el gen TP53 en los blastos, estando también presentes en línea germinal (síndrome de Li-Fraumeni) en aproximadamente la mitad de estos pacientes. Podría ser útil emplear inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) o inhibidores de MEK en los pacientes con LLA hipodiploide ⁷⁶.

- ETV6-RUNX1 / t(12:21):

Es la translocación más común, presentándose en el 20-25% de pacientes pediátricos con LLA-B. Se produce la fusión del gen ETV6, localizado en el cromosoma 12, con el gen RUNX1, localizado en el cromosoma 21. Como consecuencia se origina un gen que sintetiza la proteína de fusión ETV6-RUNX1. Generalmente es una traslocación críptica, detectándose mediante PCR o FISH.

Los pacientes con esta alteración asocian un pronóstico favorable, con supervivencias superiores al 90%, empleando la mayoría de grupos cooperativos tratamientos menos intensivos. La presencia exclusiva de ETV6-RUNX1 suele ser insuficiente para ocasionar una leucemia manifiesta, por lo que habitualmente se acompaña de otras alteraciones genéticas secundarias cooperantes, como la pérdida del alelo ETV6 normal ⁷⁸. Estas alteraciones

genéticas añadidas parecen no impactar negativamente en el pronóstico, aunque es controvertido ⁷⁹.

- Translocación t(1;19) / E2A-PBX1:

Presente en aproximadamente el 3% de las LLA pediátricas. Históricamente considerada de mal pronóstico. En la actualidad, los pacientes con esta alteración no se incluyen en el grupo de bajo riesgo y, por tanto, reciben un tratamiento más intensivo, alcanzando supervivencias por encima del 80% ⁸⁰. Puede coexistir con la presencia de hiperdiploidía alta o más infrecuentemente con la t(9;22).

- Translocación t(17;19) / TCF3-HLF:

Es muy infrecuente (< 0.5%), confiere un pronóstico muy desfavorable y es característico que los pacientes presenten CID e hipercalcemia ⁸¹.

- Reordenamientos del gen MLL (KMT2A):

El gen MLL puede reordenarse con más de 75 genes y presentarse en LLA, LMA o leucemia de fenotipo mixto ambiguo, por ello se dice que se trata de un gen promiscuo. Inmunofenotípicamente suelen ser LLA Pro-B (CD79a+, CD19+, CD10-, CD24-) y coexpresar antígenos mieloides (CD15 y CD65).

La t(4;11) es la más frecuente. Su incidencia en la LLA pediátrica difiere notablemente con la edad, estando presente en aproximadamente el 75% de los lactantes menores de 1 año con leucemia, siendo baja en los niños mayores de 1 año (en torno al 5%) e incrementándose con la edad ⁸². La tasa de concordancia casi universal de la LLA reordenada por KMT2A en lactantes gemelos monocigóticos sugiere el origen prenatal de la leucemogénesis en este subtipo de LLA ⁸³. De hecho, se trata de un oncogen muy potente que no precisa muchas anomalías genéticas secundarias para desencadenar una leucemia, y por ello, es frecuente que se manifieste a las pocas semanas de vida. Los lactantes menores de un año con LLA y reordenamiento del gen MLL asocian un pronóstico muy desfavorable, principalmente cuando tienen menos de 3 meses y un recuento leucocitario $\geq 300.000/\text{microlitro}$ ⁸⁴. Generalmente presentan altas tasas de afectación del SNC e hiperleucocitosis. Suelen sobreexpresar FLT3 por lo que los inhibidores de FLT3 (p. ej., lestaurtinib, quizartinib) podrían constituir una opción terapéutica para estos pacientes.

- Traslocación t(9;22) / BCR-ABL1 (LLA Philadelphia+, LLA-Ph+):

Ocurre aproximadamente en el 3% de los pacientes con LLA-B pediátrica. Consiste en la unión del brazo largo del cromosoma 9 y el brazo largo del cromosoma 22, generando el oncogén BCR-ABL1, que codifica una proteína quimérica con actividad tirosín-quinasa incrementada. En función del punto de rotura la traslocación puede dar lugar a 3 transcritos

distintos: p190 (la proteína más frecuente en la LLA-Ph+), p210 y p230. Los pacientes con esta alteración tienen una mediana de edad y cifras de leucocitos superiores al diagnóstico, mayor incidencia de infiltración del SNC y de resistencia al tratamiento. Conforman un grupo con características clínicas y biológicas propias, siendo reconocida como una entidad propia en la clasificación de la WHO ⁴³.

Se asocia a mal pronóstico, siendo hasta hace pocos años su presencia indicación de alo-TPH, aunque con el empleo de inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL, como el imatinib o dasatinib, en los pacientes que presentan buena respuesta al tratamiento puede omitirse la realización de TPH. Gracias al uso de estos inhibidores en combinación con quimioterapia ha mejorado el pronóstico en estos pacientes ^{85,86}. Aunque pueden desarrollarse resistencias a estos fármacos, al producirse mutaciones en el dominio tirosina quinasa del gen BCR-ABL1, pero no es habitual en los pacientes pediátricos ⁸⁷. La mayoría de los casos de LLA Ph+ asocian deleciones en el factor de transcripción IKZF1, lo cual está relacionado con mal pronóstico ^{88,89}.

- Amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21):

Ocurre entre un 3-5% de niños con LLA-B, siendo muy infrecuente en menores de 5 años y mayores de 20 años. Consiste en la presencia de un cromosoma 21 anómalo con múltiples copias del gen RUNX1 (localizado en el cromosoma 21), evidenciándose con estudios de FISH (≥ 5 señales del gen RUNX1). Hay grupos cooperativos que indican que la presencia de esta anomalía se asocia a mal pronóstico, considerando que los pacientes con esta alteración presentan un mayor riesgo de recaídas si no se tratan con protocolos intensivos. Dicha intensificación en el tratamiento parece mejorar la supervivencia ⁹⁰. En cambio, el grupo cooperativo BFM estima que mediante el seguimiento de la ERM se puede determinar el riesgo de recaída en este subgrupo de pacientes, dependiendo de ello la necesidad de intensificar el tratamiento ⁹¹.

- Reordenamientos con el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGH):

Los reordenamientos de la cadena pesada de las inmunoglobulinas se han descrito con muchos genes: genes de la familia CEBP, BCL2, CRLF2, ID4 o EPOR. Cuando se reordena con IL-3 suele acompañarse de eosinofilia. Aparece en el 5% de adolescentes y adultos jóvenes con LLA, confiriendo habitualmente mal pronóstico en adultos, aunque en niños y adolescentes es discutido, pudiendo no ser un factor pronóstico independiente ⁹².

- Sobreexpresión del gen CRLF2:

Ocurre en un 5-15% de los pacientes pediátricos con LLA, siendo muy prevalente en los pacientes con síndrome de Down (> 50% de estos pacientes la presentan). Puede estar causada por diferentes alteraciones genéticas: mutación puntual en el gen CRLF2 (F232C), al reordenarse con el gen P2RY8 (gen de fusión P2RY8-CRLF2) o con el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (gen de fusión CRLF2-IGH). Se ha relacionado con una alta incidencia de recaídas en niños ⁹³.

- Reordenamientos del gen DUX4 y deleciones del gen ERG:

Recientemente descritos, considerándose ambos casos como eventos primarios dentro del proceso de leucemogénesis y tienen un pronóstico favorable, aunque se asocian a la deleción de IKZF1. El reordenamiento de DUX4 puede ser con una región intragénica de ERG (lo más frecuente) o con el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (DUX4-IGH) ⁴⁴.

- BCR-ABL like:

La revisión de 2016 de la clasificación de neoplasias mieloides y leucemia aguda de la OMS reconocieron a la LLA tipo BCR-ABL like como una nueva entidad de leucemia, con importancia clínica al asociarse con un pronóstico adverso y por su potencial respuesta a los inhibidores de tirosin-quinasa ⁴³. Su prevalencia aumenta con la edad, estando presente en un 10 % de la LLA en edad infantil y en más del 20% en la LLA del adulto. Es más frecuente en varones (2:1).

Tienen un perfil de expresión génica similar a las LLA Ph+, aunque no acontece el reordenamiento BCR-ABL1, produciéndose una activación aumentada de la vía de señalización tirosin-quinasa. Las alteraciones genéticas que lo provocan son múltiples: sobreexpresión del receptor CRLF2, genes de fusión de JAK (JAK 2) y del receptor de EPO (EPOR), mutaciones de la vía JAK-STAT (JAK1, JAK3, IL7R), mutaciones de la vía de señalización de RAS y genes de fusión de la vía ABL. Estas alteraciones son difíciles de detectar mediante cariotipo convencional, pues a menudo son crípticas. Además, es frecuente que asocien frecuentemente la deleción de IKZF1 (70-80% de los casos) ⁹⁴.

Los reordenamientos de la vía ABL involucran a varios genes que codifican proteínas con función tirosin-quinasa (ABL-1, ABL-2, PDGFRB, CSF1R, LYN), suponen el 2-3% de las LLA-B y es prometedora la sensibilidad al tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa, pues la presencia de esta alteración se asocia con una pobre respuesta a la quimioterapia de inducción y mayor riesgo de recaída, aunque parece dependiente de los valores de la ERM ⁹⁵. Además, en los pacientes con reordenamientos de JAK-EPOR o alteraciones de la vía JAK-STAT o CRLF2 podrían tener utilidad emplear los inhibidores de JAK (ruxolitinib) ^{96,97}.

Introducción

- ETV6-RUNX1 like:

Ha sido descrito recientemente y los pacientes con esta alteración en las células leucémicas presentan un perfil de expresión génica similar a los casos con reordenamiento ETV6-RUNX1, aunque carecen de este gen de fusión. Se caracterizan por presentar simultáneamente lesiones en ETV6 e IKZF1, y pueden provocar las mismas alteraciones transcripcionales que las que aparecen con la presencia del gen de fusión ETV6-RUNX1. El inmunofenotipo descrito en esta alteración es CD27+/CD44 débil-negativo. En esta variante el impacto clínico de la delección de IKZF1 es incierto, precisándose más estudios para dilucidarlo ^{98,99}.

Tabla 7: Alteraciones cromosómicas más frecuentes, relacionadas con pronóstico y frecuencia (reproducido de protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 ⁴⁹).

Pronóstico	Alteración cromosómica	Especificaciones	Frecuencia (%)
BUENO	t(12;21)/ETV6-RUNX1	2/3 presentan pérdida del alelo normal del gen ETV6; 20-25% trisomía 21; 15-20% duplicación der (21)	25
	Alta hiperdiploidía (51 a 65/67 cromosomas)	Trisomías X, 4, 6, 10, 17, 18 / Tetrasomías 14 y 21; Índice DNA 1.16-1.48	30
INTERMEDIO	t(1;19)/E2A-PBX1	50% desequilibrada der(19)t(1;19)	3-5
	Reordenamiento MLL *Excluyendo t(4;11) que es de mal pronóstico	t(11;19)/MLL-ENL Otros partners: MLLT4/AF6, MLLT3/AF9, MLLT10/AF10, EPS15	9
	iAMP21	Amplificación de 21q22.11-21q22.12	3-5
	Cariotipo normal	Mínimo 20 metafases analizadas	
	Otros	Alteraciones estructurales, 45 cromosomas, no crecimiento, etc.	
MALO	Alta hipodiploidía (40-44 cromosomas)		0.1
	Baja hipodiploidía (30-39 cr.) / casi triploidía (60-78 cr.)	Monosomías cr. 3,7,15,16,17 / Disomías cr. 1, 6, 11 y 18 suelen doblar la dotación cromosómica hasta casi triploidía	3-5
	Casi haploidía (<30 cr.)	Se retienen los cr. X/Y, 10, 14, 18, 21	1
	t(4;11)/MLL-AFF1(AF4)		2-3
	t(17;19)/TCF3-HLF		1

Nota: * Falta incluir LLA Phi+ en el grupo de mal pronóstico.

Por su parte, las **alteraciones genéticas secundarias** más frecuentes en la LLA-B son:

- IKZF1 (Ikaros):

El gen IKZF1 codifica Ikaros, que forma parte de una familia de proteínas implicadas en la diferenciación linfoide. Las delecciones o mutaciones de IKZF1 ocurren en un 15% de los pacientes pediátricos y un 30% de adultos con LLA, siendo más frecuentes en los

pacientes con LLA Ph+ (> 60%). Relacionado mal pronóstico, aunque varios estudios han concluido que las deleciones de IKZF1 no son marcadores de mal pronóstico en los pacientes que eliminan la ERM rápidamente, ni tampoco en pacientes que presenten también el reordenamiento ETV6-RUNX1 o la deleción de ERG. En cambio, sí se asocia a peor pronóstico en pacientes con ERM detectable tras la quimioterapia inicial. Recientemente se ha descrito IKZF1 plus, que consiste en la presencia de deleción de IKZF1 más la deleción en alguno de estos genes: PAX5, CDKN2A, CDKN2B o CRLF2. La presencia de IKZF plus confiere un pronóstico muy desfavorable en caso de persistir la ERM positiva ^{10,100,101}.

- CDKN2A/B:

Los genes CDKN2A/B se encuentran en la región cromosómica 9p21 y aparecen en un 30-40% de los casos de LLA pediátrica. Estos genes codifican 3 proteínas que pertenecen a las vías RB1 y TP53 que actúan como supresores tumorales. Su pronóstico es discutido, pues dependiendo del estudio, las deleciones de CDKN2A/B no tienen valor pronóstico o se asocian a peores resultados ¹⁰².

- PAX5:

Se trata de un gen que codifica un factor de transcripción esencial en el desarrollo y diferenciación de los linfocitos, expresándose exclusivamente en el linaje linfoide B del sistema hematopoyético. Actúa como un represor transcripcional para suprimir genes inapropiados y como un activador para inducir la expresión génica requerida para el desarrollo y la función de los linfocitos B ¹⁰³. La incidencia de traslocaciones, mutaciones o deleciones de PAX5 está en torno en 1/3 de los pacientes con LLA-B. Sin embargo, no hay una clara asociación entre la presencia de estas alteraciones y el pronóstico de la enfermedad, aunque algunos estudios indican que pueden tener un pronóstico favorable ¹⁰⁴. Por otro lado, recientemente se ha descrito la amplificación intragénica de PAX5, pudiendo estar asociada a mal pronóstico ¹⁰⁵.

- JAK1/2:

Las mutaciones en estos genes se asocian frecuentemente con la sobreexpresión de CRLF2, en aproximadamente un 10% de la LLA BCR-like y en torno el 30% de los pacientes con síndrome de Down. Los inhibidores de JAK podrían representar una posible diana terapéutica en estos casos.

- Deleción ETV6:

Aproximadamente el 60 % los subtipos de LLA con el gen de fusión ETV6-RUNX1 se acompañan como evento secundario de la deleción de ETV6 en el alelo no implicado en el

reordenamiento con RUNX1. Además, esta alteración también puede aparecer en otros subtipos (aproximadamente en el 10% del resto de LLA).

b) Alteraciones citogenéticas en LLA-T ⁷⁰

Biológicamente se caracterizan por ser heterogéneas, las alteraciones genómicas frecuentemente son crípticas mediante citogenética convencional y el impacto pronóstico de algunas lesiones identificadas sigue siendo poco conocido. Es por ello que, a pesar del mayor conocimiento de la biología de la enfermedad, las alteraciones genéticas aún no suelen emplearse para la estratificación del riesgo de los pacientes con LLA-T y determinar una actitud terapéutica en la mayoría de guías terapéuticas.

Aproximadamente el 50% de los casos de LLA-T albergan translocaciones cromosómicas que comúnmente involucran la fusión de genes del receptor de células T con varios oncogenes (por ejemplo, TLX1-TCR δ) o deleciones intersticiales que resultan en la yuxtaposición de dos genes (por ejemplo, STIL-TAL1). Los estudios de perfiles de expresión génica distinguen cuatro subtipos moleculares basados en alteraciones genéticas subyacentes y activación de la vía de señalización oncogénica resultante: TLX1-HOX11, LYL1, TAL1-LMO2 y TLX3-HOX11L2 ¹⁰⁶. Aunque la importancia pronóstica de estas alteraciones en la infancia en gran medida sigue siendo desconocida, los pacientes con alteraciones de TLX3, TAL1 o LYL1 se asocian a un pronóstico desfavorable, y los que tienen alteraciones en TLX1 parecen tener resultados más favorables ¹⁰⁷. Además, los subtipos TLX1-HOX11, TAL1-LMO2 y TLX3-HOX11L2 están asociados a mutaciones en el gen PHF6 (supresor tumoral) del cromosoma X, lo que puede explicar la mayor frecuencia de LLA-T en varones ¹⁰⁸.

Las mutaciones somáticas en NOTCH1, que codifica un receptor transmembrana que promueve la diferenciación linfocítica T, dan como resultado una activación constitutiva de la señalización de la vía PI3K. Las mutaciones NOTCH1 ocurren en más del 50% de los casos de LLA-T y generalmente se asocian con resultados terapéuticos más favorables, aunque está en discusión ¹⁰⁹. También se han descrito mutaciones que inactivan FBXW7 (de forma normal se encarga de la degradación de NOTCH1), prolongándose la vida media de NOTCH1. Se han diseñado tratamientos dirigidos, como los anticuerpos anti-NOTCH1 y GSI (inhibidores de la gamma secretasa) que son moléculas pequeñas capaces de inhibir la vía de señalización de NOTCH1 ¹¹⁰.

Otro subtipo de LLA-T es el conocido como early T-cell precursor (LLA-ETP), representando el 10-15% de las LLA-T y se diagnostica por su inmunofenotipo inmaduro

característico (CD1a-, CD8-, CD5- o débil con coexpresión de marcadores mieloides o de células madre) ¹¹¹. Los pacientes con LLA-ETP tienden a responder más lentamente a la quimioterapia de inducción y se han relacionado con mayor riesgo de recaída, aunque los resultados suelen estar relacionados con la evaluación de la ERM ¹¹². La secuenciación del genoma completo de los casos de LLA-ETP ha demostrado una alta frecuencia de mutaciones activadoras en genes reguladores de receptores de citocinas y la vía de señalización RAS (por ejemplo, FLT3, IL7RA, JAK1 y JAK3, KRAS y NRAS, SH2B3) ¹¹³. Hay otras alteraciones recurrentes en la LLA-T que incluyen reordenamientos de KMT2A (10-15% de LLA-T), ABL1 o JAK2 ¹¹⁴. La presencia de mutaciones en los genes NRAS y KRAS se han asociado a peores tasas de supervivencia, en algún estudio incluso de forma independiente a la cinética de eliminación de la ERM ¹⁰¹. También asocian mutaciones que inactivan genes relacionados con la hematopoyesis (GATA3, ETV6, RUNX1, IKZF1) y en genes modificadores de histonas. Estos perfiles mutacionales parecen similares a los de las leucemias mieloides, lo que sugiere que pueden ser parte de un espectro de leucemias derivadas de células progenitoras muy tempranas y/o células madre hematopoyéticas. Hay estudios que sugieren la posible eficacia terapéutica de terapia dirigida con inhibidores de FLT3 o inhibidores de la vía JAK-STAT (ruxolitinib) ¹¹⁵.

c) Alteraciones citogenéticas en LLA en recaída

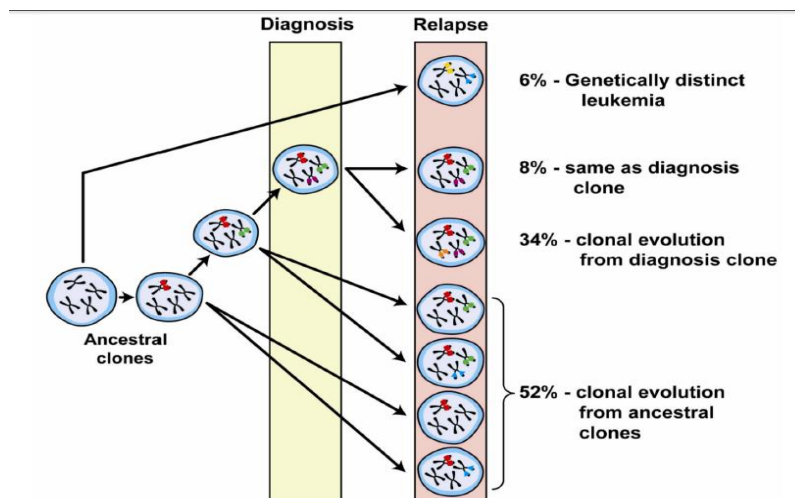
El estudio biológico al diagnóstico y posteriormente en las recaídas nos ha ayudado a dilucidar varias características de la evolución clonal de la leucemia, los mecanismos de quimiorresistencia y la aparición de nuevas mutaciones. En la mayoría de los casos, al diagnóstico hay presente una población heterogénea de clonas potencialmente iniciadoras de leucemia, conformando una arquitectura clonal compleja. Generalmente, durante la terapia de inducción, se eliminan la mayoría de células leucémicas derivadas del clon dominante iniciador del evento leucémico. Algunos subclones pueden ser inicialmente quimiorresistentes, siendo indetectables por ERM, posibilitando su eliminación los tratamientos posteriores a la fase de inducción ^{71,116}.

La mayor parte de LLA recaídas suelen mantener las características biológicas claves desde el diagnóstico, particularmente las translocaciones de cromosomas que actúan como eventos primarios iniciadores de la leucemogénesis. Aunque suelen añadir nuevas alteraciones genéticas, lo cual sugiere una evolución dinámica del proceso de leucemogénesis. De hecho, es frecuente que el clon de la recaída ya existiera como un subclon minoritario al diagnóstico, adquiriendo nuevas alteraciones genéticas secundarias y convirtiéndose en el clon predominante en la recaída ^{59,60}. Es muy infrecuente que la recaída

se produzca por un clon totalmente distinto, lo cual se trataría de una segunda leucemia. Además, se han identificado polimorfismos en línea germinal que están presentes con mayor frecuencia en pacientes con LLA recaída ¹¹⁷.

La LLA recaída es frecuente que asocie mayor resistencia a la quimioterapia, pues puede ser el resultado de la reaparición de un subclón resistente preexistente y/o de la adquisición de mutaciones durante la exposición a la quimioterapia que promueven la resistencia a estos fármacos ¹¹⁸. Se han detectado mutaciones de CREBBP (implicado en la transcripción mediada por la desacetilación de histonas, de gran importancia en la expresión génica), que pueden estar desde el diagnóstico inicial e influenciar en la respuesta al tratamiento con glucocorticoides, siendo más frecuentes en las leucemias con alta hiperdiploidía. También, se han detectado mutaciones en NT5C2 en casi el 20% de las recaídas de LLA-B y LLA-T. NT5C2 es una enzima catalítica de 5'-nucleotidasa que metaboliza e inactiva análogos de nucleósidos, como MP y tioguanina, que son fármacos empleados en el tratamiento de la LLA. La adquisición de mutaciones en NT5C2 probablemente confiere resistencia a estos fármacos, y ocurren predominantemente en pacientes que recaen durante la quimioterapia de mantenimiento ¹¹⁹. Hay otras mutaciones recurrentes identificadas como deleciones en MSH6 (se trata de un gen reparador), NR3C1 (codifica el receptor de glucocorticoides) y mutaciones en MLL2 (regulador epigenético) ⁶⁰. También se han identificado mutaciones somáticas activadoras en genes asociados a la vía RAS (p. Ej., KRAS, NRAS, FLT3 y PTPN11), pudiendo ser de utilidad emplear inhibidores de MEK en estos casos ¹²⁰. Además, en las recaídas aumenta la presencia de mutaciones en TP53, relacionándose con un mal pronóstico ¹²¹.

Figura 2. Relación clonal al diagnóstico y en la recaída de LLA (reproducido de Mullighan et al, Science 2009 ⁵⁹).



1.7 GRUPOS DE RIESGO Y PRONÓSTICO

Se han logrado grandes avances en la LLA pediátrica en las últimas décadas, no solo con la mejora de los resultados terapéuticos sino también descifrando la compleja biología de la LLA infantil, siendo vital en ello el trabajo realizado por los distintos grupos cooperativos internacionales. En el incremento de la tasa de curación de pacientes con LLA en los últimos años (tasas de supervivencia superiores al 90%) ha sido fundamental: la mejor estratificación del tratamiento (en función de determinados factores de riesgo), el gran avance de los conocimientos biológicos de la enfermedad y la mejora en los tratamientos de soporte ¹²².

La heterogeneidad biológica de la enfermedad ha derivado en la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo. Esta clasificación tiene una doble finalidad: intensificar el tratamiento en los pacientes con mayor riesgo de recaída por la agresividad de su enfermedad, y minimizar los posibles efectos secundarios en los pacientes de bajo riesgo de recaída al disminuir la intensidad del tratamiento.

Los factores pronósticos más empleados para la estratificación en grupos de riesgo son:

- **Edad al diagnóstico:**

Es un predictor pronóstico establecido desde hace muchos años ¹²³. Los pacientes con una edad comprendida entre el año y los 10 años de vida son los que tienen mejor pronóstico. Esto se justifica, al menos en parte, por la presencia más frecuente de características citogenéticas favorables en las células leucémicas, incluida la alta hiperdiploidía o el reordenamiento ETV6-RUNX1 ^{73,124}.

Los lactantes menores de un año con LLA tienen un pronóstico significativamente peor, asociándose especialmente a un pronóstico más adverso si presentan los siguientes factores: < 3 meses, recuento leucocitario > 200–300 × 10⁹/L, mala respuesta a los corticoides y la presencia del reordenamiento MLL (presente en aproximadamente el 80% de estos pacientes) ^{84,125}.

Por otro lado, el pronóstico en pacientes mayores de 10 años también es peor, debido a que la biología de la enfermedad que presentan suele ser más agresiva y tienen peor tolerancia al tratamiento, con mayor aparición de complicaciones secundarias al mismo (como osteonecrosis, trombosis y pancreatitis) ^{126–128}. Por ejemplo, es más frecuente la LLA Ph+ y la LLA-T (de peor pronóstico en estos pacientes). Es importante resaltar que los adolescentes y adultos jóvenes con LLA tienen mejores resultados cuando siguen esquemas terapéuticos pediátricos, en lugar de los empleados en la población adulta ¹²⁹.

- **Recuento leucocitario al diagnóstico:**

Un recuento leucocitario elevado, por encima de $50 \times 10^9/L$, es un factor pronóstico desfavorable, pues se ha asociado con un mayor riesgo de recaída, principalmente en la LLA-B. En el caso de la LLA-T está menos definido si el recuento leucocitario al diagnóstico actúa como factor pronóstico determinante ¹³⁰.

- **Inmunofenotipo:**

Clásicamente los pacientes con LLA-T han presentado peor pronóstico que los pacientes con LLA-B, aunque con los esquemas de tratamiento actuales los resultados se han equiparado, puesto que a los pacientes con fenotipo T no se les estratifica en el grupo de bajo riesgo, recibiendo así un tratamiento más intensivo y alcanzando una SLE a los 5 años superior al 85% ¹³¹. El subtipo LLA de precursores de células T tempranos (LLA-ETP) se asocian con una respuesta más lenta a los corticoides y una mala respuesta al tratamiento de inducción, pero en general tienen un pronóstico similar a largo plazo ¹³².

- **Alteraciones citogenéticas:**

Hay determinadas alteraciones citogenéticas que determinan un valor pronóstico. La alta hiperdiploidía (51-67 cromosomas) o la presencia del gen de fusión ETV6/RUNX1 confieren buen pronóstico. El reordenamiento de MLL-t(4;11) y la hipodiploidía son alteraciones de mal pronóstico ¹³³. Otro subtipo asociado con mal pronóstico son las LLA Ph+, aunque con la introducción de los inhibidores de tirosín-quinasa han mejorado las tasas de supervivencia ^{134,135}. Del mismo modo sucede con las LLA Ph+ like, en las que si se intensifica el tratamiento según los niveles de ERM y se emplea terapia dirigida en los casos que se codifican proteínas con función tirosín-quinasa, mejora el pronóstico ⁹⁶. En el caso de que las células leucémicas incorporen la amplificación del cromosoma 21, los pacientes que son tratados con protocolos en la rama estándar de tratamiento tienen un alto riesgo de recaídas, en cambio al ser tratados más intensamente desde el diagnóstico, este riesgo parece no ser tan evidente ^{136,137}. Las LLA con delección IKZF1 también se han relacionado con pronóstico adverso ¹³⁸.

- **Respuesta al tratamiento (ERM):**

La respuesta al tratamiento en las fases iniciales se considera el factor pronóstico de mayor relevancia. Los pacientes que no alcanzan la remisión completa (RC) morfológica tras el primer mes de tratamiento de inducción tienen peor pronóstico ¹³⁹. También tiene valor pronóstico la respuesta a la prefase con corticoides, evaluada generalmente el día +8 de tratamiento en SP (tras 7 días de tratamiento con corticoides y la administración de una dosis de triple tratamiento intratecal), habiéndose asociado a peores resultados la presencia de una

cifra de blastos superior a $1.0 \times 10^9/l$. Otro punto de evaluación con significado pronóstico es la evaluación en MO el día +15 de tratamiento de inducción ¹⁴⁰.

Con todo, los factores pronósticos durante el tratamiento de inducción son menos importantes que los niveles de ERM detectados al final de la inducción y tras la fase de consolidación, correlacionándose estos valores más intensamente con el pronóstico de la enfermedad ^{126,141}. Por ello, la mayoría de grupos cooperativos internacionales estratifican a los pacientes según estas evaluaciones. De tal manera que, en función de los niveles de ERM en estos puntos se intensifica o no el tratamiento, al ser indicadores de respuesta al mismo. Así, por ejemplo, los pacientes que presentan un riesgo estándar inicial, por tener factores pronósticos favorables (edad, leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo, alteraciones citogenéticas), si tienen niveles elevados de ERM al final del tratamiento de inducción asocian peor pronóstico y seguirán esquemas de tratamiento de mayor intensidad, para mejorar la supervivencia. En síntesis, la negativización precoz de la ERM se asocia a un buen pronóstico y una negativización más tardía se relaciona con un riesgo más elevado de recaída ^{74,122,141}.

Atendiendo a todas estas variables con significación pronóstica, según el protocolo de tratamiento vigente en España (SEHOP-PETHEMA 2013) para pacientes pediátricos con LLA, los mismos pueden estratificarse en riesgo estándar, intermedio (grupo mayoritario, representado por el 50-60% de los pacientes) y alto ⁴⁹:

- **Riesgo estándar:**

Deben cumplir todos los criterios señalados a continuación:

- Edad >1 y <10 años.
- Leucocitos $<20 \times 10^9/l$ al diagnóstico.
- Inmunofenotipo no T.
- Ausencia de infiltración del SNC y/o testes.
- Citogenética (debe cumplir uno de los dos primeros criterios y los dos últimos):
 - Alta Hiperdiploidía (51-67 cromosomas), índice de DNA 1,16-1,48.
 - t (12;21) positiva.
 - No t (1;19).
 - No reordenamiento MLL.
- Presencia de <1.000 blastos/ mm^3 en día +8 de la inducción en SP.
- Presencia de $<5\%$ de blastos y $<0,1\%$ de ERM en MO el día +15 de la inducción y al final de la inducción l'A.

- **Alto riesgo:**

La presencia de cualquiera de los siguientes criterios determina la inclusión del paciente en este grupo:

- Reordenamiento MLL-AF4.
- Hipodiploidía <44 cromosomas o índice DNA <0,81.
- LAL Ph+.
- ≥ 1.000 blastos en día +8 de la inducción en SP.
- >25% de blastos y >10% de ERM en el día +15 de la inducción en MO.
- ERM $\geq 1\%$ en el día +33 de la inducción en MO.
- ERM $\geq 0,1\%$ antes de la consolidación en MO.

- **Riesgo intermedio:**

Aquellos pacientes que no cumplen criterios de riesgo estándar ni alto.

Como se puede apreciar, entre los factores pronósticos empleados en el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo encontramos: edad, cifra de leucocitos, presencia de determinadas alteraciones citogenéticas, fenotipo (T o B) y respuesta precoz al tratamiento (principalmente mediante la determinación de la ERM). Los pacientes con LLA-B estratificados como riesgo estándar son los que tienen un mejor pronóstico, con supervivencias superiores al 90%. Los pacientes de alto riesgo, por las características clínico-biológicas iniciales, con buena respuesta al tratamiento tienen una supervivencia superior al 80%. Por el contrario, los pacientes de alto riesgo con mala respuesta a la quimioterapia tienen peores resultados de supervivencia.

En los países desarrollados, en los últimos 40-50 años, el pronóstico en pacientes pediátricos con LLA ha mejorado sustancialmente. De supervivencias inferiores al 30% antes de la década de los 70, hemos pasado a una supervivencia global (SG) en torno al 90% (tabla 8) ^{1,142-150}. Por el contrario, en los países en desarrollo la supervivencia es francamente inferior, aunque se empleen guías terapéuticas utilizadas en países desarrollados, al no disponer de algunos fármacos o unidades oncológicas multidisciplinarias que permitan un adecuado tratamiento de soporte y haber un mayor incumplimiento de la terapia, entre otros problemas ¹⁵¹⁻¹⁵³.

Tabla 8. SLE y SG principales grupos cooperativos internacionales.

Grupo cooperativo	Bibliografía	País/es	Periodo estudio	SLE (5 años)*	SG (5 años)*
COG	Hunger et al ¹³¹	USA, Canada, Australia y Nueva Zelanda	1990-1994	No consta en resultados	83.7%
			1995-1999		87.7%
			2000-2005		90.4%
SJCRH	Pui et al ¹⁴⁷	USA	1984-1988	72.1%	79.1%
			1988-1991	67.6%	83.5%
			1991-1994	77.6%	83%
			1994-1998	80.1%	85.7%
			1998-1999	77.4%	81.1%
	Pui et al ¹⁵⁴	2000-2007	85.6%	93.5%	
DFCI	Vrooman et al ¹⁵⁵	USA y Canada	2000-2004	80%	91%
	Vrooman et al ¹⁴⁶		2005-2011	86%**	92%**
BFM (con AEIOP desde 2000)	Schrappe et al ¹⁴⁸	Alemania, Austria y Suiza (Italia desde 2000)	1981-1983	65%	67%
			1984-1986	63%	72%
			1987-1990	70%	79%
	Conter et al ¹⁵⁶	1991-1995	76%	83%	
		1996-2000	78%	85%	
		2000-2006	80.3%	91.1%	
UKALL	Mitchell et al ¹⁵⁷	Reino Unido	1980-1984	57%	71.5%
			1985-1990	62%	77%
			1990-1997	63%	85%
	Vora et al ⁷⁴		1997-2001	77%	86%
			2003-2011	87.2%	91.5%
NOPHO	Schmiegelow et al ^{145,158}	Países Nórdicos	1992-2001	77.4%	87.6%
			2002-2007	79.4%	89.1%
			2008-2014	85%	91%

Nota: * Grupo BFM cálculo de supervivencias a los 10 años; ** Solo incluyen LLA-B (no LLA-T).

1.8 TRATAMIENTO

Desde que en 1948 se consiguiera la primera remisión temporal de la enfermedad con tratamiento quimioterápico, han sido muchos los avances alcanzados ¹⁵⁹. El tratamiento de la LLA pediátrica puede considerarse uno de los éxitos de la medicina moderna, gracias a la supervivencia alcanzada con las mejoras de los tratamientos combinados y la estratificación de la intensidad del tratamiento según criterios clínicos, biológicos y de respuesta al tratamiento.

Generalmente el tratamiento con quimioterapia suele durar alrededor de 2 años. Puesto que es complejo e implica potenciales riesgos, es recomendable que se realice en hospitales pediátricos con un equipo multidisciplinar experimentado. Se debe contar con instalaciones adecuadas y personal especializado tanto para el soporte hematológico como para el tratamiento de posibles complicaciones secundarias al tratamiento. Este enfoque incluye a diversos profesionales para asegurar una supervivencia y calidad de vida óptimas en el paciente: oncólogos/hematólogos pediátricos, cirujanos y anestesistas pediátricos, especialistas en cuidados intensivos pediátricos, rehabilitadores, psicólogos, trabajadores sociales, oncólogos radioterápicos, enfermeras pediátricas... La Academia Estadounidense de Pediatría describió las pautas recomendadas a seguir en los centros oncológicos para el tratamiento de pacientes pediátricos con cáncer ¹⁴⁸.

La intensidad del tratamiento basada en el riesgo es una estrategia terapéutica de gran importancia. Este enfoque permite que los niños con menor riesgo de recaída, por las características de su enfermedad, sean tratados con una terapia menos intensiva y se evite mayor toxicidad secundaria al tratamiento (tanto aguda como a largo plazo). Mientras que los niños con un mayor riesgo de recaídas reciben una terapia más intensiva, aumentando las posibilidades de curación.

a) QUIMIOTERAPIA:

La combinación de agentes quimioterápicos ha sido empleada desde 1951, cuando se usaron corticoides y MTX para alcanzar la remisión de la enfermedad. Posteriormente, en 1962 en el Hospital Saint Jude (Memphis, Estados Unidos) se inició la administración simultánea de múltiples fármacos antileucémicos para mantener dicha remisión. Desde entonces, generalmente el tratamiento se divide en una primera fase para inducir remisión y una segunda fase de tratamiento postinducción, una vez alcanzada la RC. Esta segunda etapa consta de fases de consolidación/intensificación y de mantenimiento. Además, hay otra parte fundamental en la terapia que es el “tratamiento profiláctico del SNC”.

Introducción

Los primeros protocolos de tratamiento del Hospital Saint Jude confirmaron que: la combinación de varios quimioterápicos al mismo tiempo era superior a emplearlos de forma secuencial en monoterapia; el tratamiento con altas dosis de MTX mejoraba los resultados eliminando células resistentes a otros fármacos; y el tratamiento profiláctico de SNC mejoraba la supervivencia libre de eventos (SLE), contemplando por primera vez la sustitución de la radioterapia cráneo-espinal por tratamiento quimioterápico intratecal intensivo ¹⁶⁰⁻¹⁶².

Por su parte, el consorcio Dana Farber Cancer Institute (DFCI) constataron en sus sucesivos protocolos de tratamiento que: la persistencia de ERM al final de la inducción supone un mayor riesgo de recaída, mejorándose el pronóstico con un intensificación precoz de la terapia; la dexametasona disminuye el riesgo de recaída versus la prednisona como corticoesteroide; la asparraginasa derivada de *Escherichia coli* pegilada (PEG-ASP) tiene mejor perfil de toxicidad con similar eficacia terapéutica que la asparraginasa derivada de *Escherichia coli* nativa (*E. Coli* ASP), siendo fundamental que se administre de forma continua, sin interrupciones, para minimizar el riesgo de alergia o inactivación silente, y en caso de que éstas se produjeran, se puede sustituir por asparraginasa derivada de *Erwinia chrysantemi* (*Erwinia* ASP) para completar el tratamiento ^{155,163}.

Muchos grupos cooperativos han ido adoptando la columna vertebral del esquema de tratamiento de los protocolos BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), incluido el COG (Children's Oncology Group), con sus respectivas peculiaridades. El actual protocolo español de tratamiento en pacientes pediátricos con LLA (SEHOP-PETHEMA 2013) se fundamenta en los protocolos BFM. Consta de diversas fases: una inducción IA con prednisona, vincristina (VCR), daunorrubicina (DNR) y ASP; una inducción IB con mercaptopurina (MP), citarabina (ARA-C) y ciclofosfamida (Cy); una consolidación con altas dosis de MTX y MP; una reinducción con una primera fase con dexametasona, VCR, doxorubicina y ASP, y con una segunda fase con Cy, tioguanina y ARA-C; y una etapa de mantenimiento basado en tratamiento con MP y MTX.

Cinco ensayos clínicos sucesivos del grupo BFM desde 1981 hasta el 2000 demostraron ¹⁴⁸: 1) es seguro reducir la radioterapia craneal profiláctica a 12 Gy en pacientes de alto riesgo, pudiéndose reemplazar por tratamiento intratecal y altas dosis de MTX en pacientes con LLA-B y bajo riesgo de recaída en SNC; 2) la reinducción tardía es necesaria, pues en caso de omitirse empeora el pronóstico, incluso en pacientes de bajo riesgo, siendo posiblemente este postulado una de las mayores contribuciones para todos los esquemas de tratamiento del mundo ¹⁶⁴; 3) el tratamiento de mantenimiento debe continuarse al menos hasta cumplir los 2 años de tratamiento, pues se intentó reducir 6 meses la duración, obteniendo como resultado un aumento de recaídas sistémicas; 4) una mala respuesta a la

Introducción

prednisona tras una semana de tratamiento fue identificado como un factor de mal pronóstico; 5) en los pacientes de bajo riesgo puede disminuirse la dosis de DNR sin empeorar los resultados; 6) la intensificación del tratamiento de consolidación con bloques de poliquimioterapia y reinducción (“intensificaciones retardadas”) mejora la supervivencia en los pacientes de alto riesgo.

El objetivo de la primera fase de tratamiento (**inducción**) es alcanzar la RC (definida como una MO normocelular o moderadamente hipocelular con < 5% de blastos por citomorfología, sin infiltración extramedular y con recuperación de los parámetros hematológicos en SP: Hb > 10g/dl y/o reticulocitos > 1%, neutrófilos > $1 \times 10^9/l$ y plaquetas > $100 \times 10^9/l$). En todos los protocolos de los distintos grupos cooperativos se emplean 3 fármacos: VCR, corticoides y ASP. Además, algunos grupos cooperativos añaden un antraciclínico en todos los pacientes. En contraposición, por ejemplo, el COG recomienda el uso de antraciclínicos en todos los pacientes con LLA-T, pero en el caso de los pacientes con LLA-B solo en los de mayor riesgo. Habitualmente se emplea DNR o doxorubicina, habiéndose realizado un ensayo aleatorizado que comparaba los 2 fármacos, sin encontrar diferencias significativas en la respuesta al tratamiento de inducción (las evaluaciones que emplearon fueron el recuento de blastos por citomorfología el día+15 de tratamiento y los niveles de ERM al final de la inducción) ¹⁶⁵. Uno de los objetivos de los grupos cooperativos es poder disminuir la toxicidad por los fármacos empleados, entre ellos de antraciclínicos por su potencial efecto cardiotoxico y mielotóxico que predispone a la aparición de infecciones.

Respecto a los corticoides, hay controversia, habiendo grupos cooperativos que emplean dexametasona en vez de prednisona en la fase de inducción. Algunos estudios señalan que el empleo de dexametasona durante la inducción se asocia a una mayor SLE y puede disminuir significativamente la incidencia de recaídas en SNC, pudiendo explicarse por tener un mayor efecto antileucémico y mejor difusión a través de la barrera hematoencefálica. Por contrapartida, hay estudios que indican que el uso de dexametasona en la inducción se asocia a mayores tasas de infección e incluso mortalidad, además de osteonecrosis, miopatía, hiperglucemia y alteraciones del comportamiento ^{142,166–168}.

Otro fármaco esencial en el tratamiento es la ASP, siendo protocolos del DFCI los que optimizaron su uso, al incluir una fase prolongada tras el tratamiento de inducción con este fármaco. Demostraron que este fármaco aumentaba la supervivencia y los pacientes que no completaban la duración del tratamiento con ASP recomendada, presentaban un peor pronóstico en comparación con los que sí lo hacían ^{169,170}. Hay varias formulaciones terapéuticas disponibles de la enzima ASP, siendo las más utilizadas: 2 derivadas de *Escherichia coli*, nativa y pegilada, y la derivada de *Erwinia chrysanthemi*. PEG-ASP es la

más empleada en los países desarrollados, pudiendo administrarse de forma intramuscular o intravenosa, teniendo perfiles de farmacocinética y toxicidad similares entre ambas formas de administración, y consiguiendo niveles de actividad de la enzima ASP en sangre adecuados durante 2-3 semanas tras su administración ¹⁷¹. Además, comparado con la nativa, asocia menos reacciones de hipersensibilidad, sin diferencias significativas en la supervivencia ni en efectos adversos como pancreatitis o tromboembolismo ^{172,173}. *Erwinia* ASP se usa típicamente en pacientes que han experimentado alergia a las formulaciones derivadas de *Escherichia coli*, siendo su vida media mucho más corta, por lo que requiere de una administración más frecuente para conseguir una actividad adecuada y el efecto terapéutico deseado (generalmente 3 veces por semana) ¹⁷⁴. Un estudio demostró mayor eficacia de PEG-ASP que *Erwinia* ASP, aunque posiblemente porque la dosis y frecuencia de administración de *Erwinia* ASP fue insuficiente ¹⁷⁵. En un ensayo realizado por el consorcio DFCI se demostró la importancia de la medición de los niveles de actividad de ASP en sangre, pues en los pacientes que presentaban una inactivación silente con niveles de actividad bajos, aumentaba la supervivencia si se sustituía la formulación de ASP para conseguir niveles adecuados ¹⁵⁵.

Con los protocolos actuales aproximadamente el 95% de los niños con LLA alcanzan la RC en las primeras 4 semanas de tratamiento, siendo infrecuentes los casos de refractariedad. Los pacientes refractarios al tratamiento de inducción tienen peor pronóstico y generalmente son tributarios a alo-TPH, una vez logran la RC ¹³⁹.

Tras el tratamiento inicial de inducción a la remisión, viene una segunda fase de consolidación/intensificación con tratamiento de mantenimiento, una vez alcanzada la RC, la cual es variable según la estratificación de los grupos de riesgo. Esta fase es de gran importancia, pues se precisa un tratamiento continuado al persistir tras el tratamiento de inducción una proporción de blastos indetectables mediante las técnicas diagnósticas actuales. Si no se continuara el tratamiento se produciría una recaída precoz. El objetivo de esta quimioterapia posterior a la inducción es evitar la replicación de las células leucémicas residuales y eliminarlas. Para ello, y prevenir el desarrollo de quimioresistencia en estos subclones leucémicos, se combinan fármacos sin resistencia cruzada ⁷¹. Siguiendo el esquema terapéutico del grupo cooperativo BFM, el tratamiento tras la inducción inicial incluye ¹⁴⁸:

1. Una consolidación inicial (conocida como **inducción IB**) inmediatamente después de la fase de inducción inicial. Esta fase incluye Cy, dosis bajas de ARA-C y MP.

2. La fase de **consolidación**, incluye fármacos con distintos mecanismos de acción a los empleados en las fases previas, con el objetivo de maximizar la sinergia entre fármacos y

minimizar el desarrollo de quimioresistencia en las células leucémicas. Incluye varias administraciones de altas dosis de MTX intravenoso (generalmente 5 gramos/m²) con rescates de leucovorina. MTX es un antimetabolito de la familia de los folatos, que bloquea la síntesis del ADN, teniendo un efecto más específico sobre la fase S del ciclo celular, inhibiendo la proliferación celular en esta fase. La infusión continua permite que más células entren en la fase S y el efecto citotóxico sea mayor. Un estudio del grupo cooperativo COG, comparó en pacientes de bajo riesgo el uso de MTX intravenoso a altas dosis crecientes con la administración de MTX oral en combinación con VCR. La SLE fue mayor en los pacientes que recibieron MTX intravenoso, a expensas fundamentalmente de una menor incidencia de recaídas extramedulares, principalmente en SNC ¹⁷⁶. También, en pacientes de alto riesgo, se ha demostrado en diversos estudios que las altas dosis de MTX intravenoso comparado con dosis menores o escalonadas según el régimen de Capizzi (se empieza a administrar a los pacientes una dosis baja de MTX que se incrementa gradualmente con el tiempo) se asocian a una mayor SLE y SG, de forma estadísticamente significativa ^{141,168}.

Los pacientes de alto riesgo habitualmente son tratados con varios ciclos de poliquimioterapia intensiva durante la fase de consolidación, que suelen incluir varios fármacos, entre ellos algunos que no se usan típicamente de primera línea en pacientes de menor riesgo, como la ifosfamida y el etopósido en altas dosis ¹⁷⁷. La intensificación del tratamiento en estos pacientes, aumenta el riesgo de toxicidades a corto y largo plazo, aunque permiten mejorar la tasa de supervivencia, dentro de que tienen un peor pronóstico ¹⁷⁸. Además, en muchos casos estos pacientes también son tributarios de realizar alo-TPH ¹⁷⁹.

3. Reinducción o intensificación retardada que habitualmente incluye los mismos fármacos que se emplean durante la inducción y consolidación inicial (inducción IB): VCR, Cy, antraciclínicos, corticoide (dexametasona), ASP, ARA-C y se añade tioguanina. Esta fase de tratamiento ha permitido mejorar la supervivencia en todos los grupos de pacientes, independientemente del riesgo estratificado ¹⁸⁰⁻¹⁸². En los pacientes de alto riesgo, dicho bloque de reinducción puede ser necesario repetirlo, pues un tratamiento de reinducción más largo e intensivo se relaciona con una mayor tasa de supervivencia ^{178,183}. En cambio, varios estudios evidenciaron que, en pacientes de bajo riesgo con buena respuesta a la quimioterapia de inducción, un segundo bloque de reinducción no aportaba beneficios significativos en cuanto a resultados de supervivencia. Además, este segundo bloque se asociaba mayor toxicidad y mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) ^{74,176}. De hecho, algunos grupos cooperativos en pacientes de riesgo estándar, para limitar la exposición a agentes alquilantes y antraciclínicos, desarrollaron ensayos clínicos disminuyendo la dosis total de los mismos con buenos resultados. El grupo cooperativo COG informó de resultados favorables en pacientes de riesgo estándar que tras la consolidación no realizaban una fase

de reinducción, añadiendo pulsos de VCR y prednisona durante el mantenimiento ¹⁸⁴. De igual modo, el grupo SJCH, en los pacientes de bajo riesgo durante la fase de reinducción incluyen de forma mantenida la ASP, eliminando el uso de agentes alquilantes y empleando una sola dosis de antraciclínicos. Posteriormente indican un tratamiento de mantenimiento en el que incluyen pulsos frecuentes de VCR y corticoides, con excelentes tasas de supervivencia (SLE a los 5 años en los pacientes de bajo riesgo del 97.7%) ¹⁸⁵. Por su parte, el consorcio DFCl usó un tratamiento continuado con PEG-ASP (20-30 semanas) como consolidación/intensificación, sin emplear agentes alquilantes ni antraciclínicos tras la inducción en los pacientes de bajo riesgo, con buenos resultados ¹⁷⁰. También, la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AIEOP) empleó múltiples dosis de PEG-ASP (20 semanas) como consolidación, omitiendo el uso de Cy (agentes alquilante) durante la inducción IB y de antraciclínicos durante la inducción IB y la reinducción, sin empeorar los resultados ¹⁸⁶.

4. **Mantenimiento**, el cual se inicia tras finalizar la fase de consolidación/intensificación, siendo un tratamiento de menor intensidad que tiene como finalidad disminuir el riesgo de recaídas. Generalmente consiste en MP diaria oral (fármaco del grupo de las tiopurinas), dosis bajas de MTX oral o parenteral semanalmente y, a veces, la administración de VCR y un corticosteroide, así como terapia intratecal continua como profilaxis de SNC. Es controvertido la duración de este tratamiento. Un ensayo del grupo UKALL concluyó que un tratamiento de mantenimiento que sobrepasara los 2 años de terapia (duración habitual) no mejoraba la supervivencia ¹⁸⁷. Por otro lado, la disminución de la duración de esta fase de tratamiento se asoció a peores resultados, con un mayor número de recaídas ¹⁸⁸. Se ha evidenciado que un incumplimiento o mala adherencia al tratamiento de mantenimiento se asocia significativamente a presentar un mayor número de recaídas ¹⁸⁹. De hecho, un estudio realizado recientemente por el grupo cooperativo COG, evidenció la importancia del cumplimiento adecuado del tratamiento de mantenimiento al relacionar significativamente la mala adherencia al tratamiento con un mayor riesgo de recaídas, achacando un 31% de las recaídas a una mala adherencia a esta fase de tratamiento ¹⁹⁰. Generalmente, se administra por la tarde (con ayunas antes y tras su administración). Un estudio que encontró diferencias estadísticamente significativas en la SLE a favor de la administración por la tarde versus por la mañana, sin encontrar diferencias significativas en relación con su coadministración con comida ¹⁹¹. Aunque, otro estudio con pacientes de diferentes clases sociales y razas, no mostró diferencias significativas en pacientes que cumplieran las normas recomendadas habitualmente (administrarlo por la tarde y en ayunas), respecto a los que no siguieron estas recomendaciones y lo tomaron por la mañana o en momentos variados del día, o coincidiendo con la ingesta alimentaria. De hecho, en este

estudio se concluye que estos hábitos restrictivos no influyen en los resultados, aunque sí podrían hacerlo en la adherencia al tratamiento, la cual sí que es crucial. Por ello, apuntan que las sugerencias futuras referentes a la ingesta de MP deberían ir dirigidas a simplificar su administración, para garantizar un mayor cumplimiento de la terapia ¹⁹². Además, hay pacientes que presentan un polimorfismo genético en TPMT que confiere una deficiencia hereditaria de tiopurina S-metiltransferasa (enzima que inactiva la MP), lo cual predispone a toxicidades hematológicas graves con la administración de dosis estándar de MP, requiriendo frecuentemente reducciones en la dosis de MP. Esta toxicidad puede aparecer incluso en los pacientes heterocigóticos para este polimorfismo. También se ha visto esta toxicidad en pacientes con un polimorfismo de NUDT15, más prevalente en la población hispana y asiática ^{193,194}. Por otra parte, en algunos ensayos se han empleado otras tiopurinas en lugar de la MP, como la tioguanina. Un metaanálisis de distintos ensayos clínicos que compararon el uso de MP con tioguanina en la fase de mantenimiento, no demostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasas de supervivencia. En cambio, sí se asoció a un mayor riesgo de toxicidad hepática con el empleo de tioguanina, incluyendo la aparición de hipertensión portal o síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) hepática. Por ello, MP sigue siendo el fármaco de elección ¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. Por último, es discutida la utilidad de intensificar esta fase con la administración intermitente de VCR y un corticosteroide, lo cual parece que podría tener impacto en la supervivencia solamente en pacientes que recibieron tratamientos de menor intensidad en las fases previas de la terapia ¹⁹⁸.

b) TRANSPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Con la mejora de los actuales protocolos de tratamiento con quimioterapia, se han ido restringiendo las indicaciones de TPH. Aunque aún existen situaciones en las que los pacientes con LLA deben ser sometidos a un TPH, como parte del protocolo de tratamiento inicial en pacientes con alto riesgo de recidiva o en los recaídos. La terapia con TPH supone un aumento de la intensidad del tratamiento con un acondicionamiento con quimioterapia a altas dosis, y generalmente irradiación corporal total (ICT). Esto, sumado al efecto injerto contra leucemia, permite a estos pacientes de muy alto riesgo obtener una mayor SLE, en comparación con emplear tratamientos con quimioterapia exclusiva. ^{199,200}. También supone una mayor morbilidad y MRT, aunque los avances en este campo han sido notables: mejoría en profilaxis y tratamiento de enfermedad injerto contra receptor (EICR), desarrollo de bancos de donantes no emparentados, disminución de tiempo hasta injerto, avances en tratamiento de soporte... Gracias a estos avances el principal obstáculo para el éxito de este procedimiento es la recaída, habiéndose evidenciado que la detección de ERM previa al TPH (mediante CF o PCR) supone uno de los principales factores de riesgo para la recidiva.

Introducción

En la actualidad, los criterios aceptados universalmente por la mayoría de grupos cooperativos para indicar la realización de un TPH en pacientes no recaídos son: no remisión morfológica completa o persistencia de ERM > 1% tras el tratamiento de inducción y la persistencia de ERM > 0.1% tras la inducción IB o fase de consolidación. Estos criterios son las indicaciones más frecuentes para la realización de un TPH y engloban a los pacientes que tienen una peor respuesta a la quimioterapia, pues se trata del factor pronóstico más potente de riesgo de recidiva ²⁰¹⁻²⁰³. Por otro lado, los pacientes que presentan una recaída medular precoz (durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes de la finalización del mismo), también se consideran tributarios a TPH, tras alcanzar una nueva remisión ^{204,205}. En el caso de recaídas tardías no es así, y el uso de quimioterapia exclusivamente puede ser suficiente para lograr los mismos resultados ²⁰⁶.

Ningún subgrupo biológico de LLA implica la necesidad de TPH, aunque sean de mal pronóstico, pues esta indicación depende en última instancia de la respuesta al tratamiento. Así, por ejemplo, en la LLA con hipodiploidía (muy mal pronóstico), estudios retrospectivos no han mostrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia entre trasplantar a todos estos pacientes o solo a los que tienen mala respuesta al tratamiento ^{133,207}. Ocurre del mismo modo en los pacientes con reordenamiento MLL o en los pacientes con LLA Ph+ (desde el uso de los inhibidores de tirosin-quinasa no se trasplantan a todos ellos) ^{134,208,209}.

Clásicamente, el mejor donante ha sido el familiar compatible con HLA idéntico, lo cual no es factible en la mayoría de ocasiones. Por esta razón, se comenzaron a realizar trasplantes de donantes no emparentados, y actualmente tienen tasas de supervivencia libre de leucemia similares a la de los TPH de donantes emparentados, aunque siguen presentando mayor MRT, pero en menor medida que décadas previas, siendo incluso en algún estudio no significativas las diferencias relacionadas con la mortalidad asociada al trasplante ^{142,204,210}. Pero no siempre es posible encontrar un donante no emparentado idóneo. Por ejemplo, las personas que pertenecen a una minoría étnica tienen menos posibilidades de encontrar un donante no emparentado en los registros internacionales ²¹¹. Una opción en caso de no encontrar donante puede ser emplear donantes haploidénticos, que disponen de las ventajas de estar disponibles para la práctica totalidad de los pacientes, su accesibilidad inmediata sin demora en obtener el injerto, y el sencillo acceso a potenciales terapias celulares del donante tras el TPH. Algún estudio ha evidenciado resultados similares de TPH haploidéntico con adecuada linfodepleción alfa/beta en comparación con TPH de donantes compatibles, incluso con menor riesgo de EICR ^{212,213}. Otra posibilidad sería el TPH de sangre de cordón umbilical de donantes no emparentados, con resultados parecidos a los de donantes no emparentados de MO en algunos estudios publicados ^{214,215}.

Por otro lado, el régimen de acondicionamiento habitualmente empleado en los mayores de 3 años incluye ICT (12 Gy, habitualmente repartidos en 6 dosis) y altas dosis de Cy. En los menores de 3 años, generalmente, se sustituye la radioterapia por busulfan, al suponer la irradiación un alto riesgo de presentar segundas neoplasias, toxicidades neurológicas y endocrinológicas ²⁰¹.

c) TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

- **LLA Ph+**

Se trata de un subgrupo biológico de mal pronóstico. Aunque desde la introducción de los inhibidores de tirosin-quinasa en los protocolos de tratamiento, como imatinib o dasatinib, los resultados han mejorado significativamente, alcanzando tasas de supervivencia aproximadamente un 20% superior a las previas sin emplear estos fármacos. Muchos de estos pacientes se beneficiarán también de un alo-TPH, aunque en los pacientes con buena respuesta al tratamiento podría omitirse, empleando los esquemas de quimioterapia más intensos junto con el inhibidor de tirosin-quinasa ^{86,216,217}. De hecho, un ensayo clínico prospectivo del grupo cooperativo COG, evidenció que no todos los pacientes con LLA Ph+ precisan alo-TPH para obtener los mejores resultados en cuanto a supervivencia, si se utilizan inhibidores de tirosin-quinasa junto con quimioterapia intensiva ⁸⁵. Aún queda por clarificar si inhibidores de tirosin-quinasa más recientes (como dasatinib) son más eficaces que imatinib, y el tiempo necesario que hay que mantener los inhibidores tras la realización de un TPH.

Además, en los últimos años se ha descrito el subtipo LLA-B BCR-ABL like, caracterizado por presentar un perfil de expresión génica similar a las LLA Ph+, sin tener el reordenamiento BCR-ABL1. Las alteraciones genéticas que lo provocan son múltiples, siendo los genes de clase ABL los que, al fusionarse con otros genes, pueden producir una activación aumentada de la vía de señalización tirosin-quinasa, es decir, al reordenarse con otros genes tienen consecuencias funcionales similares a la fusión de BCR-ABL1. Diversos estudios han evidenciado que estos pacientes tienen un riesgo significativamente mayor de recaída y que pueden responder a inhibidores de tirosin-quinasa, por lo que se están empezando a emplear estos fármacos en pacientes con LLA Ph-like (por ejemplo, en protocolo “ALLTogether”) ^{95,218,219}.

- **LLA en pacientes con síndrome de Down**

Estos pacientes tienen mayor predisposición a presentar neoplasias hematológicas, como LLA, especialmente de linaje B, siendo insólito en menores de un año, a diferencia de lo que ocurre con la LMA. Son especialmente susceptibles a presentar toxicidades por la

quimioterapia y tienen más riesgo de presentar infecciones graves. Por ello, asocian mayor MRT. También presentan un riesgo superior de recaídas ²²⁰.

Por el mayor riesgo de recaídas siguen tratamientos intensos, aunque adaptados, por la mayor toxicidad y MRT, siendo fundamental una adecuada terapia de soporte. La mayoría de grupos cooperativos no incluyen antraciclínicos durante la inducción en estos pacientes, salvo que haya una mala respuesta al tratamiento en el día +15, pues tienen mayor predisposición de cardiotoxicidad. También se disminuyen las dosis de MTX, pues tienen mayor predisposición a presentar toxicidades significativas con este fármaco, frecuentemente escalando dosis en función de la tolerancia. Esta mayor toxicidad se debe a que el gen que se encarga del transporte del MTX dentro de las células, se codifica en el cromosoma 21, por lo que en estos pacientes tiene una expresión elevada. En general, muchos pacientes pueden curarse sin TPH, el cual está asociado a una alta mortalidad en estos pacientes, aunque con los avances en los últimos años la mortalidad tóxica relacionada con el procedimiento ha disminuido ^{221,222}. Existen estudios que asocian, en parte, el peor pronóstico de estos pacientes con la menor adhesión al tratamiento por parte de los médicos, los cuales tienden a reducir la dosis empleadas de tratamiento quimioterápico para disminuir la toxicidad ²²³. Las tasas de curación en las recaídas son desalentadoras, logrando sobrevivir aproximadamente 1/3 de los pacientes ²⁰.

También presentan LLA con características biológicas diferentes: son menos frecuentes las alteraciones citogenéticas más prevalentes en la LLA (hiperdiploidía, reordenamientos ETV6-RUNX1, BCR-ABL1 o de MLL), teniendo mayor incidencia de expresiones aberrantes en CRLF2 y mutaciones de JAK-2 ¹⁰³. También se ha descrito la presencia de alteraciones del gen IKZF1 en las células leucémicas de alrededor del 35% de estos pacientes, pudiendo conferir peor pronóstico ²²⁴.

- **LLA en el lactante**

La LLA en menores de un año es muy infrecuente, suponiendo alrededor del 4% de las LLA, siendo su incidencia aproximadamente igual a la de LMA. Tienen una biología característica, presentando en torno al 80% de los casos el reordenamiento MLL (evento primario), también conocido como KTM2A, habiéndose descrito más de 70 fusiones distintas, siendo la más frecuente el reordenamiento MLL-AF4 ²²⁵. Cuando poseen este reordenamiento, prácticamente no presentan otras alteraciones citogenéticas, lo cual revela que no son necesarios prácticamente eventos secundarios para que se origine una leucemia manifiesta ²²⁶. Se ha objetivado en diversos estudios, que pacientes que presentan este tipo de LLA ya tenían el reordenamiento MLL en muestras de sangre de talón al nacimiento. La

incidencia de este reordenamiento es mayor conforme menos semanas de vida tenga el paciente. Los lactantes con esta alteración tienen muy mal pronóstico, con tasas de supervivencia alrededor del 50% ²⁰⁸. La presencia del reordenamiento MLL y la respuesta al tratamiento son los factores pronósticos más importantes. También es una característica de mal pronóstico la presencia de hiperleucocitosis ($> 300 \times 10^9$ leucocitos) y la menor edad ²²⁷. Por otra parte, el pequeño subgrupo de pacientes que no presentan el reordenamiento, tiene características biológicas similares a la de los pacientes con más edad y poseen mejor pronóstico, con una mejor respuesta al tratamiento y menor riesgo de recaídas. Suelen recibir tratamientos intensivos de quimioterapia, siendo el protocolo de tratamiento internacional "INTERFANT" el que aglutina un mayor número de pacientes. El TPH está reservado para pacientes con mala respuesta a la quimioterapia o en recaída, pues tampoco nos permite alcanzar buenas tasas de curaciones ²²⁸. Por ello, se deben buscar nuevos tratamientos. En un ensayo clínico dirigido a lactantes con LLA y reordenamiento MLL, el grupo cooperativo COG empleó lestaurtinib (inhibidor de FLT3), al presentar los blastos con este reordenamiento una elevada expresión de FLT3. Aunque era seguro, no logró que se mejoraran los resultados. Este mismo grupo tiene otro ensayo con 5-azacitidina. El grupo HSJCR está investigando la utilidad de bortezomib, inhibidor de proteosomas, y de vorinostat, inhibidor de la histona desacetilasa que actúa como modificador epigenético.

- **Tratamiento en sitios santuario**

Se han descrito algunos sitios, conocidos como "santuarios", que corresponden a regiones anatómicas que actúan como zonas de almacenamiento de las células leucémicas, al estar más protegidas en estas localizaciones de los agentes quimioterapéuticos. Los más conocidos son el testículo y SNC. En ambos casos, presentan barreras que dificultan el paso de los fármacos empleados para el tratamiento contra la LLA (hematotesticular y hematoencefálica) ^{229,230}.

- I. **Sistema nervioso central (SNC)**

Aproximadamente el 3% de los pacientes con LLA tienen afectación del SNC al diagnóstico, expresado por objetivar con citomorfología la presencia de linfoblastos en el LCR con ≥ 5 leucocitos/ μl y/o la afectación de pares craneales y/o la presencia de una masa tumoral cerebral o meníngea objetivada mediante técnicas de imagen. Estos hallazgos se clasifican como SNC-3. Cuando se objetiva la presencia de blastos con menos de 5 leucocitos/ μl o la punción lumbar es traumática se cataloga como SNC-2 ²³¹. Se evidenció en varios estudios que la realización de una punción lumbar traumática se asociaba con peores resultados ^{232,233}.

Es de gran importancia realizar tratamiento específico para el SNC, aunque no haya infiltración del SNC objetivable al diagnóstico, pues la quimioterapia sistémica generalmente penetra mal la barrera hematoencefálica. Inicialmente el tratamiento de elección fue la radioterapia cráneo-espinal, lo cual supuso uno de los grandes avances en la supervivencia de los pacientes con LLA. Pero este tratamiento produce una toxicidad relevante, por lo que se fue sustituyendo paulatinamente por un tratamiento intensivo con quimioterapia intratecal y con otros sistémicos que penetran mejor la barrera hematoencefálica. En la actualidad, se ha demostrado que los pacientes con LLA pueden curarse sin necesidad de recibir radioterapia cráneo-espinal, independientemente de si presentaban afectación de SNC al diagnóstico. Ello se consigue realizando un tratamiento más intensivo de quimioterapia intratecal y como agentes sistémicos son fundamentales el MTX intravenoso y la dexametasona, pues atraviesan adecuadamente la barrera hematoencefálica ^{154,234}. Un metanálisis comparó el tratamiento local con radioterapia intracraneal versus tratamiento con quimioterapia intratecal, siendo la SLE similar en ambos grupos. Además, si se añadían altas dosis de MTX intravenoso a la quimioterapia intratecal la tasa de SLE aumentaba de forma significativa en comparación con tratamiento intratecal sin MTX sistémico a altas dosis ²³⁵. Recientemente un estudio del grupo COG evidenció que el tratamiento con dosis crecientes de MTX (tipo Capizzi) junto con PEG-ASP en pacientes con LLA-T (suelen tener mayor incidencia de infiltración de SNC), conseguía una SLE mayor que si se empleaba tratamiento con altas dosis de MTX sistémico, a diferencia de los estudios en LLA-B (los resultados con altas dosis de MTX fueron superiores que con el método Capizzi). Una justificación para esta mejor supervivencia pudo ser debida a que, en el grupo en el que se empleó dosis crecientes de MTX, los pacientes recibieron 2 dosis más de PEG-ASP (fármaco que también es eficaz para reducir las recaídas en SNC) ²³⁶. Referente a la dexametasona, se ha comprobado en distintos ensayos clínicos, que su empleo reduce el número de recaídas en SNC y aumenta las tasas de supervivencia, en comparación con la prednisona, pues atraviesa mejor la barrera hematoencefálica ^{142,157}. Al eliminar la irradiación cráneo-espinal de los protocolos de tratamiento más contemporáneos se han conseguido reducir las secuelas neurocognitivas, endocrinológicas y vasculares asociadas a la misma. Además, en caso de recaer los pacientes en SNC, la mayoría pueden ser rescatados con los tratamientos empleados en la actualidad ¹⁵⁴. Aunque no se debe olvidar que, aunque se reduce la neurotoxicidad, la terapia intratecal también puede producirla, incluyendo convulsiones y leucoencefalopatía ²³⁷. Todos los grupos cooperativos realizan terapia dirigida al SNC en las fases de tratamiento previas al mantenimiento, y algunos grupos cooperativos (por ejemplo, COG, SJCH y DFCI) mantienen también la administración de quimioterapia intratecal durante la fase de mantenimiento. Además, es controvertido si es mejor emplear tratamiento triple intratecal (MTX, ARA-C y corticoide) o MTX intratecal exclusivo, no habiéndose encontrado grandes

diferencias, por lo que es variable dentro de los grupos cooperativos los fármacos intratecales seleccionados ²³⁸.

II. Testículos

La afectación testicular manifiesta al diagnóstico ocurre en torno en un 2% de los pacientes masculinos. Aunque inicialmente se relacionó con mal pronóstico, con los protocolos de tratamiento actuales no parece ser así, pudiendo jugar un papel importante las altas dosis de MTX. Actualmente con el tratamiento quimioterápico sistémico suele resolverse, sin precisar añadir irradiación testicular. Generalmente, si tras la consolidación persiste la sospecha de afectación testicular, debería realizarse una biopsia y en caso de estar afecto se indicaría radioterapia en dicha región ^{239,240}.

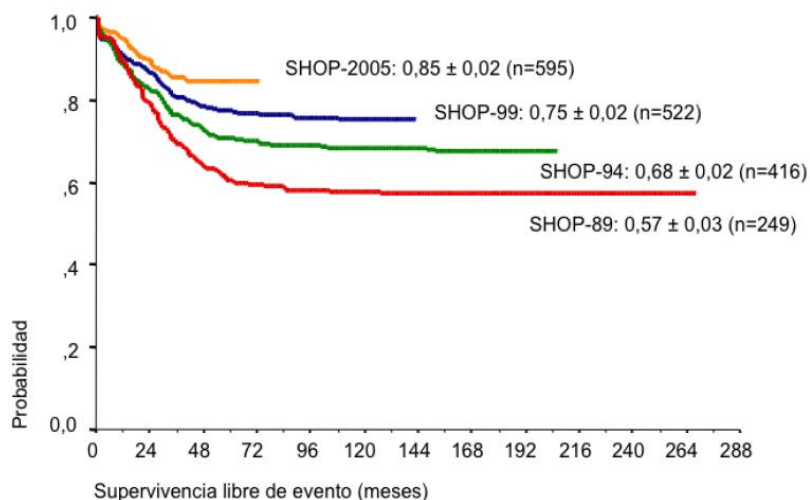
d) TRATAMIENTO DE LA LLA EN ESPAÑA

En España, hasta hace poco coexistían 2 grupos cooperativos para el tratamiento de la LLA pediátrica: el grupo SEHOP (Sociedad Española de Hematología y de Oncología Pediátrica, previamente conocido como SHOP) y el grupo PETHEMA. Miembros de ambos grupos elaboraron conjuntamente el actual protocolo de tratamiento para pacientes pediátricos con LLA en España: SEHOP-PETHEMA 2013. Las recomendaciones de tratamiento en este protocolo son producto de los trabajos realizados previamente por ambos grupos (figura 3 y tabla 9).

Las conclusiones más destacables de los sucesivos protocolos del grupo SHOP (figura 3), desde la implementación del primero de ellos en 1989, fueron ^{241,242}:

- La quimioterapia de consolidación tardía no mejora los resultados en pacientes de alto riesgo (LAL/SHOP-89).
- La intensificación del tratamiento y el incremento de pacientes en el grupo de alto riesgo supuso un aumento de la SLE, objetivada principalmente en los pacientes de inmunofenotipo B y de riesgo estándar (LAL/SHOP-94)
- La mayor intensificación del tratamiento en los pacientes de mayor riesgo y con inmunofenotipo T, con el aumento de dosis de Cy y de ASP, supuso una mejoría significativa de la SLE (LAL/SHOP-99)
- El aumento de dosis de metrotexato a 5 gramos/m² y la adición de imatinib en los pacientes con LLA Ph+ supuso una mejoría significativa de la SLE (LAL-SHOP-2005).

Figura 3: SLE en protocolos sucesivos grupo SHOP (reproducido de protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).



Por su parte, en el grupo PETHEMA con la aplicación de sus protocolos de tratamiento alcanzaron SLE del 80% y SG mayor del 85% en los pacientes de bajo e intermedio riesgo. Mientras que los pacientes de alto riesgo (15% del total) los resultados fueron peores, con SLE y SG por debajo del 50%. A destacar los pacientes con LLA Ph+, en los que se incluyó tratamiento con imatinib a la quimioterapia tradicional. En los últimos años, añadieron la aplicación de la ERM mediante CF para seleccionar pacientes en distintos grupos de riesgo. En los de alto riesgo también determinaba actuaciones terapéuticas, como la necesidad o no de alo-TPH. Por otro lado, la sustitución de la radioterapia craneal por quimioterapia intratecal y MTX a altas dosis fue igual de eficaz, produciendo menor morbilidad neurológica. En el protocolo PETHEMA LAL-2001-BR (pacientes de bajo riesgo) para disminuir la toxicidad acumulativa se bajó la dosis de antraciclínicos (de 180 mg/m² a 120 mg/m²), se incluyó la detección de ERM por CF (especialmente importante al final de la inducción y en la semana 12-14) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaídas y de esta manera intensificar su tratamiento incluyéndolos en grupos de mayor riesgo, y se omitió el uso de radioterapia (sustituida por la profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal). Los resultados fueron favorables con una SLE de 80 ± 6% y la SG del 86 ± 5%²⁴³. En el protocolo PETHEMA LAL 96-RI para pacientes de riesgo intermedio se sustituyó la radioterapia craneal por quimioterapia intratecal profiláctica, siendo igual de eficaz, y se intensificó la inducción con Cy la primera semana. La SLE a los 5 años fue del 80% y la SG del 86%. El protocolo PETHEMA LAL-2005-AR para pacientes de alto riesgo consiguió disminuir el número de pacientes con alo-TPH, al no realizarse en los que tenían una buena eliminación de la ERM tras la consolidación, objetivada mediante CF. De esta manera, se limitó el alo-TPH a un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo. Se alcanzó una SLE del 58% y una SG del 61%,

superiores al protocolo PETHEMA previo para pacientes de alto riesgo (SLE y SG inferiores al 50%).

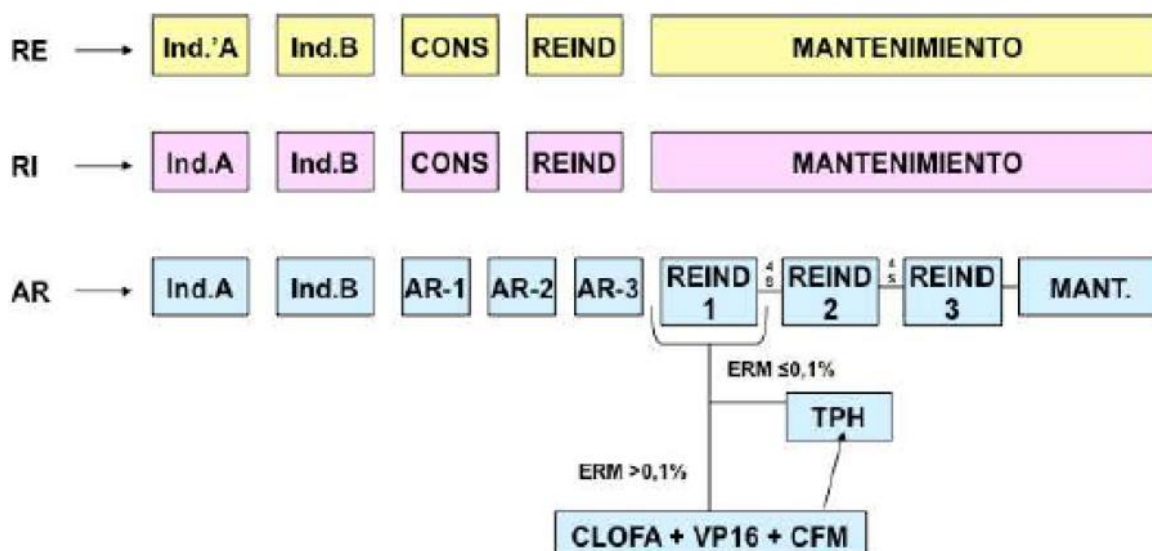
Tabla 9: Supervivencia protocolos PETHEMA.

Protocolo	Bibliografía	Periodo	SLE*	SG*
ALL-89	Ortega et al ¹⁸¹	1989-1994	58% BR: 71% RI: 69% AR: 30%	69% BR: 86% RI: 76% AR: 44%
LAL-AR/93	Ribera et al ²⁴⁴	1993-2002	45%	48%
LAL-RI/96	SEHOP-PETHEMA ⁴⁹	1996-2007	80%	86%
LAL-BR/2001	SEHOP-PETHEMA ⁴⁹	2001-2015	90%	93%
LAL-AR/2005	SEHOP-PETHEMA ⁴⁹	2005-2014	58%	61%

Nota: * Estimadas las supervivencias: a los 10 años en ALL-89 y LLA-RI/96; a los 5 años en LLA-AR/93, LAL-BR/2001 y LAL-AR/2005. BR: bajo riesgo, RI: riesgo intermedio, AR: alto riesgo.

En el protocolo vigente en España (SEHOP-PETHEMA 2013), encontramos distintas fases de tratamiento, que varían según el grupo de riesgo (figura 4). Estas fases y los fármacos empleados se basan en los esquemas terapéuticos del grupo BFM.

Figura 4: Fases de tratamiento LAL según protocolo SEHOP-PETHEMA 2013.



- **Inducción:**

Consta de una primera fase que dura 4 semanas y el tratamiento incluye prednisona, VCR, DNR (mayor número de dosis conforme aumenta el riesgo) y PEG-ASP. Además, hay una segunda fase de inducción (IB) empleando Cy, ARA-C y MP.

- **Consolidación:**

El fármaco clave en la consolidación es MTX (altas dosis), empleado conjuntamente con MP. Los pacientes de alto riesgo son tratados con varios ciclos de poliquimioterapia intensiva, incluyendo fármacos no empleados en primera línea en pacientes de menor riesgo, como la ifosfamida y etopósido. Algunos de estos pacientes realizan alo-TPH.

- **Reinducción:**

Los fármacos empleados durante la reinducción son similares a los de la inducción (VCR, Cy, DNR, dexametasona, ASP, ARA-C y tioguanina).

- **Mantenimiento:**

Se basa en la administración de MTX semanal y MP diaria hasta cumplir 2 años de tratamiento desde el diagnóstico. Además, los pacientes de riesgo intermedio realizan tratamiento con PEG-ASP.

- **Alo-TPH:**

Las altas tasas de curación empleando quimioterapia exclusivamente ha supuesto que las indicaciones de TPH en primera RC sean restrictivas. Estas indicaciones, según las directrices del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, son:

- 1) No RC tras el tratamiento de inducción A, confirmada por CF.
- 2) ERM $\geq 1\%$ tras inducción A y ERM $\geq 0.1\%$ previo a consolidación o bloque AR-1.
- 3) ERM $\geq 0.1\%$ previo a bloque AR-1 y alguna de las siguientes características: t (4;11), hipodiploidía o LAL-T con mala respuesta prednisona.
- 4) ERM $\geq 0.01\%$ tras bloque AR-3.

- **Otras consideraciones del tratamiento:**

- Profilaxis del SNC: se emplea terapia intratecal con ARA-C, hidrocortisona y MTX, pues la quimioterapia intravenosa atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica. El número de dosis es variable, dependiendo del riesgo en el que hayamos estratificado al paciente y de la afectación del SNC al diagnóstico. Así pues, los pacientes de riesgo estándar sin afectación inicial de SNC reciben un total de 15 dosis

de triple intratecal y los pacientes de alto riesgo en los que no se realice TPH reciben hasta 26 dosis.

- Pacientes con síndrome de Down: se disminuye la dosis de antraciclinas y MTX, para intentar reducir la toxicidad.
- Pacientes con LLA Ph+: incluidos en el grupo de alto riesgo, se añade imatinib al tratamiento, el cual se inicia el día +15 de la inducción y se mantiene hasta el final del tratamiento.

e) TRATAMIENTO EN RECAÍDAS

La recaída de la LLA supone uno de los principales problemas en oncología pediátrica, con una incidencia aproximada del 15% en los pacientes pediátricos con LLA, siendo una de las principales causas de exitus por cáncer en niños. Aunque es frecuente que se consiga una segunda RC tras iniciar tratamiento de rescate, las tasas de nuevas recaídas son elevadas, no alcanzándose tasas de supervivencia superiores al 50% con las estrategias terapéuticas clásicas adoptadas por los distintitos grupos cooperativos internacionales²⁴⁵⁻²⁴⁷. Este pronóstico sombrío ha traído consigo la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos y la inclusión de tratamientos dirigidos ante distintas dianas moleculares e inmunoterapia, fundamentalmente en los casos de LLA-B.

Al igual que en el debut de una LLA, es muy importante realizar una adecuada estratificación de los pacientes según riesgo, para diseñar un enfoque terapéutico adecuado. El momento en el que tiene lugar la recaída es el factor pronóstico inicial más importante, aconteciendo la mayoría durante el tratamiento o los 2 primeros años tras haber finalizado el mismo. El grupo BFM clasifica las recaídas según el momento de aparición en: muy precoz (< 18 meses desde el diagnóstico), precoz (\geq 18 meses tras el diagnóstico y durante los 6 meses tras finalizar el tratamiento o mientras dure el mismo) o tardía (\geq 6 meses desde el fin del tratamiento). Para COG las recaídas precoces son las que ocurren antes de 36 meses tras el diagnóstico inicial, y tardías las que suceden posteriormente. Las recaídas precoces constituyen el factor de peor pronóstico descrito, independientemente de la intensidad de tratamiento empleada. La localización de la recaída también es de gran valor, siendo las medulares aisladas las de peor pronóstico y las extramedulares aisladas las que tienen mejores tasas de supervivencia. La explicación de este hecho radica en que las recaídas extramedulares posiblemente se deben a que una cantidad de células persistieron tras el tratamiento inicial por hallarse en localizaciones "santuario". En estas localizaciones el acceso de la quimioterapia se encuentra dificultado, por ejemplo, por la barrera hematoencefálica, pero las células neoplásicas mantienen la quimiosensibilidad. Por otro lado, las recaídas

combinadas (afectación medular y extramedular) presentan unos resultados intermedios. Otros factores asociados a mal pronóstico, se trata de aquellas LLA recaídas con un fenotipo T y las que acontecen en pacientes que ya han sido sometidos a un alo-TPH ^{248,249}. Además, como se explicó anteriormente, determinadas alteraciones citogenéticas como mutaciones en TP53, NR3C1 o en genes relacionados con la vía RAS están asociadas a mal pronóstico. En el futuro, la inclusión de factores de riesgo citogenéticos para la estratificación más adecuada de los pacientes podría ayudar a mejorar los resultados ²⁵⁰.

En síntesis, los esquemas terapéuticos clásicos en las recaídas incluyen quimioterapia convencional, radioterapia si afectación del SNC y alo-TPH (salvo en los pacientes estratificados en los grupos de mejor pronóstico). Pero con estas modalidades de tratamiento el pronóstico sigue siendo sombrío, por lo que se han desarrollado nuevas estrategias de tratamiento, revisando a continuación las de mayor trascendencia.

f) NUEVAS TERAPIAS:

- **Anticuerpos monoclonales:**

Se han desarrollado diversos anticuerpos dirigidos a diferentes dianas, siendo blinatumomab e inotuzumab ozogamicina los más empleados, al tener como dianas CD19 y el CD22, respectivamente, que son 2 antígenos expresados en la mayoría de las células leucémicas de precursores B. **Blinatumomab** es un anticuerpo monoclonal biespecífico, cuya función consiste en unir las células leucémicas CD19+ a las células citotóxicas T CD3+ para que éstas eliminen las células tumorales. Está demostrada su eficacia en pacientes pediátricos con LLA-B recaída o refractaria, permitiendo alcanzar una ERM indetectable en muchos de estos pacientes ²⁵¹. Generalmente, se emplea en pacientes con niveles detectables de ERM, a pesar de la quimioterapia convencional, como terapia puente hasta el TPH. De esta forma, se podría negativizar la ERM, lo cual aumenta las probabilidades de que el TPH sea exitoso, disminuyendo el riesgo de recaídas tras el mismo. **Inotuzumab ozogamicina** está conjugado con un derivado de la calicheamicina con efecto citotóxico y dirigido frente a CD22. Tras su unión a este antígeno de la célula leucémica, se internaliza en la misma, liberándose el derivado de la calicheamicina, provocando la muerte de la célula leucémica. También se ha evidenciado su eficacia en pacientes pediátricos con LLA-B refractaria o en recaída ²⁵².

- **Linfocitos T-CAR 19:**

Mediante técnicas de ingeniería genética se induce la expresión de los receptores antigénicos quiméricos (CAR) en los linfocitos T, permitiendo a estos últimos dirigirse frente

al antígeno CD-19 de las células leucémicas. Han supuesto una revolución, permitiendo lograr remisiones completas y duraderas en pacientes con LLA-B en fases muy avanzadas, incluso tras varias recaídas y alo-TPH. Las toxicidades más relevantes de este tratamiento son: 1) síndrome de liberación de citocinas (generalmente más grave cuanto mayor carga de enfermedad haya al iniciarse el tratamiento, pudiendo llegar a suponer un riesgo vital para el paciente, siendo el tocilizumab uno de los fármacos empleados en estas circunstancias); 2) neurotoxicidad (habitualmente transitoria y reversible, pero que también puede comprometer la vida del paciente); 3) aplasia de linfocitos B (puesto que los linfocitos B también expresan el antígeno CD19 contra el que van dirigidos los linfocitos T-CAR 19)²⁵³. Además, en la actualidad se están comenzando a emplear linfocitos T-CAR alogénicos de donantes sanos, para evitar la limitación que puede suponer obtenerlos de los pacientes enfermos, puesto que en muchos de los casos se encuentran en una situación avanzada de su LLA-B. Por otra parte, uno de los mecanismos por los que puede fracasar este tratamiento es el escape antigénico, por el cual las células leucémicas dejan de expresar el antígeno CD-19. Para evitarlo, se están diseñando T-CAR duales biespecíficos que reconocen más de un antígeno. Por ejemplo, en el ensayo AMELIA (NCT03289455), se emplean linfocitos T-CAR humanizados y están dirigidos frente a CD19 y CD22. Se está investigando su empleo en fases menos avanzadas de la enfermedad: por ejemplo, en pacientes con LLA-B de alto riesgo con ERM persistente tras las primeras fases de tratamiento, como en los ensayos clínicos CASSIOPEIA (NCT03876769) y ALLTogether (NCT04307576).

- **Otros tratamientos:**

Hay otros fármacos prometedores que podrían ser eficaces y tener su lugar en el tratamiento de la LLA. Como los inhibidores de proteasoma (por ejemplo, bortezomib), ruxolitinib (podría ser activo frente a leucemias con alteraciones de la vía JAK) o los inhibidores de MEK como trametinib (podrían ser de utilidad si los blastos presentan mutaciones en la vía de señalización RAS/MAPK).

- **Otros tratamientos para LLA-T:**

Los avances en el tratamiento de la LLA-B, no han acontecido de la misma manera en la LLA-T. La nelarabina, un análogo de nucleósido selectivamente tóxico para las células T, obtuvo buenas tasas de respuestas en las LLA-T recaídas²⁵⁴. Por ello, el grupo cooperativo COG lo añadió en el tratamiento de primera línea de pacientes recién diagnosticados de LLA-T, mejorando las tasas de supervivencia, sin aumentar de forma significativa la incidencia de neurotoxicidad en los pacientes (potencial efecto adverso relacionado con el uso de nelarabina)²⁵⁵. En recaídas, otras opciones terapéuticas en investigación son: bortezomib, inhibidores de JAK (ruxolitinib) o en el caso de la activación de la vía de señalización NOTCH1

podrían ser de utilidad fármacos que inactiven esta vía (inhibidores de gamma-secretasa o de ADAM10). La inmunoterapia en LLA-T, de momento no ha sido exitosa, sin haberse podido implementar la terapia CAR-T. Hay un ensayo clínico abierto en USA (NCT03384654) en pacientes con LLA-T refractarios o en recaída con un anticuerpo monoclonal llamado daratumumab (anti-CD38), el cual mostró resultados esperanzadores en fase preclínica.

1.9 TOXICIDADES AGUDAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO

Los efectos adversos producidos por la propia enfermedad y por los fármacos empleados pueden ser numerosos y variados. El aumento en las tasas de supervivencia en las últimas décadas, en parte se debe a la mejora del soporte terapéutico para tratar estas complicaciones. A pesar de ello, hay pacientes que fallecen por toxicidad relacionada con el tratamiento de la LLA, especialmente en las recaídas, siendo la causa más frecuente las infecciones^{256,257}. Algunas de las toxicidades más relevantes son:

- **Mielosupresión e inmunosupresión:**

La inmunodeficiencia y mielosupresión, secundarias al tratamiento y enfermedad, predisponen a los pacientes con LLA a presentar infecciones bacterianas, fúngicas y virales. Las infecciones son la principal causa de MRT, fundamentalmente las bacterianas. Por ello, es trascendental que los pacientes con LLA en tratamiento y fiebre sean evaluados y tratados enérgicamente, ante una potencial complicación infecciosa. La incidencia de infecciones es mayor en la fase de inducción, en pacientes de alto riesgo que reciben bloques intensivos de poliquimioterapia y/o TPH y en pacientes en recaída.

Es universal que todos los pacientes con LLA reciban trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, siendo variable la profilaxis antifúngica y antiviral según la institución y el riesgo de neutropenia prolongada en función de la fase del tratamiento en la que se encuentre el paciente.

- **Síndrome de lisis tumoral:**

Engloba un conjunto de complicaciones metabólicas que se producen, fundamentalmente, en la fase inicial del tratamiento de inducción. Es producto de la lisis rápida de una gran cantidad de células leucémicas. Esta rápida eliminación puede causar una producción excesiva de ácido úrico y, por consiguiente, su mayor excreción renal hace que pueda precipitar en los túbulos renales, conduciendo a una insuficiencia renal. Además, pueden aparecer las siguientes alteraciones electrolíticas: hiperpotasemia, hiperuricemia,

hiperfosfatemia y secundariamente hipocalcemia. Para prevenirlo es importante la hiperhidratación con fluidos y, de esta forma, incrementar el flujo tubular renal, estimulando así la diuresis, lo cual facilita la eliminación de uratos y fosfatos, evitando su precipitación en la luz tubular. Además, para la profilaxis y tratamiento de la hiperuricemia se pueden emplear fármacos como el alopurinol o la rasburicasa ²⁵⁸.

- **Mucositis:**

Se trata de una inflamación de la mucosa del aparato digestivo secundaria al tratamiento con quimioterapia, favoreciendo su aparición la mielosupresión asociada a la terapia. Ocurre en aproximadamente el 40% de los pacientes con LLA, fundamentalmente tras la administración de agentes alquilantes o antimetabolitos a dosis altas. Se manifiesta principalmente con eritema y/o úlceras de las mucosas, habiendo distintos grados. Aumenta el riesgo de presentar infecciones, fundamentalmente al favorecer la traslocación de gérmenes por la pérdida de la barrera inmunológica que supone la mucosa intestinal. Los pacientes pueden precisar opiáceos para manejar el dolor que ocasiona y nutrición parenteral como soporte nutricional. Determinados polimorfismos genéticos que afectan al metabolismo de fármacos, como en el gen MTHFR, se han asociado con mayor riesgo de presentar mucositis ²⁵⁹.

- **Trombosis:**

El cáncer en la edad pediátrica que más se ha relacionado con la aparición de episodios de tromboembolismo venoso es la LLA. La fase de inducción de tratamiento es la etapa donde ocurren más eventos trombóticos. Los factores de riesgo, más frecuentemente descritos, son: tratamiento con ASP (más aún si se emplea concomitantemente con corticoides), portador de catéter venoso central, coexistencia de trombofilia y la mayor edad ^{260,261}. La ASP, además de inhibir la producción de proteínas en las células leucémicas, provoca una disminución de la síntesis de varias proteínas plasmáticas que intervienen en la coagulación y fibrinólisis. Por ello, su uso aumenta el riesgo de trombosis y hemorragia (esta última en menor medida). Algún estudio indica que, dentro de los distintos tipos de ASP, *Erwinia* ASP es la formulación que implica menor riesgo trombótico ²⁶².

- **Neuropatía periférica:**

El fármaco más relacionado con este efecto secundario es la VCR, manifestándose en la mayoría de los pacientes con LLA, aunque solo es clínicamente significativa en aproximadamente 1/3 de los pacientes. Afecta a fibras sensitivas, motoras o autonómicas. Los síntomas más comunes son: parestesias, dolor neuropático, hiporreflexia, debilidad, estreñimiento y, en casos más graves, parálisis de cuerdas vocales. Generalmente, la

neuropatía por VCR es reversible, pero la mejoría es gradual, pudiendo prolongarse varios meses. Cuando los síntomas son severos puede ser necesario reducir la dosis e incluso suspender el fármaco, mientras que en los casos leves habitualmente los pacientes pueden continuar recibiendo la misma dosis ²⁶³. Un estudio asoció la presencia de un polimorfismo genético en la región CEP72 con mayor riesgo y gravedad de neuropatía periférica por VCR ²⁶⁴.

- **Encefalopatía aguda (methotrexate-related stroke-like syndrome):**

Suele acontecer durante los 21 días posteriores a la administración intravenosa o intratecal de MTX. Clínicamente los pacientes pueden presentar cefalea, alteraciones del nivel de conciencia, paresia o parálisis, afasia o disartria, y convulsiones. En la RM cerebral se observan cambios en la sustancia blanca, los cuales suelen ser transitorios. La sintomatología generalmente se resuelve completamente a los pocos días. El riesgo de recurrencia al reiniciar la terapia con MTX es bajo ²⁶⁵.

- **Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES):**

Se trata de una entidad caracterizada clínicamente por un cuadro de cefalea, alteraciones del nivel de conciencia, convulsiones y trastornos visuales. Radiológicamente se objetiva por la presencia de edema cerebral vasogénico mediante RM, fundamentalmente en la sustancia blanca de la región parietooccipital. La fisiopatología no está totalmente definida, siendo varios los mecanismos propuestos. La hipertensión arterial provoca vasodilatación arteriolar y secundariamente hiperperfusión, que puede lesionar la barrera hematoencefálica, con la consecuente extravasación de líquido que ocasiona el edema vasogénico. Además, el efecto citotóxico de la quimioterapia puede provocar daño endotelial en la barrera hematoencefálica, lo cual también podría favorecer la presentación del cuadro. Suele ser reversible, aunque pueden quedar secuelas, habiendo casos mortales descritos. Lo más frecuente es que ocurra en la etapa de inducción y en contexto de TPH ^{266,267}. El tratamiento es de soporte y está indicado retirar el fármaco en probable relación con la aparición del cuadro (pudiendo valorar su reintroducción tras la resolución del episodio).

- **Hipertensión arterial:**

Es una complicación frecuente, principalmente en la fase de inducción: está descrito que aproximadamente la mitad de los pacientes pueden desarrollar hipertensión arterial en esta fase, asociándose principalmente al tratamiento con glucocorticoides ²⁶⁸.

- **Complicaciones nefrourológicas:**

Destacan la cistitis hemorrágica y la nefrotoxicidad relacionada con altas dosis de MTX intravenoso. La cistitis hemorrágica es secundaria al daño vesical que provoca la acroleína, metabolito producido por la Cy e ifosfamida, excretado por el riñón. Se puede prevenir con hiperhidratación y uromitexan (fármaco que reacciona con la acroleína, inactivando su efecto urotóxico). Por otro lado, el MTX se elimina principalmente por la orina sin metabolizar, pudiendo precipitar en los túbulos renales y ocasionar su necrosis, lo que podría conllevar a una insuficiencia renal. Para evitarlo, se recomienda hiperhidratación, alcalinización urinaria (en un medio ácido es más fácil que el MTX pueda precipitar en los túbulos), administrar ácido fólico y monitorizar los niveles plasmáticos de MTX para comprobar su adecuada eliminación. En casos severos que se retrase su eliminación y haya toxicidad renal, puede emplearse la carboxipeptidasa G2 que ocasiona la hidrólisis del MTX en metabolitos no tóxicos ²⁶⁹.

- **Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH):**

La hiponatremia es una complicación electrolítica frecuente, siendo ocasionada en aproximadamente 1/3 de los casos por un SIADH, el cual se produce secundario a algunos de los quimioterápicos empleados, siendo la VCR y Cy los más frecuentemente relacionados. Puede cursar sin sintomatología o con clínica, fundamentalmente neurológica (decaimiento, estupor, coma y convulsiones). En su tratamiento es fundamental la restricción hídrica (habitualmente se limitan los aportes hídricos a 2/3 de las necesidades basales) ²⁷⁰.

- **Insuficiencia suprarrenal:**

La mayoría de los pacientes presentan una supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, secundario a la administración prolongada de corticoides durante el tratamiento de inducción o reinducción, pudiendo durar varias semanas tras la suspensión de los corticoides. Por ello, en contexto de situaciones de estrés como infecciones, traumatismos o cirugía, siempre debe valorarse el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona ²⁷¹.

- **Hepatotoxicidad:**

Las formas más habituales de toxicidad hepática son la hepatitis con ascenso de transaminasas y colestasis con aumento de bilirrubinemia. Los fármacos empleados que más habitualmente provocan esta toxicidad son MTX, MP, tioguanina, ASP y doxorubicina. Generalmente la hipertransaminasemia no suele ser un criterio de suspender o reducir la dosis del fármaco, salvo que se acompañe de disfunción hepática ²⁷². Otra complicación menos habitual, es el SOS hepática, siendo más frecuente que acontezca después de un

TPH. Su diagnóstico precisa de al menos 3 de los 5 siguientes criterios: hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, ascitis, ganancia ponderal $\geq 5\%$ y trombocitopenia ²⁷³.

- **Pancreatitis asociada a asparraginas:**

Se trata de una complicación con una incidencia entre el 2-10%. Al menos deben cumplirse 2 de los siguientes 3 criterios, para establecer su diagnóstico: dolor abdominal característico, ascenso de amilasa o lipasa $\geq 2-3$ veces respecto a la normalidad y pruebas de imagen sugestivas de pancreatitis. La suspensión del tratamiento con ASP puede relacionarse con un mayor riesgo de recaída, por ello la mayoría de grupos cooperativos solo recomiendan su suspensión tras un cuadro de pancreatitis grave ²⁷⁴.

- **Reacciones de hipersensibilidad:**

Los fármacos quimioterápicos que más frecuentemente provocan reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, son la ASP y las epipodofilotoxinas (etopósido). Referente a la ASP, especial mención merece la inactivación silente, que se debe a la aparición de anticuerpos neutralizantes frente a la ASP en pacientes sin ninguna manifestación clínica de reacción alérgica. Para detectarla es importante medir en plasma los niveles de actividad de ASP. En caso de que se confirme la inactivación silente y, por tanto, una acción ineficaz de la ASP, es recomendable cambiar la formulación de ASP ²⁷⁵.

- **Osteonecrosis:**

Se trata de una complicación común de la terapia, fundamentalmente en los pacientes adolescentes. Los corticoides son los fármacos que implican mayor riesgo para su aparición, principalmente la dexametasona. También pueden contribuir a su aparición la ASP y MTX ²⁷⁶.

1.10 SECUELAS

Las complicaciones a largo plazo son variadas, estando relacionadas con la intensidad del tratamiento recibido y la edad del paciente (por ejemplo, la infertilidad tiene mayor incidencia si el tratamiento es durante la adolescencia). Es de vital importancia que los pacientes supervivientes sigan controles regulares por especialistas que conozcan las posibles complicaciones secundarias al tratamiento que han recibido, pues pueden limitar su calidad de vida. Entre las complicaciones a largo plazo destacan:

- **Toxicidad neurológica:**

Múltiples estudios han evidenciado que el tratamiento de la LLA conlleva un deterioro cognitivo en los pacientes, asociándose fundamentalmente con la radioterapia craneal y la administración de quimioterapia intratecal. La capacidad de atención, memoria, velocidad de procesamiento de la información y habilidades motoras finas se ven afectadas, lo que se puede traducir en un menor cociente intelectual y dificultades para el aprendizaje. Es de gran importancia que los pacientes que han padecido una LLA tengan un seguimiento neurocognitivo específico para detectar estos posibles déficits ^{277,278}.

- **Toxicidad endocrinológica:**

Los pacientes tratados de una LLA tienen mayor riesgo de desarrollar algún tipo de disfunción endocrina, siendo las más habituales: trastornos tiroideos, obesidad, osteoporosis, diabetes mellitus, talla baja y disfunción gonadal. Los factores de riesgo fundamentales son la radioterapia y los agentes alquilantes ²⁷⁹. La incidencia de obesidad es mayor en pacientes supervivientes de una LLA, encontrándose como factores predisponentes: sobrepeso al diagnóstico, edad < 6 años, corticoides y radioterapia ²⁸⁰. Respecto a la osteoporosis, la mayoría de pacientes recuperan la densidad mineral ósea a los pocos años de finalizar el tratamiento, aunque en algunos persiste más tiempo, aumentando el riesgo de fracturas. Referente a la talla baja, se ha evidenciado claramente su relación con el empleo de radioterapia ²⁸¹. Por otra parte, hay estudios que señalan que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina y síndrome metabólico tienen mayor incidencia en los supervivientes de LLA que en la población general ²⁸². También se ha relacionado la infertilidad principalmente con el uso de agentes alquilantes (sobre todo si se emplean antes de la pubertad) y con la radioterapia craneal. Además son frecuentes las alteraciones tiroideas, tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, fundamentalmente en los pacientes irradiados ²⁸³.

- **Cardiotoxicidad:**

Se trata de un efecto adverso característico de las antraciclinas, pudiendo aparecer durante el tratamiento o años después de haberlo finalizado. El efecto de las antraciclinas es acumulativo y dependiente de la dosis administrada. Es fundamental monitorizar la aparición de esta toxicidad, generalmente con ecocardiogramas seriados. Para prevenirla puede ser de utilidad emplear dexrazoxane, al reducir el estrés oxidativo producido por los radicales libres dependientes del hierro mediante su quelación, los cuales se asocian a la cardiotoxicidad producida por las antraciclinas ²⁸⁴.

- **Segundos tumores:**

Los pacientes supervivientes de una LLA conforman un grupo poblacional con mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia, siendo la primera causa de mortalidad tardía sin recaída. La inmunosupresión producida por el tratamiento y los efectos carcinogénicos del mismo favorecen su aparición. Las neoplasias hematológicas, típicamente la LMA, tumores cerebrales y tiroideos son las neoplasias más frecuentemente relacionadas. La radioterapia es el principal factor de riesgo asociado. La LMA secundaria se relaciona, principalmente, con haber empleado agentes alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II. Mientras que los tumores sólidos se relacionan más con el antecedente de haber empleado radioterapia ^{285,286}.

Introducción

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis y objetivos

Hipótesis y objetivos

En las últimas décadas, gracias a los conocimientos aportados por los grupos cooperativos internacionales, se han logrado grandes avances en el pronóstico de la LLA en la edad pediátrica y con los tratamientos actuales se consiguen tasas de supervivencias superiores al 90% en los mejores centros del mundo. Con todo, estos resultados no se logran en todos los hospitales e incluso existen diferencias entre centros del mismo país.

Desde la creación de la Unidad de Oncohematología Pediátrica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), en el año 1998, la aplicación de los nuevos conocimientos de la LLA pediátrica han sido el eje del tratamiento y seguimiento de los pacientes con esta enfermedad y, bajo estas premisas, nos planteamos las siguientes **HIPÓTESIS DE TRABAJO:**

- 1) Las características clínicas de los pacientes y las biológicas de la LLA pueden facilitar el reconocimiento de los principales factores pronósticos de esta patología.
- 2) El tratamiento de LLA pediátrica en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA es efectivo y seguro, alcanzando tasas de supervivencia y morbilidad que no difieren de las descritas en la literatura por los grandes grupos cooperativos.

Hipótesis y objetivos

Para contrastar estas hipótesis, a través del estudio de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en el HCUVA desde la instauración de la Unidad de Oncohematología Pediátrica, nuestro trabajo persigue los siguientes **OBJETIVOS PRIMARIOS:**

1) Identificar los principales factores pronósticos de los pacientes pediátricos con LLA. Para ello analizamos la relación con la supervivencia de las siguientes variables:

- Características demográficas y clínicas del paciente.
- Características biológicas de la LLA.
- Protocolos de tratamiento y respuesta al mismo.
- Alo-TPH (indicación, tipo, ERM previa y EICR).
- Características de las recaídas.

2) Estudiar la efectividad y morbilidad del tratamiento de la LLA en la edad pediátrica en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA, comparándolas con las reportadas en la literatura. Para ello, analizamos la SG y SLE, así como toxicidades durante el tratamiento (incluyendo mortalidad relacionada con el mismo) y secuelas a largo plazo en los supervivientes.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Diferencias entre LLA-B y LLA-T en relación con algunas variables clínico-demográficas de los pacientes y la cinética de eliminación de la ERM.
2. Impacto de la anemia y trombopenia en el pronóstico y biología de la LLA.
3. Describir las principales toxicidades agudas asociadas al tratamiento.
4. Riesgo de alergia ASP según las distintas formulaciones y fase del tratamiento.
5. Estudiar la influencia de la intensidad del tratamiento en la aparición de secuelas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Material y métodos

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y analítico de pacientes diagnosticados y tratados de LLA en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA (unicéntrico). Se realiza recogida retrospectiva de los datos entre enero 1998-octubre 2017 y prospectiva desde noviembre 2017 hasta el 31 de octubre de 2020.

3.2 POBLACIÓN ESTUDIADA

La muestra estuvo constituida por todos los pacientes diagnosticados y tratados de LLA desde enero de 1998 hasta diciembre de 2019 en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA. Se recogió la información de la historia clínica de los pacientes, desde el diagnóstico hasta la última visita de cada paciente. Dicha información estaba en su mayoría informatizada, salvo en los pacientes más antiguos (historia clínica en papel), gracias al esfuerzo de todos los médicos de la Unidad, que realizaban informes digitales de todos los ingresos de los pacientes, así como de sus visitas en consultas. Se analizaron los resultados con un seguimiento de la cohorte hasta el 31/10/2020. Destacar que el periodo de inicio de inclusión de los pacientes analizados coincide con la apertura de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA. Desde su apertura se derivan la totalidad de los pacientes pediátricos (< 14 años) diagnosticados de LLA en la Región de Murcia, al tratarse de la única Unidad especializada en Oncohematología Pediátrica en dicha Región.

Se excluyeron pacientes con LLA diagnosticados y tratados previamente en otros centros, como los procedentes de otros países en vías de desarrollo, los cuales se beneficiaron de continuar tratamiento en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA gracias a la colaboración con la Fundación Española para la Lucha contra la Leucemia (FELL). Tampoco se incluyeron pacientes con leucemia tipo Burkitt (de células B maduras), con tratamiento muy diferente.

El periodo de seguimiento fue variable para:

a) Determinación de **eventos** (fallo de inducción-refractoriedad, recaída, segunda neoplasia o exitus): se empleó como última fecha la de fin de seguimiento del estudio (octubre 2020), comprobando los posibles eventos porque los pacientes aún estaban en seguimiento en la Unidad de Oncohematología Pediátrica o de Pediatría Medioambiental del HCUVA; o en su defecto contactando telefónicamente con los pacientes para determinar los mismos.

b) Incidencia de **secuelas** por el tratamiento: se consideró como fecha fin de seguimiento la última visita en la Unidad de Oncohematología Pediátrica o de Pediatría

Medioambiental del HCUVA, pues telefónicamente era difícil determinar posibles secuelas (salvo eventuales segundas neoplasias, que al tratarse de un evento sí se incluyeron hasta la fecha fin de seguimiento del estudio).

3.3 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

3.3.1 Variables relacionadas con el paciente

1.1. Sexo: masculino o femenino.

1.2. Edad en el momento del diagnóstico, expresada en años.

1.3. Grupo étnico: caucásico, latinoamericano, árabe u otros.

1.4. Procedencia: unidad u hospital del que fueron derivados los pacientes a la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA.

1.5. Índice masa corporal (IMC) al diagnóstico: en función del mismo, siguiendo criterios de la OMS, clasificamos si los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad.

3.3.2 Variables clínico-analíticas

2.1. Motivo de consulta: síntomas que derivaron a consultar al paciente en centro sanitario, concluyendo finalmente en el diagnóstico de la enfermedad.

2.2. Tiempo de evolución (días) desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico.

2.2. Presencia de adenopatías, masa mediastínica, hepatomegalia y/o esplenomegalia en el momento del diagnóstico.

2.3. Cifra de leucocitos ($\times 10^9/L$) en el hemograma al diagnóstico de la enfermedad. Subdividimos también en los siguientes subgrupos: $< 20 \times 10^9/L$, $20-50 \times 10^9/L$ o $> 50 \times 10^9/L$. El punto de corte de $20 \times 10^9/L$ fue seleccionado en el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 para estratificar el riesgo de los pacientes, mientras que el de $50 \times 10^9/L$ fue escogido en los criterios del National Cancer Institute (NCI) de Estados Unidos.

Además, siguiendo los criterios del NCI, distinguimos dos grupos de riesgo en función de la edad y el recuento de leucocitos (tabla 10). Estas variables son empleadas para la estratificación del riesgo en muchos protocolos de tratamiento ²⁸⁷.

Tabla 10. Grupos de riesgo según criterios NCI.

Riesgo estándar	Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • $< 50 \times 10^9/L$ leucocitos al debut y • Edad < 10 años 	<ul style="list-style-type: none"> • $> 50 \times 10^9/L$ leucocitos al debut o • Edad ≥ 10 años

*Nota: * Esta clasificación no sirve para estratificar a los pacientes menores de 1 año con LLA, por lo que se excluyen de la misma.*

2.4. Cifra de neutrófilos ($\times 10^3/ml$) en el hemograma al diagnóstico. Si presentaban neutropenia la subdividimos en: leve ($0.5-1$ neutrófilos $\times 10^3/ml$), equivalente a un grado 2 en escala CTVAE v5.0; moderada (<1 y ≥ 0.5 neutrófilos $\times 10^3/ml$), grado 3 en escala CTVAE v5.0; severa (<0.5 neutrófilos $\times 10^3/ml$), grado 4 en escala CTVAE v5.0.

2.5. Cifra de hemoglobina (g/dL) en el hemograma al diagnóstico. Si presentaban anemia la subdividimos en leve (hemoglobina por debajo de dos desviaciones estándar con respecto a la media que corresponde para edad-sexo del paciente y por encima de 10 g/dL), grado 1 en escala CTVAE v5.0; moderada (hemoglobina entre 8-10 g/dL), grado 2 en escala CTVAE v5.0; o severa (hemoglobina < 8 g/dL), grado 3 en escala CTVAE v5.0.

2.6. Recuento plaquetario ($\times 10^9/L$) en el hemograma al diagnóstico. Si presentaban trombocitopenia la subdividimos en leve (<150 y $\geq 50 \times 10^9/L$), grado 1-2 en escala CTVAE v5.0; moderada (<50 y $\geq 20 \times 10^9/L$), grado 3 en escala CTVAE v5.0; o severa ($<20 \times 10^9/L$), grado 4 en escala CTVAE v5.0.

2.7. Presencia o no de linfoblastos en el estudio citomorfológico de SP en el momento del diagnóstico.

2.8. Infiltración MO al diagnóstico, mediante la determinación del porcentaje de linfoblastos en el AMO al momento del diagnóstico. La LLA se diagnosticó, siguiendo criterios morfológicos y de inmunofenotipo, cuando la presencia de blastos en MO era $\geq 25\%$. En caso de no disponer el estudio en MO, se substituyó por su determinación en SP, siempre que la presencia de linfoblastos fuera $\geq 25\%$. Los pacientes con un recuento de blastos inferior e infiltración extramedular fueron diagnosticados de linfoma linfoblástico, excluyéndose del estudio ²⁸⁸.

Analizamos si el % de blastos al diagnóstico, cuantificado mediante CF, se relaciona con el riesgo de presentar eventos.

2.9. Afectación del SNC: definida según clínica, pruebas de imagen y/o citomorfología de LCR. En todos los pacientes se realiza una punción lumbar al diagnóstico, analizándose

dicho líquido mediante citobioquímica y citomorfología. Se clasifican en tres grupos, siguiendo la clasificación del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013:

SNC-1: ausencia de blastos en el LCR.

SNC-2: blastos en el LCR con menos de 5 leucocitos/ μ l y/o punción lumbar traumática (>10 eritrocitos/ μ l) o hemorrágica.

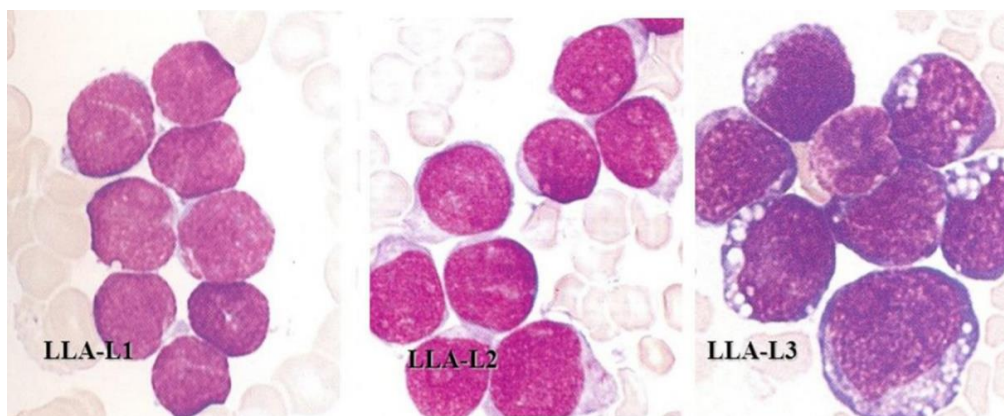
SNC-3: blastos en el LCR con más de 5 leucocitos/ μ l y/o afectación de pares craneales y/o masa tumoral en cerebro o meninges por imagen.

2.10. En el caso de que el sexo fuera masculino, se indica si presentaban infiltración de testes en el momento del diagnóstico.

3.3.3 Variables relacionadas con biología de la LLA

- a) Tipo de LLA, subdivida en los principales grupos: linaje B o T.
- b) Tipo de LLA según la distribución morfológica empleada por la clasificación FAB (figura 5) y la clasificación inmunológica del grupo EGIL (tabla 2 en introducción) en función de las distintas etapas madurativas.

Figura 5. Características citomorfológicas de distintos grupos FAB.



- c) Alteraciones cromosómicas con implicación pronóstica en LLA-B (tabla 7 en introducción), detectadas mediante CF (índice DNA), cariotipo convencional, FISH y/o técnicas moleculares.

Desde la apertura de la Unidad de Oncohematología Pediátrica en el HCUVA (1998) a la actualidad, los distintos métodos diagnósticos utilizados para la detección de alteraciones

cromosómicas han sido diferentes según la fecha del diagnóstico de la LLA. A continuación, se indican los periodos en los que se implementaron los distintos métodos diagnósticos, su desarrollo y el centro donde se realizaron.

○ Índice DNA:

Desde finales de 2011 comenzó a realizarse la determinación del índice de DNA, mediante CF, en los pacientes de la muestra. Este estudio se realizó en el HCUVA. Permite estudiar la ploidía (número de cromosomas) de los linfoblastos y, de esta forma, clasificar a los pacientes en los siguientes grupos con implicación pronóstica:

- <0,8: corresponde a los casos con < 44 cromosomas (hipodiploidía).
- 1: dotación diploide, 46 cromosomas.
- 1-1,09: corresponde a los casos entre 47-50 cromosomas (baja hiperdiploidía).
- 1,10-1,44: corresponde a 51-67 cromosomas (alta hiperdiploidía).
- >1,44: corresponde a casi tetraploidía (68-94 cromosomas).

○ Cariotipo convencional:

La realización de esta técnica se llevó a cabo en el laboratorio del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (centro de referencia). Se envían muestras de todos los pacientes pediátricos diagnosticados de LLA en el HCUVA desde la creación de la Unidad de Oncohematología Pediátrica. Se considera valorable cuando se analizan un mínimo de 20 metafases.

○ FISH:

Empleado complementariamente al cariotipo convencional y permitiendo detectar anomalías crípticas o submicroscópicas en cariotipos normales. Desde la creación de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA se envían muestras de los pacientes con LLA-B al Complejo Asistencial Universitario de Salamanca para la realización de esta técnica, utilizándose en dicho centro diferentes sondas que permiten la identificación de las siguientes alteraciones citogenéticas:

- Reordenamiento BCR-ABL.
- Reordenamientos MLL.
- Reordenamiento ETV6-RUNX1 (TEL-AML1).

De manera complementaria, desde 2012 en el HCUVA se viene realizando también esta técnica, implementándose en este centro definitivamente con la instauración del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013. Se emplearon sondas que permiten detectar:

- Reordenamiento de ETV6-RUNX1 y BCR-ABL.
- Rotura de MLL, IgH y E2A.
- Deleción p16 y Chic2.
- Hiperdiploidía en los cromosomas 4,10 y 17.
- iAMP21.

- Biología molecular:

Hasta su implementación en el HCUVA, estos estudios se realizaban en el laboratorio de biología molecular del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia). Los distintos genes de fusión estudiados en dicho centro, realizando Retrotranscripción (RT) del ARN de las muestras seguida de Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR), fueron los siguientes:

- BCR-ABL.
- ETV6-RUNX1 (TEL-AML1).
- Reordenamientos del gen MLL.

En el HCUVA se viene realizando el estudio molecular de las células leucémicas de los pacientes desde finales de 2012. Se realiza mediante amplificación por PCR anidada en ADN-complementario (reversotranscrito de RNA), estudiándose la presencia de los siguientes genes de fusión:

- Reordenamientos MLL: MLL1-AFX1, MLL1-AF-1, MLL1-AF4, MLL1-AF6, MLL1-AF9, MLL1-MLLT3, MLL1-AF10, MLL1-AF10, MLL1-AF17, MLL1-ELL y MLL1-ENL.
- t(1;19) o E2A-PBX1.
- t(3;5) o NPM-LF1.
- t(3;21) o AML1-EVI-MDS1.
- t(3;21) o AML1-EAP.
- t(5;12) o TEL-PDGFRb.
- t(5;17) o NPM-RARa.
- t(6;9) o DEK-NUP214.
- t(8;21) o AML1-ETO(MGT8).
- t(9;9) o SET-CAN.
- t(9;12) o TEL-ABL.
- t(9;22) o BCR-ABL.
- t(10;11).
- t(11;17) o PLZF-RARa.
- t(12;21) o TEL-AML1.

Material y métodos

- t(12;22) o TEL-MN1.
- t(15;17) o PML-RARa.
- t(16;21) o TLS-ERG.
- t(17;19) o E2A-HLF.
- TAL1d o SIL1-TAL1.
- inv(16) o CBFb-MYH11

Acorde a las recomendaciones actuales de la guía de recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013, clasificamos en 3 grupos de riesgo las LLA-B, en función de su biología:

1) Biología favorable: alta hiperdiploidía (cariotipo convencional: 51 a 65/67 cromosomas; índice de DNA 1.10-1.44) o t(12;21).

2) Biología intermedia: t(1;19), iAMP21, sin alteraciones cromosómicas o inespecíficas. También se incluyen los reordenamientos MLL, salvo cuando se produce con el gen AFF1.

3) Biología desfavorable: hipodiploidia (<45 cromosomas; índice de DNA <0.8), t(4;11) o reordenamiento MLL-AFF1 y t(9;22).

En nuestra serie de pacientes, solo incluimos en estos grupos a los pacientes en los que se pudo realizar un estudio biológico adecuado de la LLA-B, que definimos como aquel que nos permite confirmar la presencia o ausencia de las siguientes alteraciones citogenéticas (determinan grupo de riesgo en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013):

- ETV6-RUNX1 (ya sea por citogenética convencional, FISH o molecular).
- Hiperdiploidia (mediante citogenética convencional o índice de ADN).
- Hipodiploidia (citogenética convencional o índice de ADN).
- Cromosoma Phi+ (citogenética convencional, FISH o molecular).
- MLL-AFF1 (citogenética convencional, FISH o molecular).

Aquellos pacientes en los que no se estudiaron estas anomalías mediante cualquiera de las técnicas señaladas, se excluyeron del análisis según biología. Éstas conforman las anomalías clasificadas como favorables o desfavorables. El resto de anomalías se incluyeron en el grupo pronóstico de biología intermedia, igual que si no se detectaron anomalías cromosómicas. Aunque no se hubieran podido detectar alteraciones de biología intermedia por limitaciones de las técnicas diagnósticas, seguirían formando parte del mismo grupo pronóstico según biología (intermedio). Por ello, no excluimos a los pacientes en los que el

estudio no fue completo para la detección de anomalías de pronóstico intermedio. Por otro lado, la traslocación t(17;19), considerada actualmente de muy mal pronóstico, no se incluyó como criterio de clasificación en nuestros grupos de riesgo, al no estar incluida en la guía SEHOP/PETHEMA 2013 como factor que determinara riesgo del paciente, pues se ha caracterizado recientemente (la mayoría de los estudios europeos y americanos no la han considerado en la estratificación del riesgo hasta hace poco tiempo). En futuros estudios deberá incluirse en el panel de estudio inicial por su conocido impacto pronóstico desfavorable.

3.3.4 Variables relacionadas con grupo de riesgo y protocolo de tratamiento

Han sido diversos los protocolos de tratamiento empleados en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA desde su apertura, utilizando los coordinados por el grupo PETHEMA hasta la instauración del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013.

Durante los primeros años asistenciales de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA, los pacientes de alto riesgo fueron aquellos que cumplían los criterios de inclusión del protocolo PETHEMA 93 hasta la implementación del protocolo PETHEMA 2005 (debiendo cumplir también sus criterios propios) y se trataban con dichos protocolos. Los pacientes de riesgo intermedio eran los que reunían las características para realizar la guía de tratamiento PETHEMA 96. Los pacientes de bajo riesgo eran incluidos en el PETHEMA 89 hasta la puesta en funcionamiento del protocolo PETHEMA 2001, si cumplían sus respectivos criterios de inclusión. Finalmente, desde que entró en vigor el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 (mayo 2013), todos los pacientes siguieron dicho protocolo y la estratificación en grupos de riesgo deriva de la propia clasificación utilizada en el mismo.

A continuación, se indican las características de los diferentes protocolos de tratamiento y criterios de inclusión que debían reunir los pacientes para incluirse en cada grupo de riesgo y protocolo correspondiente:

I. PREVIA INSTAURACIÓN PROTOCOLO SEHOP-PETHEMA 2013:

a) RIESGO INTERMEDIO:

Los pacientes de este grupo se incluían en el protocolo PETHEMA 96, en el cual se usaba un índice de riesgo (IR). Cuando la puntuación de este IR era ≥ 3 y los pacientes no cumplían criterios para ser incluidos en otros esquemas de tratamiento de mayor intensidad (PETHEMA-93 o PETHEMA-2005) seguían esta guía terapéutica. Si la puntuación era inferior, los pacientes seguían protocolos de menor intensidad (PETHEMA-89 o PETHEMA-

2001). Pues bien, la puntuación otorgada a los distintos factores pronósticos para establecer el riesgo en el protocolo PETHEMA-96 era la reflejada en la tabla 11.

Tabla 11. Puntuación factores pronósticos para calculo IR en protocolo PETHEMA 96.

Factores pronósticos	Puntuación
Edad	<ul style="list-style-type: none"> • < 1año: 3 puntos • 1-9 años: 0 puntos • 10-14 años: 2 puntos
Leucocitos (x10⁹/L)	<ul style="list-style-type: none"> • 0-20: 0 puntos • 20-49: 2 puntos • ≥ 50: 3 puntos
Masas tumorales	<ul style="list-style-type: none"> • Bazo > 5 cm: 1 punto • Hígado > 5 cm: 1 punto • Adenomegalias > 3cm: 1 punto • Otras masas tumorales: 1 punto
Infiltración SNC	3 puntos
Inmunofenotipo	<ul style="list-style-type: none"> • B inmaduro (CD10-): 3 puntos • T: 2 puntos • Común y pre-B: 0 puntos
Anomalías cromosómicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipodiploidia: 3 puntos • Tetraploidia: 3 puntos <p>* Si reordenamiento BCR/ABL o MLL, independientemente del IR, realizaban protocolos de mayor intensidad (PETHEMA 93 o PETHEMA 2005)</p>

○ **Protocolo PETHEMA 96 (NCT00494897):**

- **Inducción:** se utilizaban los mismos fármacos que en el protocolo PETHEMA 2001 (prednisolona, VCR, DNR, ASP y Cy), aunque las dosis acumuladas de Cy y antraciclínicos eran superiores (60 mg/m² más de DNR).

- **Consolidación:** mismo tratamiento que la fase de consolidación-intensificación del PETHEMA 2001, con la única diferencia que se usaban 2 dosis más de VP-16.

- **Consolidación-reinducción:** similar a dicha fase de la guía PETHEMA 2001, salvo que no se empleaba VP-16, ARA-C ni HD-MTX y la duración de esta fase era menor.

- Mantenimiento: con MP y MTX, hasta cumplimentar 2 años de tratamiento. Además, en las primeras semanas de esta fase se realizan 7 reinducciones (pulsos de prednisolona 7 días con una dosis de VCR y ASP). La principal diferencia con el protocolo PETHEMA 2001 es que se emplean 2 reinducciones más durante esta fase.

- Profilaxis SNC: 14 dosis de triple terapia intratecal (TIT) con MTX, ARA-C e hidrocortisona (2 dosis más que protocolo de bajo riesgo PETHEMA 2001).

B) BAJO RIESGO:

En los primeros años de funcionamiento de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA, los pacientes de bajo riesgo eran los que se incluían en el protocolo PETHEMA-89, al presentar un IR < 3 (calculado con los mismos criterios del protocolo PETHEMA-96). Tampoco cumplían ninguna de las características para ser clasificados de alto riesgo y seguir protocolos de mayor intensificación.

A partir del año 2001, los pacientes con un IR <3 se incluyeron en el protocolo PETHEMA-2001, siempre que cumplieran los requisitos de la tabla 12. En el protocolo PETHEMA 2001 se incluyó la evaluación de la respuesta en SP el día +8 (en términos de cifra absoluta de blastos) y la aplicación de la ERM como factores predictivos de recidiva. Estas mediciones no eran consideradas en protocolos previos para clasificar a los pacientes en un grupo de riesgo bajo. De tal forma que, los pacientes con >1x10⁹ blastos/L en SP el día +8 o con una ERM >1% al final del tratamiento de inducción no se incluían en este protocolo de bajo riesgo, realizando tratamientos más intensificados.

Tabla 12. Criterios inclusión protocolo PETHEMA 2001.

Datos iniciales de LAL	Datos de respuesta al tratamiento
Edad 1-9 años	< 1x10 ⁹ blastos/L en SP D+8
Leucocitos <20x10 ⁹ /L	< 20% blastos por citomorfología en AMO día +14
Ausencia de infiltración del SNC	< 5% blastos en AMO y menos de 1% de ERM el día +35
Fenotipo común o pre-B	
Ausencia hipodiploidía, reordenamiento BCR/ABL, reordenamientos MLL	

○ **Protocolo PETHEMA 89**¹⁸¹:

- Inducción-consolidación: dividida en una primera etapa de inducción con los fármacos sistémicos empleados clásicamente (prednisolona durante 35 días, 4 dosis de VCR, 4 dosis de DNR, una dosis de Cy y ASP), y una segunda etapa con MTX (3 gramos/m²) y MP.

- Consolidación: se utilizaba dexametasona, VCR, DNR, ASP, Cy, tenipósido (VM-26) y ARA-C. Ninguno de los pacientes del HCUVA recibieron una segunda consolidación tardía (si tenían un IR ≥ 3 era una indicación en este protocolo, pero en este caso los pacientes del HCUVA seguían el protocolo PETHEMA 96).

- Mantenimiento: con MP y MTX, hasta cumplimentar 2 años de tratamiento.

- Profilaxis SNC: 10 dosis de TIT con MTX, ARA-C e hidrocortisona.

○ **Protocolo PETHEMA 2001 (NCT00526175)**:

- Inducción: se utilizaban los mismos fármacos que en la primera etapa de la inducción del protocolo previo (prednisolona, VCR, DNR, ASP y Cy).

- Consolidación-intensificación: similar a la segunda fase de la inducción-consolidación del protocolo PETHEMA 89, empleando MTX (3 gramos/m²) y MP, aunque añadiendo ARA-C y etopósido (VP-16).

- Reinducción-consolidación: se utilizaba dexametasona, VCR, DNR, ASP, Cy, VP-16, ARA-C y una dosis de MTX de 3 gramos/m².

- Mantenimiento: con MP y MTX, hasta cumplimentar 2 años de tratamiento. Además, en las primeras semanas de esta fase se realizan 5 reinducciones (pulsos de prednisolona 7 días con una dosis de VCR y ASP).

- Profilaxis SNC: 12 dosis de TIT con MTX, ARA-C e hidrocortisona.

c) ALTO RIESGO:

En la etapa inicial de la Unidad, los pacientes considerados de alto riesgo seguían el protocolo PETHEMA-93, y debían cumplir alguno de los siguientes factores:

- Edad < 1 año.
- Leucocitos > 100 x 10⁹/L y fenotipo T.
- Leucocitos > 300 x 10⁹/L.

Material y métodos

- Reordenamiento BCR/ABL.
- Reordenamiento MLL.
- t (1;19).
- IR >3 y >25% blastos en MO día+15 (IR calculado igual que en PETHEMA-96).

A partir de 2005, los pacientes eran considerados de alto riesgo si cumplían alguna de las características descritas en la tabla 13 y seguían el protocolo PETHEMA 2005. En este protocolo, se añadió aún más valor a la determinación de ERM, considerando como factor pronóstico la evaluación tras el primer ciclo de consolidación, además de la ERM al final de la inducción (premisa ya introducida en el protocolo PETHEMA 2001).

Tabla 13. Criterios de inclusión en protocolo PETHEMA 2005.

EDAD	BIOLOGÍA	RESPUESTA TERAPIA
< 1 año y CD10- o leucocitos >100x10 ⁹ /L	Reordenamiento MLL	<u>AMO día +14</u> <u>citomorfología:</u> - > 5% blastos y fenotipo T o > 100x10 ⁹ /L leucocitos - > 20% blastos
	Reordenamiento BCR/ABL	<u>AMO final inducción:</u> - ≥ 5% blastos citomorfología - ERM ≥ 1%
		<u>AMO tras 1ª consolidación (12 semanas):</u> - ERM ≥ 0.1%

Nota: Cumpliendo un criterio era suficiente para incluir al paciente en este protocolo.

○ **Protocolo PETHEMA 93**²⁴⁴:

- Inducción: mismo esquema terapéutico que protocolo PETHEMA 89. Los fármacos utilizados son la prednisona, VCR, DNR, ASP y Cy.

- Consolidación: 3 bloques de poliquimioterapia intensiva, aunque en casos en los que se demoraba el acceso a TPH se indicaba algún bloque más. Se usaba dexametasona, VCR, HD-MTX, ARA-C, ASP, VP-16, MP y mitoxantrona.

- TPH: en caso de disponer de un donante histocompatible adecuado, tras la consolidación se realizaba alo-TPH. En caso contrario, se indicaba TPH autólogo.

- Profilaxis SNC: 12 dosis de TIT con MTX, ARA-C e hidrocortisona.

○ **Protocolo PETHEMA 2005:**

- Inducción: esquema de tratamiento similar a las guías que le preceden del grupo cooperativo PETHEMA, empleando prednisolona, VCR, DNR, ASP y Cy.

- Consolidación: se realizan 4 bloques de poliquimioterapia intensiva, alternando los fármacos empleados, entre los que se encontraban la dexametasona, VCR, DNR, HD-MTX, ARA-C, ASP, VP-16 y MP. Como principal novedad, con este protocolo se comenzaron a emplear dosis mayores de MTX (5 gramos/m², en protocolos previos se alcanzaban los 3 gramos/m²). Además, se suprimieron el uso de inhibidores de la topoisomerasa (VP-16 y VM-26) por su capacidad oncogénica.

- Alo-TPH (si se cumplían las siguientes indicaciones):

1. > 10% blastos por citomorfología en el día +14.
2. ≥ 5% blastos por citomorfología y/o ERM ≥ 1% en el día +35 (tras finalizar inducción).
3. ERM >0.1% tras el primer ciclo de consolidación (semana 12).
4. ERM > 0.01% tras el segundo ciclo de consolidación.

- Reinducción-consolidación: en los pacientes no sometidos a TPH, siendo de mayor duración que la fase equivalente en los pacientes de riesgo intermedio. Se utilizaba prednisolona, VCR, DNR, ASP, Cy, ARA-C y HD-MTX.

- Mantenimiento: similar al empleado en el protocolo PETHEMA 96, basándose en utilizar MP y MTX, hasta cumplir los 2 años de tratamiento, y unas primeras semanas en las que se añaden 7 reinducciones (pulsos de prednisolona 7 días con una dosis de VCR y ASP).

- Profilaxis SNC: 16 dosis de TIT con MTX, ARA-C e hidrocortisona. Los pacientes con infiltración inicial en SNC recibían 2 dosis suplementarias de TIT durante la fase de inducción. Los pacientes que se sometían a TPH debían haber recibido previamente al menos 6 dosis de TIT, y si el acondicionamiento no incluía radioterapia se recomendaba administrar 6 dosis de TIT tras el TPH.

II. DESDE INSTAURACIÓN PROTOCOLO SEHOP-PETHEMA 2013:

Desde 2013 los criterios empleados para clasificar a los pacientes en distintos grupos de riesgo fueron los indicados en la tabla 14 (SEHOP-PETHEMA 2013):

Tabla 14. Criterios inclusión en grupos de riesgo (protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).

Estándar (si cumplen TODOS)	Alto (si cumplen cualquiera)
<p>Citogenética (debe cumplir uno de los dos primeros criterios y los dos últimos):</p> <ul style="list-style-type: none"> . Alta hiperdiploidía (51-67 cromosomas), índice de DNA 1,16-1,48. . <i>t</i> (12;21) positiva. . No <i>t</i> (1;19). . No reordenamiento MLL 	<ul style="list-style-type: none"> . <i>t</i> (4;11) (MLL/AF4) . Hipodiploidía <44 cromosomas o índice DNA <0,81 . LAL Ph+
<ul style="list-style-type: none"> . Presencia de <1.000 blastos/mm³ en día +8 de inducción en SP . Presencia de < 5% de blastos y < 0,1% de ERM en MO el día +15 de la Inducción y al final de la inducción I'A 	<ul style="list-style-type: none"> . > 1.000 blastos en día +8 de la Inducción en SP . > 25% de blastos y >10% de ERM en el día +15 de la Inducción, en MO . ERM > 1% en el día +33 de la Inducción, en MO . ERM > 0,1% antes de la Consolidación, en MO
Leucocitos <20 x10 ⁹ /l al diagnóstico	
Inmunofenotipo no T	
Edad >1 y <10 años	
Ausencia de infiltración del SNC y/o testes	

Nota: **Riesgo intermedio:** pacientes que no cumplían criterios de riesgo estándar ni alto riesgo.

○ **Protocolo SEHOP-PETHEMA 2013:**

Se trata del protocolo de tratamiento de LLA en la edad pediátrica vigente en España desde 2013. Se diferencian varias fases de tratamiento, las cuales son de mayor o menor intensidad en función del grupo de riesgo (figura 4 en introducción).

• **Inducción:**

En esta fase se emplea prednisona, VCR, DNR (mayor número de dosis conforme aumenta el grupo de riesgo del paciente) y ASP. La principal diferencia en esta etapa de

tratamiento entre los distintos grupos de riesgo, es que los pacientes de riesgo estándar reciben sólo 2 dosis de DNR, mientras que los incluidos en otros grupos reciben 4 dosis durante el primer mes de tratamiento.

Tras la inducción a la remisión, hay una segunda etapa, llamada inducción IB, en la que se usa Cy, ARA-C y MP, siendo igual en todos los grupos de riesgo.

• **Consolidación:**

El pilar en esta fase de tratamiento es el uso de altas dosis de MTX (5 gramos/m²). En el caso de los pacientes de riesgo estándar e intermedio, esta etapa consiste en la administración de 4 dosis de dicho fármaco y de MP oral durante 56 días.

En los pacientes de alto riesgo es diferente, realizando 3 bloques de poliquimioterapia intensiva en los que se alternan los siguientes fármacos: dexametasona, VCR, DNR, altas dosis MTX, ARA-C, ASP, VP-16, MP, Cy e ifosfamida. Además, después de estos bloques, algunos pacientes son subsidiarios de someterse a un alo-TPH, siempre que cumplan alguno de estos criterios:

- No remisión citomorfológica tras la inducción A.
- ERM \geq 0.1% previa a iniciar la consolidación, en el caso asociar alguna de las siguientes características: ERM \geq 1% tras la inducción A, t (4;11), hipodiploidía o fenotipo T con mala respuesta a la prednisona.
- ERM \geq 0.01% tras bloque AR-3.

Puntualizar que los pacientes de AR con afectación SNC-3 al diagnóstico y sin indicación de TPH reciben otros 2 bloques de poliquimioterapia intensiva (en total 5).

• **Reinducción:**

Durante esta fase se utilizan fármacos similares a la inducción: dexametasona, VCR, doxorubicina, ARA-C, ASP, Cy y tioguanina. Similar en pacientes de riesgo estándar e intermedio. En los pacientes de alto riesgo, aunque empleando los mismos fármacos, se realizan 3 reinducciones y las dosis acumuladas de cada fármaco son superiores.

• **Mantenimiento:**

Solo los pacientes de riesgo intermedio reciben ASP. Los de alto riesgo no reciben ASP por haber recibido más dosis durante las reinducciones que los de riesgo intermedio.

Por otro lado, en todos los casos se utiliza MP y MTX hasta completar los 2 años de tratamiento desde el diagnóstico, salvo en los sometidos a alo-TPH (la infusión de progenitores hematopoyéticos supone el fin del tratamiento).

• **Profilaxis del SNC:**

Además de las altas dosis de MTX y ARA-C sistémicos, para el tratamiento del SNC es imprescindible la TIT con ARA-C, hidrocortisona y MTX (dosis ajustada según edad). El número de dosis dependerá del riesgo en el que hayamos estratificado al paciente y de si presentaba afectación del SNC al diagnóstico. Conforme mayor es el riesgo, más número de dosis de TIT indicadas, e igual sucede si hay afectación del SNC. Así pues, varía de tal forma que los pacientes de riesgo estándar sin afectación del SNC reciben un total de 15 dosis de TIT y aquellos pacientes de alto riesgo que no trasplantados reciben un total de 26 dosis.

III. OTROS TRATAMIENTOS EN PRIMERA LÍNEA:

. **Radioterapia cráneo-espinal:** indicada en los primeros años de funcionamiento de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA en caso de infiltración del SNC. Con los protocolos más modernos se sustituyó por TIT y quimioterapia sistémica (altas dosis MTX) que atravesara la barrera hemato-encefálica, con el objetivo de disminuir la neurotoxicidad.

. **Imatinib (en pacientes con LLA Phi+):** en los primeros años de la Unidad no se disponía del fármaco, incluyéndose los pacientes con LLA Phi+ en los protocolos de tratamiento más intensivos (PETHEMA 93) y siempre tenían indicación de alo-TPH. Posteriormente, el grupo cooperativo PETHEMA instauró guías de tratamiento que incluían imatinib (también con indicación de alo-TPH): protocolos LAL-Ph-2000 y CSTI571BES02. Finalmente, desde la implementación del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, estos pacientes siguieron la rama de alto riesgo del mismo, con la adición de imatinib desde el día +15 de la inducción hasta el final del tratamiento (sin ser todos tributarios a alo-TPH).

3.3.5 Variables relacionadas con respuesta al tratamiento

I. Respuesta a la prednisona:

Corresponde a la evaluación citomorfológica de blastos en SP tras 7 días de tratamiento con corticoides, sin realizar otros tratamientos (exceptuando una dosis de quimioterapia intratecal). Solamente se incluyeron los enrolados inicialmente en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 o PETHEMA-2001, pues en el resto de protocolos la primera semana de terapia los pacientes recibían otros agentes quimioterápicos sistémicos, además de corticoides. Se distinguen 2 tipos de respuesta:

- **Buena respuesta:** si en SP < 1.000 blastos absolutos/ μ l.
- **Mala respuesta:** si en SP \geq 1.000 blastos absolutos/ μ l.

II. Evaluación citomorfológica en MO:

Hay 2 evaluaciones que son fundamentales, siendo marcadores determinantes en la clasificación del grupo de riesgo de los pacientes:

- 1) Respuesta citomorfológica en MO el **día + 15** (día + 14 en protocolos PETHEMA) de la fase de inducción. Estratificamos la respuesta en 3 grupos posibles:
 - < 5% blastos (riesgo estándar en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).
 - 5-25% blastos (riesgo intermedio en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).
 - > 25% blastos (riesgo alto en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).

- 2) Respuesta citomorfológica en MO al **finalizar la fase de inducción** (día +33 o +35 de tratamiento de inducción en función del protocolo) ²⁰²:
 - RC: se definió como < 5% de blastos en la MO y ausencia de blastos en el LCR u otra localización extramedular.
 - Fallo de inducción/refractariedad: no alcanzan la RC tras el tratamiento de inducción, es decir, persistencia de > 5% blastos en la MO o presencia de blastos en el LCR u otra localización extramedular.

III. Evaluación de la ERM mediante citometría de flujo:

Desde el año 2002 en la Unidad de Oncohematología del HCUVA se implementó el seguimiento de la ERM mediante CF, aunque en algunos casos el protocolo de tratamiento no exigiera dicha determinación. Inicialmente se realizaba en el Hospital Morales Meseguer (Murcia) el estudio con CF multiparamétrica. Desde la instauración de la guía SEHOP/PETHEMA 2013 se realiza en el HCUVA esta técnica (8 colores). Se revisan las siguientes evaluaciones de ERM en nuestra cohorte:

- 1) ERM día +15 de tratamiento (día + 14 en protocolos PETHEMA):
Estratificamos la determinación de la ERM en 3 grupos:
 - ERM < 0.1% (riesgo estándar en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).
 - ERM 0.1-10% (riesgo intermedio en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).
 - ERM > 10% (riesgo alto en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).

- 2) ERM tras finalizar tratamiento de inducción:
Estratificamos la determinación de la ERM en 3 grupos:
 - ERM < 0.1% (riesgo estándar en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).
 - ERM 0.1-1% (riesgo intermedio en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).
 - ERM > 1% (riesgo alto en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).

3) ERM tras alcanzar RC y realizar primera fase de tratamiento posterior a inducción:

Primera evaluación de la ERM tras realizar al menos una parte del tratamiento de consolidación (empleando fármacos distintos a los de la fase de inducción). Este momento fue variable en función del protocolo de tratamiento empleado. En el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 esta evaluación se realiza tras la inducción IB, en el PETHEMA 2005 tras el primer ciclo de poliquimioterapia intensiva y en los protocolos PETHEMA 96 y 2001 tras la conocida propiamente como fase de consolidación. Por tanto, esta evaluación no se realizó en el mismo momento en todos los pacientes. Aunque esta evaluación se hiciera en distintos momentos al emplearse esquemas terapéuticos diferentes, en todos los casos se trató del primer momento en el que se evaluó la ERM tras alcanzar RC postinducción y realizar tratamiento con fármacos diferentes a los empleados en la fase de inducción. Distinguimos 2 grupos posibles:

- ERM positiva (ERM > 0.01%).
- ERM negativa (ERM < 0.01%).

3.3.6 Variables relacionadas con TPH

- Centro: desde 2007 se realiza en el HCUVA, tras la apertura de un programa de TPH en la edad pediátrica, con la colaboración del servicio de Hematología y Hemoterapia. Anterior a este año, generalmente se derivaban los pacientes al Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona) para realizar el TPH.
- Tipo de TPH: alogénico y autólogo. En el protocolo PETHEMA 93 si no se disponía de donante se realizaba TPH autólogo como consolidación. En protocolos posteriores de alto riesgo esta modalidad de TPH se desestimó.
- Indicación: en primera RC al considerarse un paciente de alto riesgo subsidiario de beneficiarse de un TPH o por recaída.
- Estudio de ERM previo al TPH mediante CF.
- Fuente de progenitores hematopoyéticos: MO, SP o sangre de cordón umbilical.
- Donante de progenitores hematopoyéticos:

- Propio paciente (autólogo).
- Emparentado: singénico (gemelo idéntico), hermano HLA-idéntico, familiar no idéntico o haploidéntico.
- Donante no emparentado.
- Acondicionamiento: régimen de quimioterapia empleado (Cy, busulfan, melfalan, tiotepa, fludarabina y VP-16) con o sin ICT.
- EICR aguda: graduada siguiendo los criterios de Glucksberg modificados ²⁸⁹.
- EICR crónica: clasificada en leve, moderada o severa acorde al score elaborado por el grupo de consenso del National Institute of Health (NIH) ²⁹⁰.

3.3.7 Variables relacionadas con primera recaída

❖ Incidencia acumulada de recaída (IAR): para su cálculo se consideró la recaída como único evento. Diferenciamos también esta incidencia según la edad del paciente al diagnóstico (≥ 10 años o < 10 años).

❖ Lugar de recaída:

- Medular aislada.
- Extramedular aislada.
- Combinada.

En las extramedulares o combinadas se señala la localización afecta fuera de la MO (SNC, partes blandas...).

❖ Tiempo de recaída (definiciones en tabla 15):

- Muy precoz.
- Precoz.
- Tardía.

Tabla 15. Tipo de recaída según el momento de la misma (reproducido de guía de recomendación terapéutica de recaídas LAL/SEHOP-PETHEMA 2015).

Recaída	tras el diagnóstico primario		tras completar la terapia primaria
Muy precoz	< 18 meses	y	< 6 meses
Precoz	≥ 18 meses	y	< 6 meses
Tardía			≥ 6 meses

❖ Tipo de LLA: B o T.

❖ Grupo de riesgo según recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2015: estándar o alto, en función de la localización y momento de la recaída (tabla 16). Estos grupos también fueron identificados en el estudio internacional para el tratamiento de la LLA en recaída (IntReALL 2010), en el cual participaron distintos grupos cooperativos europeos.

Tabla 16. Definición de los grupos de riesgo según guía de recomendación terapéutica de recaídas LAL/SEHOP-PETHEMA 2015 e IntReALL 2010 (reproducido de guía de recomendación terapéutica de recaídas LAL/SEHOP-PETHEMA 2015).

	Inmunofenotipo: precursor B			Inmunofenotipo (pre)-T		
	Extramedular aislada	Combinada	Medular aislada	Extramedular aislada	Combinada	Medular aislada
Muy precoz	AR	AR	AR	AR	AR	AR
Precoz	RE	RE	AR	RE	AR	AR
Tardía	RE	RE	RE	RE	AR	AR

❖ Tratamiento:

Se analizan los distintos tratamientos empleados en los pacientes recaídos para alcanzar una 2ª RC y la efectividad de los mismos. También analizamos si los pacientes acaban realizando TPH.

Actualmente en España el tratamiento de las recaídas está protocolizado en la guía de recomendación terapéutica de recaídas LAL/SEHOP-PETHEMA 2015. En los pacientes de alto riesgo, tras un mes de tratamiento de inducción y 3 bloques de poliquimioterapia de consolidación, está indicado el alo-TPH. En los de riesgo estándar, si presentan buena respuesta al tratamiento (objetivada con ERM) puede evitarse la realización de un alo-TPH, distinguiendo: una fase de inducción, de consolidación con varios ciclos de poliquimioterapia intensiva y un mantenimiento con MP y MTX durante 2 años. Previa a la instauración de dicha guía, en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA se realizaba un tratamiento individualizado en los pacientes, siguiendo diversos esquemas terapéuticos.

3.3.8 Variables relacionadas con mortalidad

Se analiza fase del tratamiento en la que aconteció el fallecimiento y su etiología. Diferenciamos si trató de MRT o con la enfermedad. En caso de MRT, indicamos si fue o no de etiología infecciosa. Para catalogar una muerte de causa infecciosa tenía que estar

presente un cuadro clínico que indicara claramente un proceso infeccioso y/o una infección probada microbiológicamente, sin otras causas evidentes de muerte. También diferenciamos la incidencia de MRT según la edad del paciente al diagnóstico (≥ 10 años o < 10 años).

No existen definiciones universales de MRT, aunque en 2014 un grupo internacional de expertos elaboró una clasificación de mortalidad en oncología pediátrica. Usamos esta guía, donde la MRT está definida como cualquier muerte que ocurra en ausencia de enfermedad en progresión ²⁹¹.

3.3.9 Variables relacionadas con toxicidad del tratamiento

I. INFECCIONES:

a) Tipo infección:

Analizamos las infecciones definidas microbiológicamente o clínicamente relevantes durante el seguimiento de los pacientes. No incluimos los episodios de neutropenia febril que no se tradujeron en infecciones documentadas microbiológicamente o clínicamente relevantes. Clasificamos las infecciones estudiadas de la siguiente manera:

1. Bacterianas documentadas microbiológicamente:

Registramos todas las bacterias aisladas que fueron catalogadas como causantes de infección, distinguiendo además si eran Gram negativas o Gram positivas. No se incluyeron en esta clasificación si los gérmenes aislados fueron considerados como contaminantes. Las definiciones empleadas para este tipo de infecciones fueron ²⁹²:

- Bacteriemia oculta: hemocultivo positivo en contexto de fiebre sin foco (con o sin septicemia). También describimos bacteriemias o septicemias que asocian otro foco infeccioso.

- Infección tracto urinario (ITU): Crecimiento $>10^4$ UFC/ml de una bacteria patógena en un cultivo de orina obtenida por sondaje vesical o $>10^5$ UFC/ml mediante chorro miccional limpio si presencia de control esfinteriano.

- Infecciones gastrointestinales: clínica compatible (diarrea, vómitos...) y aislamiento de germen mediante cultivo u otras pruebas microbiológicas.

- Infecciones de piel y partes blandas: cuando afectan a piel-anejos cutáneos, tejido celular subcutáneo, fascia profunda o músculos. Se definen por la inflamación (eritema, induración) más el aislamiento de germen mediante aspirado.

Material y métodos

- Osteomielitis: se diagnostica cuando hay lesiones discernibles mediante pruebas de imagen y cultivos de biopsia ósea o hemocultivos positivos.

- Neumonía: Infiltrado objetivado con prueba de imagen y aislamiento de bacterias potencialmente causantes en lavado broncoalveolar y/o hemocultivo, o con la detección antigénica de neumococo en orina.

2. Infecciones clínicamente relevantes sin documentación microbiológica:

Dentro de este grupo, sin confirmación de microorganismo causal, se incluyen:

1. Neumonía: el diagnóstico requirió una radiografía y/o tomografía computarizada de tórax patológica acompañada de síntomas clínicos de infección de las vías respiratorias inferiores.

2. Osteomielitis: diagnóstico clínico (fiebre, dolor óseo, limitación movilidad extremidad afecta, tumefacción partes blandas adyacentes...) y radiológico.

3. Tiflitis: diagnóstico clínico (fiebre, dolor abdominal) y radiológico (engrosamiento del grosor de la pared intestinal >4 mm en medición transversal mediante ecografía o TC) ²⁹³.

4. Celulitis: diagnóstico clínico con signos inflamatorios cutáneos (piel caliente, eritematosa, indurada...).

5. Sepsis: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia de una infección sospechada ²⁹⁴.

3. Infecciones fúngicas:

Descritas acorde a las definiciones actualizadas en 2019 por la organización europea para la investigación y el tratamiento de cáncer (EORTC) y por el grupo de estudio de micosis (MSGERC) ²⁹⁵. Se categorizan en función de la combinación de factores del huésped, signos clínicos y cultivos micológicos o biomarcadores.

4. Infecciones víricas típicas en inmunodeprimidos o clínicamente relevantes causadas por virus respiratorios comunitarios:

Entre las infecciones virales características en pacientes inmunodeprimidos incluimos las causadas por: *poliomavirus BK*, *parvovirus*, *adenovirus* o algunos virus de la familia herpesviridae como *Herpes simplex 1 (VHS-1)*, *Varicela zóster (VVZ)*, *CMV*, *VEB* y *VHH-6*. Excluimos las infecciones causadas por virus respiratorios comunitarios, salvo aquellas que condicionaron cuadros clínicamente relevantes y graves (dificultad respiratoria, hipoxemia,

necesidad de soporte terapéutico en UCIP o exitus). Destacar que en el HCUVA la detección de virus mediante pruebas moleculares (PCR) se inició en agosto de 2008, coincidiendo con la puesta en marcha de la Unidad de Virología en el HCUVA.

b) Fase en la que acontece infección:

Representamos los diferentes tipos de infecciones identificadas según la fase de tratamiento en la que se encontraban los pacientes. Aunque los pacientes fueron tratados con protocolos diferentes según la época, el esquema general era similar. Por ello, en tratamiento de primera línea distinguimos los siguientes periodos: inducción, consolidación sin incluir bloques de poliquimioterapia ni alo-TPH (en este grupo se incorporan también las infecciones en la inducción B del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013), bloques intensivos de poliquimioterapia, auto-TPH, alo-TPH, reinducción y mantenimiento. Por otro lado, en los pacientes recaídos o refractarios diferenciamos 2 etapas: infecciones durante el tratamiento quimioterápico y asociadas al alo-TPH de consolidación tras quimioterapia.

c) Profilaxis y tratamiento antimicrobiano Unidad Oncohematología HCUVA:

Todos los pacientes recibieron profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima/sulfametoxazol. En los pacientes que se sometían a TPH esta profilaxis se suspendía temporalmente hasta que acontecía el injerto hematopoyético.

Generalmente en los episodios de neutropenia febril la pauta antibiótica empleada era la asociación de piperacilina-tazobactam y aminoglicósido. Según foco infeccioso, estado hemodinámico y documentación microbiológica se consideraba añadir un glicopéptido. Si persistía la fiebre tras 4 días, generalmente se realizaba despistaje de infección fúngica y se añadía anfotericina B liposomal al tratamiento.

En los pacientes que realizaron TPH se indicaba profilaxis antibacteriana con antibióticos de amplio espectro durante la neutropenia (generalmente se iniciaba meropenem el día previo a la infusión de progenitores hematopoyéticos). Si el paciente presentaba neutropenia febril se valoraba añadir aminoglicósido y/o glicopéptido según foco infeccioso, documentación microbiológica y estado hemodinámico del paciente. Además, recibían profilaxis antiviral con aciclovir y antifúngica con derivados azólicos o equinocandinas (micafungina). Estos fármacos profilácticos se mantenían hasta que se alcanzaba una adecuada reconstitución inmunológica. La monitorización de la infección por CMV y VEB mediante PCR (semanalmente), desde que se dispuso de la técnica en el HCUVA (agosto 2008), y de la infección por *Aspergillus* con el galactomanano (bisemanalmente), servían de guía para iniciar tratamiento precoz con ganciclovir, rituximab y voriconazol, respectivamente.

Por otra parte, los pacientes eran ingresados en habitaciones con aislamiento inverso, mientras persistía la neutropenia grado IV.

En los pacientes recaídos la profilaxis era individualizada, pero generalmente se empleaban fluorquinolonas (ciprofloxacino o levofloxacino) +/- penicilinas y como profilaxis antifúngica derivados azólicos o equinocandinas.

II. 14 toxicidades asociadas al tratamiento de la LLA descritas por el grupo de trabajo de toxicidad del consorcio Ponte di Legno ²⁹⁶:

El grupo de trabajo Ponte di Legno, constituido por expertos de distintos grupos cooperativos, describió 14 toxicidades características secundarias al tratamiento de LLA, definiendo grados en algunas de ellas en función de su gravedad. Estas toxicidades no son tan bien graduadas por otras escalas, como la “Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 5.0 (CTCAE v5.0)”.

Describimos la incidencia y gravedad de estas toxicidades según la clasificación de severidad estipulada por el grupo de trabajo Ponte di Legno. Excluimos a los pacientes que no llegaron a iniciar el tratamiento de la LLA por fallecer previamente. Para estimar la incidencia de las toxicidades asociadas a fármacos particulares (MTX o ASP), excluimos a los pacientes que no llegan a recibirlos. En la escala de severidad no incluimos la HTA grado 1, pues se define como una única determinación aislada de HTA, lo cual probablemente no estuviera registrado en los informes de todos los pacientes.

III. Alergia a ASP:

En estos análisis se incluyeron los pacientes que al menos recibieron una dosis de ASP. Describimos si los pacientes que realizaron ASP en primera línea de tratamiento presentaron alergia (no en recaídos) y analizamos las siguientes variables:

➤ Esquema de administración con la que se produjo la alergia:

1) E. Coli ASP.

2) PEG-ASP.

3) Administración de ambas.

➤ Formulación de primera línea con la que aconteció la alergia: E. Coli ASP o PEG-ASP.

➤ Vía de administración: intramuscular o intravenosa.

- Fase del tratamiento en la que se produjo.
- Tipo de reacción: local o sistémica. Además, clasificamos la gravedad de estas reacciones según los grados establecidos por el consorcio Ponte Di Lengo (mild, severe).

Si presentaron reacción alérgica, describimos si se sustituyó por otra formulación de ASP u otro agente quimioterápico. En los pacientes que emplearon una segunda formulación de ASP se recoge si presentaron reacción alérgica a la misma.

Durante el periodo de tiempo estudiado, los pacientes realizan diversos protocolos de tratamiento, siendo variadas las formulaciones de ASP empleadas y fases del tratamiento en el que se recibió el fármaco. Un resumen general del esquema de administración de ASP seguido por los pacientes desde la apertura de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA, en función del protocolo de tratamiento, sería:

a) Protocolo SEHOP-PETHEMA 2013:

Desde la instauración de este protocolo de tratamiento en 2013 se distinguen 3 esquemas de administración, empleando diferentes formulaciones de ASP: 1) E. Coli ASP exclusivamente; 2) esquema secuencial de E. Coli ASP y PEG-ASP; 3) PEG-ASP de forma exclusiva.

Inicialmente, los pacientes en función del grupo de riesgo recibían las siguientes dosis de ASP:

- Riesgo estándar: solo E. Coli ASP. 12 dosis totales (8 inducción, 4 reinducción). No recibían ASP en la fase de mantenimiento.
- Riesgo intermedio: E. Coli ASP y PEG-ASP. 12 dosis E. Coli ASP (8 inducción, 4 reinducción). 10 dosis PEG-ASP en la fase de mantenimiento. 22 dosis totales (distintas formulaciones).
- Alto riesgo: E. Coli ASP y PEG-ASP. 8 dosis dosis E. Coli ASP (8 inducción). Desde fase de bloques de poliquimioterapia realizaban PEG-ASP, 9 dosis en total (3 en bloques poliquimioterapia, 6 en reinducciones). 17 dosis totales (distintas formulaciones), salvo si existía indicación de TPH (no realizaban reinducciones y sus correspondientes PEG-ASP).

Esta fue la pauta de administración inicial, pero tras aprobarse una enmienda de seguridad al haberse detectado una incidencia elevada de alergia a ASP con el esquema secuencial, desde noviembre de 2016 todos los pacientes recibieron exclusivamente PEG-

ASP, con el objetivo de disminuir la incidencia de alergia. Así quedó la pauta de administración:

- Riesgo estándar: 3 dosis totales de PEG-ASP (2 inducción, 1 reinducción).
- Riesgo intermedio: 13 dosis totales de PEG-ASP (2 inducción, 1 reinducción, 10 mantenimiento).
- Alto riesgo: 11 dosis totales de PEG-ASP (2 inducción, 3 bloques AR, 6 reinducciones), salvo si TPH (no realizan reinducciones y sus correspondientes PEG-ASP).

b) Protocolos previos a SEHOP-PETHEMA 2013:

Todos los pacientes recibían exclusivamente en primera línea de tratamiento E. Coli ASP. En función del protocolo, las fases en las que se empleó y el número de dosis totales fueron:

- PETHEMA 2005: 17 dosis totales (9 inducción, 2 consolidación-intensificación, 6 mantenimiento), salvo pacientes con indicación de TPH, pues no realizaban la fase de mantenimiento.
- Protocolo PETHEMA 2001: 20 dosis totales (9 inducción, 6 reinducción/consolidación, 5 mantenimiento).
- Protocolo PETHEMA 1996: 22 dosis totales (9 inducción, 6 reinducción/consolidación, 7 mantenimiento).
- Protocolo PETHEMA 89: 16 dosis totales (10 inducción, 6 consolidación-I).
- Protocolo PETHEMA 93: 13 dosis totales (10 inducción, 3 bloques consolidación).

IV. Estudio trombofilia:

Analizamos el estudio trombofilia realizado al diagnóstico de la enfermedad en el HCUVA, el cual se realizó desde la instauración del protocolo de tratamiento SEHOP-PETHEMA 2013. Dicho estudio incluía: déficit de proteína coagulativa C o S, déficit de antitrombina III (AT III), mutación de protombina y mutación de factor V Leyden. Describimos si los pacientes presentaban alguna alteración, si era hereditaria (permanente) o adquirida por la LLA (transitoria e indicamos el momento en el que se normalizaba) y la actitud terapéutica adoptada: uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica o no.

V. Toxicidades grado III-IV asociadas al tratamiento según escala CTCAE v5.0²⁹⁷:

La manera más habitual de estandarizar la notificación de los efectos adversos en pacientes oncológicos es siguiendo las recomendaciones estipuladas en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), elaborados por el NCI de Estados Unidos. Empleamos la versión publicada en noviembre de 2017, para realizar una descripción estandarizada de las toxicidades que presentaron los pacientes durante el tratamiento de la enfermedad.

Las toxicidades infecciosas no las describimos siguiendo esta escala, pues fueron analizadas de forma independiente. Tampoco se recogen los episodios de neutropenia febril ni las toxicidades hematológicas (al presentarlas todos los pacientes, por el tratamiento quimioterápico y/o infiltración de MO). Podía haber toxicidades secundarias a una inicial ya categorizada, las cuales no fueron contabilizadas por haberlas clasificado como otra toxicidad (se registró la inicial y desencadenante del resto). Por ejemplo, un paciente en el que se describe la presencia de síndrome de lisis tumoral, si presenta insuficiencia renal, hipopotasemia, ...estas últimas no se contabilizan de forma independiente. Se excluyen de este análisis descriptivo los pacientes que no llegaron a iniciar el tratamiento de la LLA (exitus previo).

Por su alta incidencia, en el caso de hepatotoxicidad y neurotoxicidad periférica también analizamos las toxicidades < grado 3.

3.3.10 Variables relacionadas con secuelas

Las secuelas o efectos tardíos se definen como cualquier evento crónico, físico o psicosocial, que persiste o se desarrolla 5 años después del diagnóstico del cáncer²⁹⁸. Por ello, no incluimos en los análisis de secuelas a los pacientes que no habían alcanzado 5 años de seguimiento desde el diagnóstico de la enfermedad (< 5 años desde el diagnóstico hasta la fecha fin del estudio, exitus previo o pérdida de seguimiento).

Los criterios comunes para clasificar los efectos adversos siguiendo la escala CTCAE no representan adecuadamente la variedad de eventos secundarios que surgen en los supervivientes pediátricos y adultos de cáncer infantil. Por ello, empleamos para la categorización de los efectos adversos a largo plazo la utilizada por el estudio St. Jude Lifetime Cohort (SJLIFE), en la que modifican los criterios CTCAEv4.03, adaptándolos a los efectos tardíos que pueden presentar estos pacientes²⁹⁹.

En el caso del sobrepeso u obesidad empleamos la talla y peso de la última visita, y según el IMC calculado los clasificamos siguiendo la escala planteada por SJLIFE (emplea los criterios de la OMS).

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la estadística descriptiva de las diferentes variables, empleando frecuencias absolutas y porcentajes para describir variables cualitativas; y para variables cuantitativas se utilizó la mediana y el rango. Para estudiar la asociación entre dos variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado o el de Fisher, cuando las condiciones de aplicación del test chi-cuadrado no se cumplían. Para comparar variables continuas entre dos grupos se usó el test de Mann-Whitney. Cuando las variables continuas fueron categorizadas, se hizo de acuerdo al punto de corte más óptimo o según lo reportado en estudios previos en la literatura.

El pronóstico de los pacientes se evaluó en términos de SLE y SG. La SLE se calculó como el tiempo (en años) desde la fecha de diagnóstico hasta el primero de los siguientes eventos: fallo de inducción-refractoriedad, recaída, segunda neoplasia y muerte, o hasta el último seguimiento si no aconteció alguno de los eventos mencionados. En las recaídas y tras TPH se calculó desde la fecha de la recaída o del TPH. La SG se calculó como el tiempo (en años) desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte, o hasta el último seguimiento si ésta no sucedió. En las recaídas y tras TPH se calculó desde la fecha de la recaída o del TPH. Para estimar la supervivencia se usó el método de Kaplan-Meier. Para calcular sus correspondientes intervalos de confianza del 95% se usó la fórmula de Greenwood. Para comparar curvas de supervivencia entre grupos se usó el test logrank.

Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores pronósticos independientes con respecto a la SLE y SG. Se aplicó el método de Gray para la comparación entre grupos de edad respecto al índice acumulado de recaídas (IAR), considerando la primera recaída como único evento, y respecto a la MRT, dado que se consideraron eventos competitivos. Para calcular un punto de corte óptimo en variables cuantitativas, respecto a SLE, se empleó el método de Contal-O'Quigley. Los valores de p correspondientes a las comparaciones múltiples se ajustaron usando el método de Bonferroni. Para analizar las variables que influyeron en la aparición de los distintos tipos de secuelas se usaron modelos de regresión logística, de los cuales se derivaron los odds ratio (OR) correspondientes a cada variable y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Para analizar qué factores influyeron en el número de secuelas se emplearon modelos de regresión binomial negativa, de los cuales se han derivado los IRR (incident rate ratios)

Material y métodos

correspondientes a cada variable y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Al aplicar test estadísticos se descartaron los grupos con $n < 4$, salvo para los modelos de Cox en las variables cualitativas donde era necesario que hubiera al menos un evento en cada grupo.

La significación estadística se estableció para un valor de $p < 0.05$. Para el análisis multivariante, se seleccionaron las variables con un valor de $p < 0.05$ en el análisis univariante. Para llevar a cabo el análisis estadístico se utilizó el programa R, versión 4.2.1.

Las variables consideradas para el análisis de factores pronósticos de los diferentes eventos se muestran en las tablas 17-18.

Tabla 17. Variables relacionadas con pronóstico de la enfermedad.

Paciente	Cínico-analítica	Biología LLA	Grupos riesgo
Edad	Carga enfermedad (adenopatías, hepato-esplenomegalia, masa mediastínica)	B o T	NCI
Sexo	Leucocitos-hemoglobina-plaquetas	Alteraciones cromosómicas LLA-B	Protocolos tratamiento
Etnia	% blastos (ERM)		
	Infiltración SNC		

Tabla 18. Variables relacionadas con pronóstico de la enfermedad.

Protocolos tratamiento	Respuesta tratamiento	TPH alogénico	Recaída
PETHEMA y SEHOP-PETHEMA	Blastos SP día +8	Indicación	Localización
	Citomorfología mitad y fin inducción	EICR agudo y crónico	Tiempo desde el diagnóstico inicial
	ERM mitad y fin inducción	ICT	B o T
	ERM tras consolidación	ERM previa TPH	Grupo riesgo SEHOP-PETHEMA

Material y métodos

En los análisis de supervivencia relacionados con TPH para identificar variables pronósticas (indicación, ERM previa TPH, ICT en acondicionamiento, EICR aguda y crónica), se excluyen los pacientes que realizaron auto-TPH (no indicado actualmente).

Otras variables relevantes entre las cuales se estudió la asociación fueron:

- Relación de la presencia de adenopatías, masa mediastínica, hepatomegalia y/o esplenomegalia con el recuento leucocitario al diagnóstico de la LLA.
- Asociación entre la cifra de hemoglobina y plaquetas al diagnóstico con el tipo de LLA (B o T). En el caso de LLA-B, también se analizó si estas cifras se asociaban con un perfil biológico característico (incluyendo sólo a los pacientes que disponían de un estudio biológico completo).
- Diferencias entre LLA-B y LLA-T, en función de determinadas características al diagnóstico: clínico-demográficas (edad, sexo, presencia de visceromegalias, adenopatías o masa mediastínica), infiltración en SNC, recuento leucocitario y grupo de riesgo NCI. También analizamos si había diferencias respecto a la cinética de eliminación de ERM.
- Incidencia de alergia según los 3 esquemas posibles de administración (PEG-ASP; ASP E. Coli nativa; o ambas), para conocer cual representa mayor riesgo de ocasionar alergia.
- Influencia de determinados factores (sexo, edad al diagnóstico, protocolos e intensidad de tratamiento quimioterápico, alo-TPH y radioterapia) en la incidencia de secuelas.

3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los distintos datos recogidos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes y de los registros de la Unidad de Oncohematología del HCUVA, cumpliendo con las normativas para realizar una investigación, sin desfavorecer a nadie, respetando los principios fundamentales de confidencialidad de los datos personales de los pacientes del estudio, conforme regulan las siguientes leyes:

- Ley 14/1986 General de Sanidad.

Material y métodos

- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y documentos contenidos en el archivo.

- El tratamiento, comunicación y cesión de los datos obtenidos se ajustó a lo establecido en la Declaración de Helsinki y se hizo conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Además, para acceder a las historias clínicas de los pacientes, con el objetivo de realizar el estudio, se solicitó permiso a la comisión para la evaluación de trabajos de investigación del Área I de salud de la Región de Murcia, obteniendo el permiso de la Dirección y Gerencia del Área.

El balance beneficio/riesgo para los pacientes resultó favorable, al no entrañar riesgos para su salud, no siendo necesaria ninguna intervención en el protocolo a seguir con ellos, y presentar potenciales beneficios derivados de un mejor conocimiento de la enfermedad.

Material y métodos

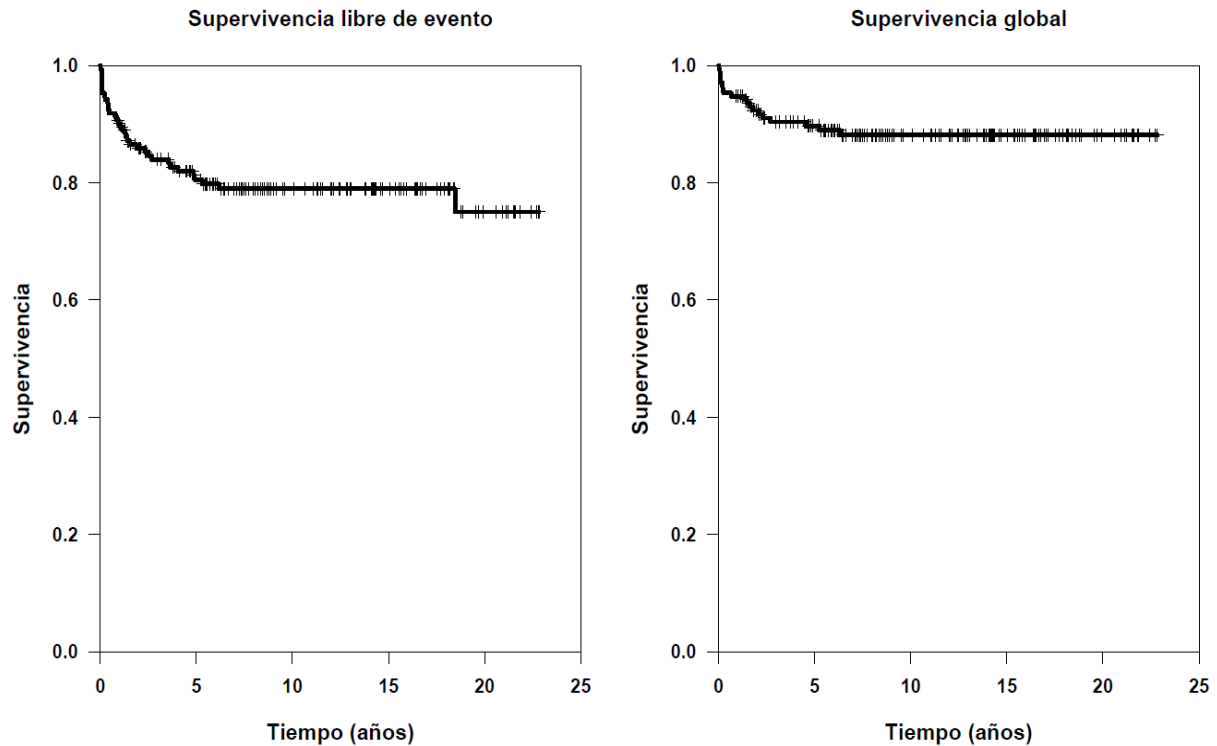
4. RESULTADOS

Resultados

4.1 SUPERVIVENCIA PACIENTES DEL ESTUDIO

La SLE de los pacientes del estudio a los 5 años fue de 80.5 % [74.6; 86.8] y a los 10 años de 79.0 % [72.9; 85.6]. La SG a los 5 años fue de 89.7 % [85.2; 94.5] y a los 10 años de 88.2 % [83.3; 93.3].

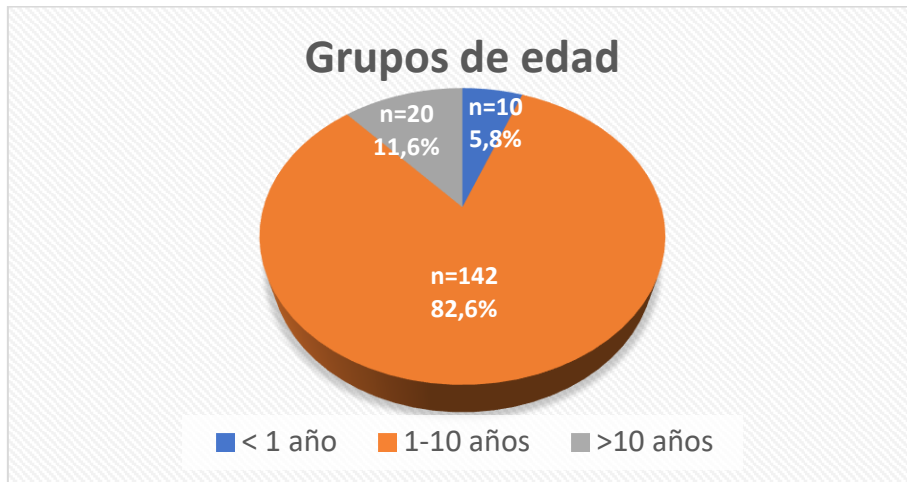
Figura 6. SLE y SG de nuestra serie de pacientes.



4.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

Se incluyeron 172 pacientes diagnosticados y tratados de LLA, desde enero de 1998 hasta diciembre de 2019, en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA. El periodo de seguimiento fue realizado hasta el 31 de octubre de 2020. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 8.83 años (0.01 – 22.83 años).

La mediana de edad al diagnóstico fue de 4.5 años (0.1 – 13.9 años). La distribución según grupo de edad al diagnóstico, siguiendo la subdivisión clásica con valor pronóstico (<1 año; 1-10 años; > 10 años), se refleja en la figura 7, predominando los pacientes con edades comprendidas entre 1 y 10 años (82.6% del total).

Figura 7. Grupos de edad al diagnóstico de LLA.

En nuestra serie, los pacientes < 1 año presentaron una SLE y SG claramente inferior al resto de pacientes, aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (tabla 19). En los pacientes >10 años no se obtuvieron peores resultados comparado con aquellos cuya edad al debut de la LLA fue entre 1 y 10 años (tabla 19).

Hubo un predominio de sexo masculino (55.2% varones y 44.8% mujeres). La SLE y SG en ambos sexos fue similar, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (tabla 19).

Respecto a la distribución por etnias, la mayoría de los pacientes eran caucásicos (84.3%), seguido de origen latinoamericano (10.5%) y árabe (4.2%). No identificamos diferencias significativas de SLE y SG entre los diferentes grupos étnicos (tabla 19).

Tabla 19. SLE y SG en función de características basales de los pacientes.

	5-a SLE [95% CI]	10-a SLE [95% CI]	p	5-a SG [95% CI]	10-a SG [95% CI]	p
Sexo:			0.57			0.88
Masculino (n=95)	82.5 [75.0; 90.7]	80.9 [73.1; 89.6]		89.1 [82.9; 95.7]	87.5 [80.8; 94.8]	
Femenino (n=77)	78.2 [69.2; 88.3]	76.5 [67.3; 87.0]		90.7 [84.3; 97.5]	89.0 [82.1; 96.6]	
Edad (años):			0.19			0.10
≤ 1 (n=10)	60.0 [36.2; 99.5]	60.0 [36.2; 99.5]		70.0 [46.7; 100.0]	70.0 [46.7; 100.0]	
1-10 (n=142)	82.1 [75.9; 88.9]	80.3 [73.8; 87.5]		91.0 [86.3; 96.0]	89.2 [84.0; 94.7]	
≥ 10 (n=20)	78.5 [61.6; 99.9]	78.5 [61.6; 99.9]		90.0 [77.8; 100.0]	90.0 [77.8; 100.0]	
Etnia:			0.85			0.75
Caucásico(n=145)	80.5 [74.2; 87.4]	78.7 [72.1; 86.0]		89.2 [84.2; 94.5]	87.4 [82.0; 93.2]	
Árabe (n=7)	85.7 [63.3; 100.0]	85.7 [63.3; 100.0]		85.7 [63.3; 100.0]	85.7 [63.3; 100.0]	
Latino (n=18)	76.4 [58.4; 99.9]	76.4 [58.4; 99.9]		94.4 [84.4; 100.0]	94.4 [84.4; 100.0]	

Resultados

La Unidad de procedencia de los pacientes fue diversa (tabla 20), siendo la mayoría de los casos derivados desde la Unidad de Urgencias Pediátricas del HCUVA (39.5%).

Tabla 20. Unidad de procedencia de los pacientes al diagnóstico.

Unidad procedencia al diagnóstico (n=172)	n	%
Urgencias pediátricas HCUVA	68	39.5
Hospital comarcal	45	26.2
Atención primaria	24	14
Planta hospitalización pediátrica HCUVA	17	9.9
Hospital pediátrico privado	9	5.2
Hematología (adultos)	6	3.5
Unidad Cuidados Intensivos HCUVA	3	1.7

Siguiendo criterios de la OMS, un 14.6% de los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad al diagnóstico (8.8% obesos y 5.8% sobrepeso).

4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-ANALÍTICAS AL DIAGNÓSTICO

Los síntomas que llevaron a los pacientes a consultar en un Centro Sanitario y que derivaron en el diagnóstico de LLA, están representados en la tabla 21. Un paciente fue diagnosticado casualmente en Atención Primaria, dentro de los controles rutinarios de revisión del niño sano, a raíz de la detección de esplenomegalia en la exploración.

Tabla 21. Motivos de consulta que derivaron al diagnóstico de la LLA.

Motivo de consulta	n	%
Fiebre	101	63.1
Síntomas constitucionales	98	61.3
Palidez	48	30.0
Púrpura petequeal	44	27.5
Dolor osteoarticular	40	25
Dolor abdominal	28	17.5
Sangrado mucoso	19	11.9
Adenopatías	15	9.4
Síntomas respiratorios*	7	4.4
Otros síntomas**	21	13.1

Nota: * Los síntomas respiratorios fueron: tos, dolor costal y/o signos de dificultad respiratoria. ** En "otros síntomas" se engloban características clínicas de menor incidencia: cefalea, irritabilidad, convulsión, tumoración en calota, distensión abdominal, estreñimiento, infección cutánea (piodermitis y celulitis), edema palpebral y coluria.

La duración de la sintomatología previa al diagnóstico generalmente fue corta, siendo la mediana de días con sintomatología antes del diagnóstico de 15 (1 - 80 días). La mayor parte de casos en los que el diagnóstico se demoró varias semanas, fue por haber orientado inicialmente el diagnóstico como patología osteoarticular (2 casos de AIJ, un caso de artritis séptica, otro de osteomielitis y un caso de coxalgia inespecífica).

Al diagnóstico, en la exploración física: 68% de los pacientes presentaban esplenomegalia, 73.3% hepatomegalia y 38.4% adenopatías periféricas. La presencia de estos signos en la exploración se relacionó, de manera estadísticamente significativa, con un recuento leucocitario superior al diagnóstico ($p < 0.001$), tal y como se refleja en las tablas 22 y 23.

Tabla 22. Recuento leucocitario según hepatoesplenomegalia.

	Hepatomegalia=sí n=126	Hepatomegalia=no n=46	<i>p</i>	Esplenomegalia=sí n=117	Esplenomegalia=no n=55	<i>p</i>
Leucocitos debut (x 10 ⁹ /L)	13.4 [0.53; 628]	5.8 [0.55; 175]	<0.001	16.0 [1.32; 628]	6.1 [0.53; 239]	<0.001

Resultados

Tabla 23. Recuento leucocitario según adenopatías.

	Adenopatías=sí n=66	Adenopatías=no n=106	p
Leucocitos debut (x 10 ⁹ /L)	25.4 [1.66; 628]	7.72 [0.53; 585]	<0.001

En todos los pacientes se realizó una radiografía de tórax al debut, objetivándose en un 8.7% de los mismos la presencia de masa mediastínica. Los pacientes con masa mediastínica también presentaban un recuento leucocitario superior, aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (p=0.072).

Tabla 24. Recuento leucocitario según masa mediastínica.

	Masa mediastínica=sí n=15	Masa mediastínica=no n=157	p
Leucocitos debut (x 10 ⁹ /L)	34.7 [2.0; 522]	8.63 [0.53; 628]	0.072

La primera exploración complementaria que se realizó en todos los pacientes ante la sospecha de leucemia fue un hemograma. En la tabla 25 se reflejan la mediana y rango del recuento de leucocitos, neutrófilos, hemoglobina y plaquetas al diagnóstico.

Tabla 25. Hemograma al diagnóstico.

Hemograma	Mediana	Mínimo	Máximo
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	9.61	0.53	628
Neutrófilos (x 10 ³ /ml)	0.47	0.0	15
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	49.5	3	670
Hemoglobina (g/dL)	7.9	2	14.8

La tabla 26 representa la distribución de los pacientes al diagnóstico en función del recuento leucocitario.

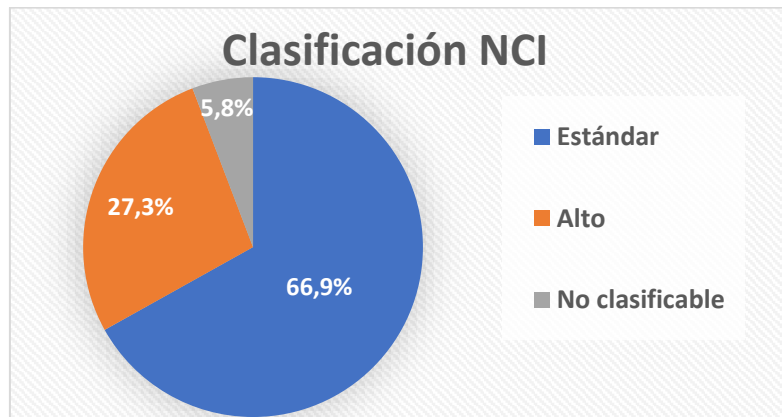
Tabla 26. Recuento leucocitario al diagnóstico.

Leucocitos	n	%
< 20 x 10 ⁹ /L	108	62.8
20-50 x 10 ⁹ /L	24	14
> 50 x 10 ⁹ /L	40	23.2

Resultados

Los pacientes son representados en la figura 8 acorde a la clasificación de riesgo del NCI (en función de la edad y leucocitos al diagnóstico).

Figura 8. Grupos de riesgo según clasificación NCI.



Además, se representan a los pacientes según la severidad de la anemia, trombopenia y neutropenia al diagnóstico (figuras 9-11).

Figura 9. Grado de anemia al diagnóstico.

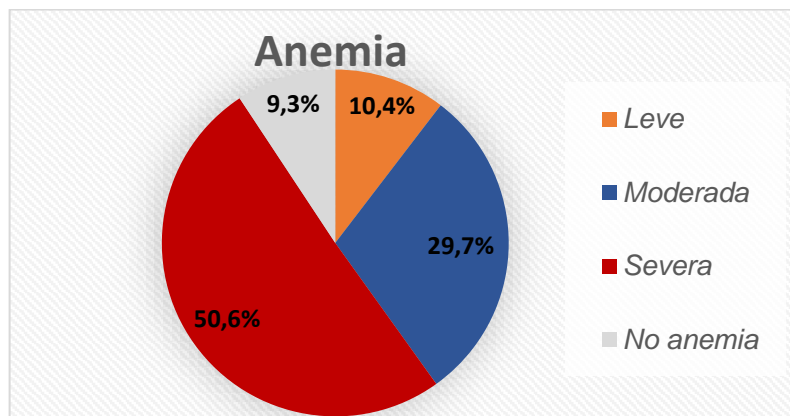


Figura 10. Grado de trombopenia al diagnóstico.

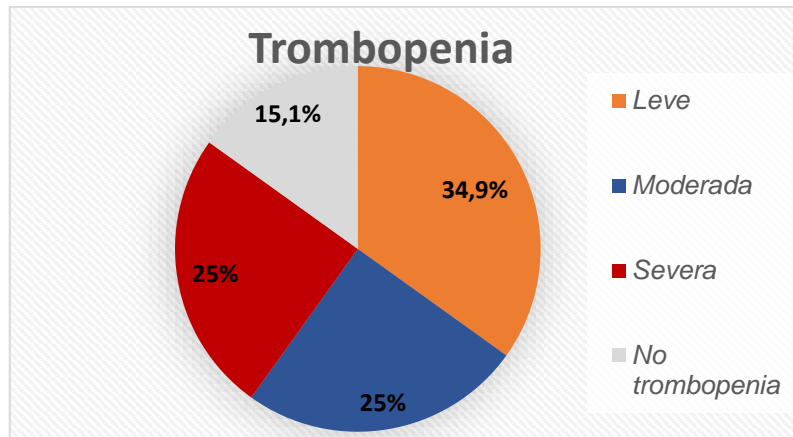
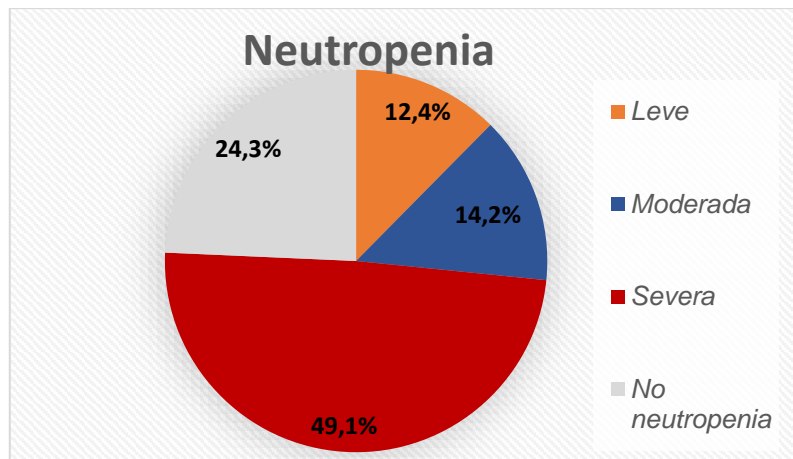


Figura 11. Grado de neutropenia al diagnóstico.



Al debut de la enfermedad, en el 84.9% de nuestra cohorte de pacientes constaba el estudio citomorfológico en SP, objetivándose en la mayoría blastos en el frotis (87.7%). En todos los pacientes se realizó el diagnóstico definitivo con el estudio en MO (mediante citomorfología y CF), salvo en un paciente que no se pudo realizar el AMO. Este paciente se diagnosticó de LLA al presentar un 60% de linfoblastos en el estudio de SP (incluso se realizó el estudio biológico de su LLA con la muestra de SP) y falleció sin poder iniciar el tratamiento.

La mediana del % de blastos cuantificado mediante CF (ERM) fue de 78% (20 - 98 %). Como muestra la tabla 27 no evidenciamos que este recuento influyera en el riesgo de presentar eventos (SLE). Tampoco en el subgrupo de pacientes con LLA-T (tabla 28).

Tabla 27. Hazard Ratio (HR) en función de % blastos (ERM) al diagnóstico.

	HR [95% CI]	p-valor
% blastos (ERM):	1.00 [0.98;1.02]	0.98

Tabla 28. Hazard Ratio (HR) en función de % blastos (ERM) al diagnóstico en LLA-T.

	HR [95% CI]	p-valor
% blastos (ERM):	1.05 [0.97;1.13]	0.24

Por otro lado, al diagnóstico fue fundamental realizar el estudio en LCR +/- prueba de imagen de SNC en los casos indicados, para conocer si los pacientes presentan infiltración leucémica en el SNC. La clasificación en nuestros pacientes según el estado de la enfermedad en SNC al debut, acorde a los criterios del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013⁴⁹, viene representada en la tabla 29. La amplia mayoría fueron clasificados como SNC-1 (93%), es decir, sin infiltración del SNC.

Tabla 29. Evaluación SNC al debut según criterios protocolo SEHOP-PETHEMA 2013.

SNC al debut (n=172)	n	%
SNC-1	160	93
SNC-2 *	4	2,3
SNC-3	7	4.1
No realizado estudio LCR	1	0.6

Nota: * SNC-2: todos secundarios a punción lumbar traumática.

Por otro lado, ningún paciente masculino presentó infiltración testicular de LLA al diagnóstico de la enfermedad.

Respecto a la implicación pronóstica de las diferentes variables clínico-analíticas al debut (tabla 30), señalar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, salvo en el recuento leucocitario al diagnóstico de la LLA. La mayoría de grupos cooperativos determinan como factor de mal pronóstico la presencia de $\geq 50 \times 10^9/L$ leucocitos al debut de la enfermedad, presentando los pacientes de nuestra serie una menor SLE de forma estadísticamente significativa ($p=0.049$) en comparación con los pacientes cuyo recuento era $< 50 \times 10^9/L$. En cambio, con el punto de corte de $20 \times 10^9/L$ leucocitos (empleado por grupo SEHOP-PETHEMA como factor pronóstico) no se evidenció una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia. Además, el punto de corte óptimo de recuento leucocitario en nuestra muestra para encontrar diferencias en la SLE fue de $40.4 \times 10^9/L$.

Resultados

Tabla 30. SLE y SG en función características clínico-analíticas al debut.

	5-a SLE [95% CI]	10-a SLE [95% CI]	p	5-a SG [95% CI]	10-a SG [95% CI]	p
Adenopatías:			0.40			0.85
Sí (n=66)	76.0 [66.1; 87.4]	74.2 [63.9; 86.0]		90.4 [83.3; 98.0]	88.5 [80.8; 96.9]	
No (n=106)	83.4 [76.5; 91.0]	82.1 [74.8; 90.0]		89.3 [83.5; 95.5]	87.9 [81.7; 94.6]	
Hepatomegalia:			0.16			0.091
Sí (n=126)	78.3 [71.2; 86.1]	76.2 [68.8; 84.4]		87.3 [81.5; 93.6]	85.2 [78.9; 92.0]	
No (n=46)	86.0 [76.2; 97.1]	86.0 [76.2; 97.1]		95.7[89.9;100.0]	95.7[89.9;100.0]	
Esplenomegalia:			0.16			0.13
Sí (n=117)	78.6 [71.3; 86.6]	76.4 [68.9; 84.9]		87.5 [81.6; 93.9]	85.3 [78.8; 92.3]	
No (n=55)	85.8 [76.5; 96.2]	85.8 [76.5; 96.2]		94.1[87.9;100.0]	94.1[87.9;100.0]	
Masa mediastínica:			0.54			0.60
Sí (n=15)	85.7[69.2;100.0]	85.7 [69.2;100.0]		92.3[78.9;100.0]	92.3[78.9;100.0]	
No (n=157)	80.0 [73.9; 86.7]	78.4 [72.0; 85.4]		89.4 [84.6; 94.5]	87.8 [82.6; 93.3]	
Leucocitos:			0.29			0.70
≥ 20 x 10 ⁹ /L (n=64)	75.9 [66.0; 87.4]	74.0 [63.7; 85.9]		90.5 [83.5; 98.0]	86.6 [78.4; 95.8]	
< 20 x 10 ⁹ /L (n=108)	83.4 [76.4; 91.0]	82.2 [75.0; 90.1]		89.3 [83.4; 95.5]	89.3 [83.4; 95.5]	
Leucocitos:			0.049			0.71
≥ 50 x 10 ⁹ /L (n=40)	71.6 [58.6; 87.5]	68.3 [54.8; 85.2]		90.0 [81.2; 99.8]	86.7 [76.3; 98.4]	
< 50 x 10 ⁹ /L (n=132)	83.3 [77.0; 90.1]	82.4 [75.9; 89.4]		89.7 [84.5; 95.2]	88.7 [83.3; 94.5]	
Leucocitos (óptimo)			0.019			0.34
< 40.4 x 10 ⁹ /L	84.9 [78.7; 91.6]	83.9 [77.5; 90.8]		89.9 [84.6; 95.5]	89.9 [84.6; 95.5]	
≥ 40.4 x 10 ⁹ /L	69.0 [56.6; 84.1]	66.3 [53.5; 82.0]		89.1 [80.6; 98.6]	83.7 [73.2; 95.7]	
NCI:			0.38			0.72
Alto (n=115)	77.3 [65.8; 90.9]	74.2 [62.0; 88.9]		93.6 [86.9;100.0]	90.5 [81.9;100.0]	
Estándar (n=47)	83.5 [76.9; 90.8]	82.5 [75.6; 90.0]		89.9 [84.4; 95.7]	88.8 [83.0; 95.0]	
SNC:			0.72			0.54
1 (n=160)	81.6 [75.6; 88.0]	79.9 [73.7; 86.7]		90.8 [86.3; 95.5]	89.1 [84.2; 94.3]	
2 (n=4)	75.0[42.6;100.0]	-		75.0 [42.6;100.0]	-	
3 (n=7)	71.4[44.7;100.0]	71.4 [44.7;100.0]		85.7 [63.3;100.0]	85.7 [63.3;100.0]	

Nota: En un paciente no se pudo realizar estudio en SNC por fallecimiento en el debut de la LLA.

➤ Relación entre anemia y trombopenia con biología y SLE:

a) Correlación cifra de hemoglobina y plaquetas con biología de LLA:

En la tabla 31 se muestra la relación de la cifra de hemoglobina al diagnóstico con el subtipo de LLA (B o T). También se relaciona esta cifra con el perfil biológico de la LLA-B (tablas 32-34).

Tabla 31. Cifra de hemoglobina según tipo leucemia (LLA-B vs LLA-T).

	LLA-B n=153	LLA-T n=19	p-valor
Hemoglobina (g/dL)	7.6 [2.0; 14.0]	10.1 [6.1; 14.8]	<0.001

Tabla 32. Cifra de hemoglobina en función de biología de LLA-B.

	Favorable n=58	Intermedio n=38	Desfavorable n=10	p-valor
Hemoglobina (g/dL)	7.4 [2.0; 11.8]	8.3 [2.6; 14.0]	8.2 [3.6; 13.2]	0.39

Resultados

Tabla 33. Cifra de hemoglobina según presencia de reordenamiento ETV6/RUNX1 en LLA-B.

	ETV6/RUNX1 n=25	NO ETV6/RUNX1 n=81	<i>p</i> -valor
Hemoglobina (g/dL)	6.0 [2.9; 14.0]	8.0 [2.6; 10.9]	0.17

Tabla 34. Cifra de hemoglobina según presencia de hiperdiploidía en LLA-B.

	Hiperdiploide n=34	NO hiperdiploide n=72	<i>p</i> -valor
Hemoglobina (g/dL)	7.9 [2.0; 14.0]	7.8 [3; 11.8]	0.72

Estos resultados evidenciaron que los pacientes con LLA-T presentaron una cifra de hemoglobina superior al diagnóstico en comparación con los pacientes con LLA-B, de manera estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Esta tendencia también se reprodujo en los pacientes con LLA-B y biología desfavorable, en comparación con los que presentaban una biología favorable, pero sin hallar significación estadística. En los pacientes con reordenamiento ETV6/RUNX1 la cifra de hemoglobina fue inferior respecto a los que no presentaron dicho reordenamiento, aunque tampoco fue significativa la diferencia. Mientras que los pacientes con LLA-B hiperdiploide presentaron cifras de hemoglobina similares a los que tuvieron LLA-B no hiperdiploide.

Por otro lado, en la tabla 35 se representa la asociación entre la cifra de plaquetas al diagnóstico con el subtipo de LLA (B o T) y en las tablas 36-38 la relación entre el recuento plaquetario con el perfil biológico de la LLA-B.

Tabla 35. Recuento plaquetario según tipo leucemia (LLA-B vs LLA-T).

	LLA-B n=153	LLA-T n=19	<i>p</i> -valor
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	47.0 [3.0; 670.0]	74.0 [9.0; 355.0]	0.060

Tabla 36. Recuento plaquetario según grupo de riesgo por biología de LLA-B.

	Favorable n=58	Intermedio n=38	Desfavorable n=10	<i>p</i> -valor
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	32.5 [3.0; 670.0]	59.5 [7.0; 411.0]	45.0 [14.0; 181.0]	0.041

Tabla 37. Recuento plaquetario según presencia reordenamiento ETV6/RUNX1 en LLA-B.

	ETV6/RUNX1 n=25	NO ETV6/RUNX1 n=81	<i>p</i> -valor
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	29.0 [6.0; 162.0]	48.0 [3.0; 670.0]	0.30

Tabla 38. Recuento plaquetario según presencia de hiperdiploidía en LLA-B.

	Hiperdiploide n=34	NO hiperdiploide n=72	p-valor
Plaquetas (x 10 ³ /μl)	32.5 [3.0; 670.0]	52.0 [6.0; 411.0]	0.042

Como se aprecia en las tablas anteriores, los pacientes con LLA-T tuvieron tendencia a presentar un recuento plaquetario superior al diagnóstico en comparación con los pacientes con LLA-B, aunque no se verificó de manera estadísticamente significativa (p=0.060). Sí se comprobó, de forma estadísticamente significativa, que los pacientes con LLA-B y biología favorable presentaron un recuento plaquetario inferior al diagnóstico (p=0.041). Esta tendencia también aconteció en pacientes con LLA-B hiperdiploide, en los que el recuento plaquetario al diagnóstico fue inferior (p=0.042). En el caso de la LLA-B con reordenamiento ETV6/RUNX1, aunque la mediana del recuento plaquetario también fue inferior, no se demostró estadísticamente (p=0.30).

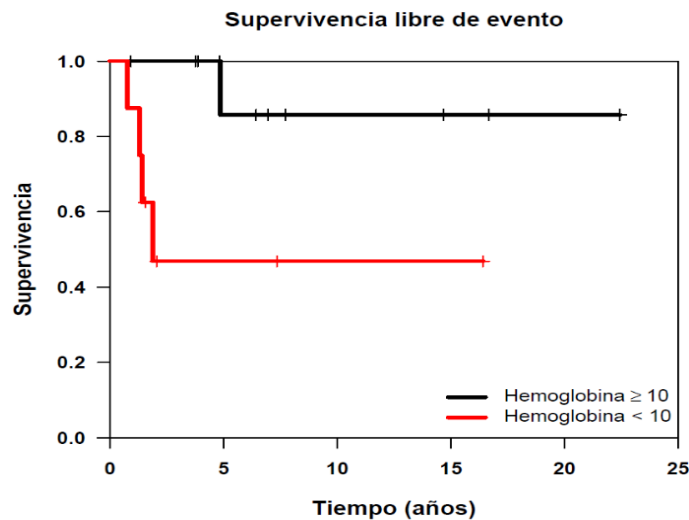
b) Correlación cifra de hemoglobina y plaquetas con SLE de LLA:

En las siguientes tablas y figuras, se representa la relación entre la SLE y la cifra de hemoglobina en los diferentes tipos de LLA:

Tabla 39. SLE en LLA-T según cifra de hemoglobina.

	SLE 5 años [95% CI]	SLE 10 años [95% CI]	p-valor
Hemoglobina (g/dL) ≥10 n=11	85.7 [63.3; 100.0]	85.7 [63.3; 100.0]	0.029
<10 n= 8	46.9 [21.5; 100.0]	46.9 [21.5; 100.0]	

Figura 12. SLE en LLA-T según cifra de hemoglobina.



Resultados

Tabla 40. SLE en LLA-B según cifra de hemoglobina.

	SLE 5 años [95% CI]	SLE 10 años [95% CI]	<i>p</i> -valor
Hemoglobina (g/dL): ≥ 10 n=22	95.0 [85.9; 100.0]	88.2 [73.9; 100.0]	0.19
<10 n= 131	79.5 [72.7; 86.9]	78.5 [71.6; 86.1]	

Figura 13. SLE en LLA-B según cifra de hemoglobina.

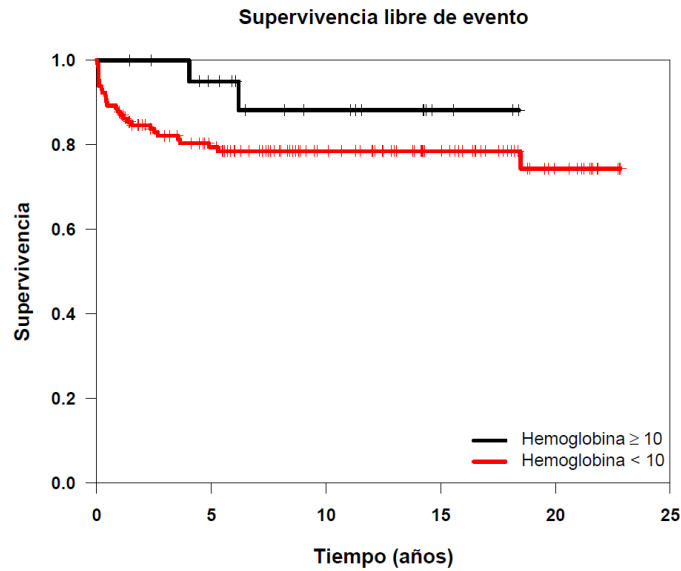
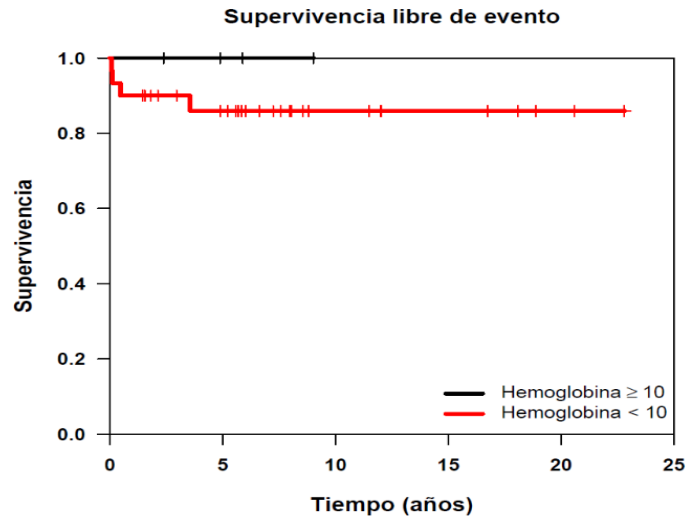


Tabla 41. SLE en LLA-B hiperdiploide según cifra de hemoglobina.

	SLE 5 años [95% CI]	SLE 10 años [95% CI]	<i>p</i> -valor
Hemoglobina (g/dL): ≥ 10 n=4	100.0 [100.0; 100.0]	.	0.46
<10 n=30	85.9 [73.9; 99.8]	85.9 [73.9; 99.8]	

Figura 14. SLE en LLA-B hiperdiploide según cifra de hemoglobina.



Resultados

Los resultados previos muestran como los pacientes con LLA-T que presentaron una Hb al diagnóstico < 10g/dL (anemia moderada o grave) tuvieron peor pronóstico (SLE inferior de manera estadísticamente significativa; $p=0.029$) que aquellos cuya cifra de Hb fue ≥ 10 g/dl. En los pacientes con LLA-B también objetivamos que SLE fue inferior en pacientes con Hb < 10 g/dl al diagnóstico, pero no se confirmó de forma estadísticamente significativa ($p=0.19$). También aconteció dicha tendencia en pacientes con LLA-B hiperdiploide, sin encontrar significancia estadística ($p=0.46$). No se pudo estudiar esta relación en los pacientes con LLA-B y reordenamiento ETV6-RUNX1 (solo hubo 3 pacientes cuya cifra de Hb era ≥ 10 g/dl).

En las siguientes tablas y figuras, se representa si el recuento plaquetario tuvo relación con la SLE en diferentes tipos de LLA:

Tabla 42. SLE en LLA-T según recuento plaquetario al debut.

	SLE 5 años [95% CI]	SLE 10 años [95% CI]	<i>p-valor</i>
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$): ≥ 50 n=13	100.0 [100.0; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]	0.00015
<50 n=6	16.7 [2.8; 99.7]	16.7 [2.8; 99.7]	

Figura 15. SLE en LLA-T según recuento plaquetario al debut.

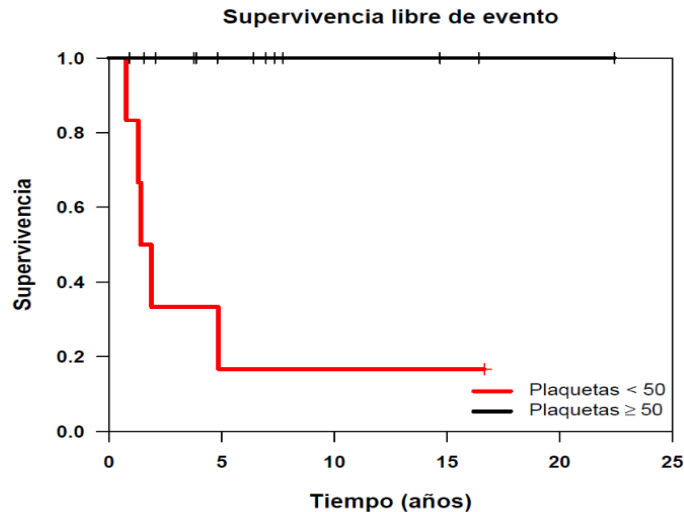
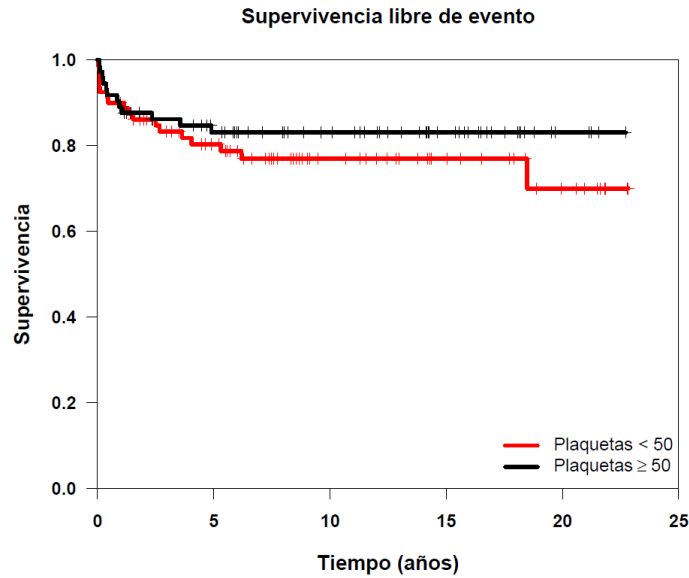


Tabla 43. SLE en LLA-B según recuento plaquetario al debut.

	SLE 5 años [95% CI]	SLE 10 años [95% CI]	<i>p-valor</i>
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$): ≥ 50 n=71	83.1 [74.8; 92.3]	83.1 [74.8; 92.3]	0.43
<50 n=82	80.4 [71.9; 89.8]	77.0 [67.9; 87.4]	

Figura 16. SLE en LLA-B según recuento plaquetario al debut.



Las tablas y gráficos anteriores evidencian que en los pacientes con LLA-T si el recuento plaquetario al debut era $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ presentaban inferior SLE de forma clara, siendo estadísticamente significativo ($p=0.00015$). Este hecho no se demostró en los pacientes con LLA-B, donde no hubo diferencias significativas en SLE en función de la cifra de plaquetas al diagnóstico ($p=0.43$).

c) Factores pronósticos LLA-T (modelo de Cox):

En los pacientes con LLA-T analizamos diferentes variables al diagnóstico de la enfermedad con posible valor pronóstico mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox (tabla 44), siendo el recuento plaquetario el factor pronóstico con el que encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.030$). El recuento absoluto leucocitario y la cifra de Hb $<10\text{g/dL}$ estuvieron cerca de ser estadísticamente significativos ($p=0.078$ y $p=0.068$).

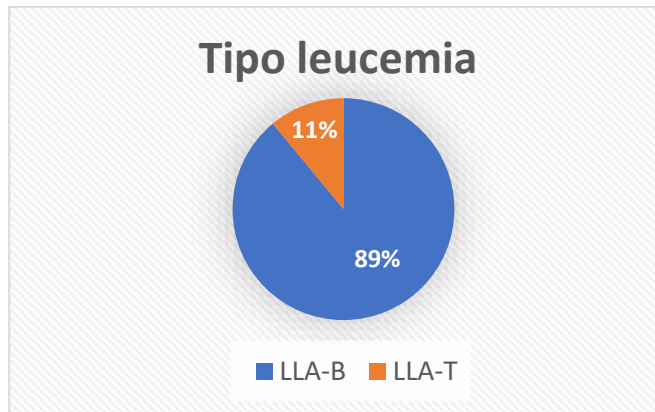
Tabla 44. Factores pronósticos LLA-T (análisis univariante con modelo de riesgos proporcionales de Cox para SLE).

	HR [95% CI]	p-valor
Edad	0.79 [0.56; 1.11]	0.17
Leucocitos	1.00 [1.00; 1.01]	0.078
Hemoglobina (g/dl): ≥ 10	1	-
<math>< 10</math>	8.13 [0.89; 74.6]	0.064
Plaquetas	0.95 [0.91; 1.00]	0.030

4.4 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS LLA

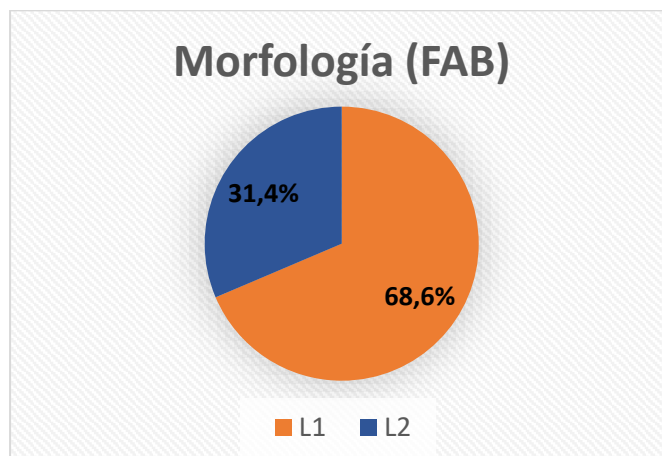
La mayoría de los pacientes presentaron una LLA de precursores B (n= 153, 89%), siendo el resto de precursores T (n= 19, 11%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en SLE ($p=0.42$) ni SG ($p=0.44$) entre ambos tipos de leucemia (B o T).

Figura 17. Tipo de leucemia según precursor B o T.



Acorde a la **clasificación morfológica de la FAB**, encontramos 2 subtipos de LLA (figura 18). No hubo ningún caso con morfología L3, característica de la LLA de precursores maduros (criterio exclusión del estudio).

Figura 18. Tipo LLA según clasificación morfológica FAB.



Atendiendo al **inmunofenotipo** (tabla 45), la mayoría de LLA presentaron un fenotipo B-común (56.4%). No hubo ningún caso de leucemia aguda con fenotipo mixto.

Tabla 45. Tipo de LLA según inmunofenotipo.

Inmunofenotipo (n=172)	n	%
B-Común	97	56.4
Pre-B	43	25.0
Pro-B	13	7.6
Pre-T	10	5.8
T-cortical	6	3.5
T-madura	3	1.7

Respecto a las **anomalías cromosómicas** detectadas en los linfoblastos de los pacientes con LLA-B, recalcar que en el 30.7% de los pacientes con LLA-B no se completó un estudio biológico adecuado que permitiera detectar o descartar la presencia de anomalías cromosómicas con implicación pronóstica favorable o desfavorable según el protocolo vigente nacional de LLA pediátrica (SEHOP-PETHEMA 2013): hiperdiploidía, hipodiploidía, ETV6/RUNX1, reordenamiento MLL y cromosoma Phi+.

En la tabla 46 se representan las diferentes alteraciones cromosómicas presentadas por las LLA-B de los 106 pacientes en los que se obtuvo un estudio biológico adecuado. En la mayoría de estas LLA-B se detectaron alteraciones cromosómicas pronósticas (69.8%).

Tabla 46. Alteraciones cromosómicas pronósticas de LLA-B en pacientes con estudio biológico adecuado.

Alteraciones cromosómicas (n=106)	n	%
Hiperdiploidía	34	32.1
ETV6/RUNX1	25	23.6
Reordenamiento MLL	5	4.7
Phi+	4	3.8
iAMP21	4	3.8
t (1;19)	1	0.9
Hipodiploidía	1	0.9
Sin alteraciones pronósticas	32	30.2

Resultados

Los pacientes en los que el estudio biológico de la LLA-B fue adecuado, en función de este estudio, se subdividieron en los siguientes grupos (tabla 47): favorable (hiperdiploidía sin otras alteraciones pronósticas o ETV6/RUNX1), desfavorable (hipodiploidía, reordenamiento MLL o cromosoma Phi+) e intermedio (alteraciones cromosómicas diferentes a las del grupo de riesgo con biología favorable-desfavorable o sin alteraciones cromosómicas pronósticas).

Tabla 47. Grupo de riesgo según biología de LLA-B.

Grupo riesgo según biología (n=106)	n	%
Favorable	58	54.7
Intermedio	38	35.8
Desfavorable	10	9.5

Los pacientes cuya LLA asociaba características biológicas desfavorables tuvieron una menor SLE, de forma estadísticamente significativa ($p=0.011$). De forma individual, de manera estadísticamente significativa, solo la presencia del reordenamiento MLL confirió una menor SLE ($p=0.0053$) y SG ($p=0.034$). Del resto de alteraciones, aunque supusieron resultados diferentes de supervivencia, no fueron estadísticamente significativos (tabla 48).

Resultados

Tabla 48. Supervivencia según biología de la LLA.

	n	5-a SLE [95% CI]	10-a SLE [95% CI]	p	5-a SG [95% CI]	10-a SG [95% CI]	p
Subtipo LLA:				0.44			0.44
LLA-B	153	81.7[75.6;88.2]	80.0[73.7;86.8]		89.2[84.3;94.3]	87.5[82.2;93.1]	
LLA-T	19	69.0[49.1;97.0]	69.0[49.1;97.0]		94.1[83.6;100.0]	94.1[83.6;100.0]	
Biología:				0.011			0.14
Desfavorable	10	48.0[24.6;93.8]	48.0[24.6;93.8]		70.0 [46.7;100.0]	70.0[46.7;100.0]	
Favorable	58	87.3[78.9;96.6]	87.3[78.9;96.6]		90.8 [83.4; 98.9]	90.8 [83.4; 98.9]	
Intermedio	38	81.0[69.2;94.8]	72.6[58.3;90.4]		89.1 [79.6; 99.8]	84.4 [72.3; 98.6]	
Hiperdiploide:				0.18			0.47
No	72	78.1 [68.8; 88.7]	74.1[64.1;85.8]		87.1 [79.6; 95.4]	85.0 [76.7; 94.2]	
Si	34	87.5 [76.7; 99.8]	87.5[76.7;99.8]		90.5 [80.8;100.0]	90.5[80.8;100.0]	
t (12;21):				0.24			0.43
No	81	79.1 [70.5; 88.9]	75.2[65.6;86.2]		87.2 [80.0; 95.0]	85.0 [76.9; 93.8]	
Si	25	87.6[75.4;100.0]	87.6[75.4;100.0]		91.6 [81.2;100.0]	91.6[81.2;100.0]	
MLL:				0.0053			0.034
No	101	83.2 [75.9; 91.1]	80.2 [72.2;89.0]		89.6 [83.6; 95.9]	88.0 [81.4; 95.0]	
Si	5	40.0[13.7;100.0]	40.0[13.7;100.0]		60.0 [29.3;100.0]	60.0[29.3;100.0]	
Phi+:				0.15			0.45
No	102	82.7 [75.6; 90.6]	79.8 [72.0; 88.5]		88.8 [82.7; 95.3]	87.2 [80.5; 94.4]	
Si	4	37.5 [8.4; 100.0]	37.5[8.4;100.0]		75.0 [42.6;100.0]	75.0[42.6;100.0]	
iAmp21:				0.096			0.48
No	102	82.6 [75.3; 90.5]	79.7[71.8;88.5]		87.8 [81.5; 94.5]	86.2[79.4;93.6]	
Si	4	50.0[18.8;100.0]	-		100.0[100.0;100.0]	-	
Sin anomalías pronósticas:				0.69			0.47
No	74	80.0 [71.1; 90.0]	80.0 [71.1;90.0]		88.7 [81.6; 96.4]	88.7 [81.6; 96.4]	
Si	32	84.4 [72.7; 97.9]	74.4 [59.1; 93.6]		87.0 [75.8; 99.8]	81.6 [67.7; 98.3]	

De forma particular, en 4 pacientes la LLA-B se caracterizó biológicamente por la presencia de Amp21. De estos pacientes hubo 2 que presentaron una mala respuesta al tratamiento y algún evento (refratariedad o recaída); los otros tuvieron buena respuesta al tratamiento y no asociaron ningún evento.

4.5 GRUPOS DE RIESGO Y PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

a) Grupos de riesgo:

La distribución de los pacientes, siguiendo los criterios de los protocolos que estaban vigentes en el momento del diagnóstico de cada paciente, fue la siguiente:

. **Riesgo estándar** (protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 rama de riesgo estándar, PETHEMA-2001 y PETHEMA-89): 39% (n=67).

. **Riesgo intermedio** (protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 rama de riesgo intermedio y PETHEMA-96): 40.7% (n=70).

Resultados

. **Alto riesgo** (SEHOP-PETHEMA 2013 rama de alto riesgo, PETHEMA 2005, PETHEMA-93 y protocolos específicos para LLA Phi+): 20.3% (n=35).

La SLE y SG en función del grupo de riesgo viene representada en la tabla 49, siendo claramente inferior en los pacientes que cumplían criterios de inclusión en protocolos de alto riesgo, de manera estadísticamente significativa.

Tabla 49. SLE y SG según grupo de riesgo en función de los criterios de los protocolos que estaban vigentes en el momento del diagnóstico de cada paciente.

Grupo riesgo por protocolo	5-a SLE [95% CI]	10-a SLE [95% CI]	<i>p</i>	5-a SG [95% CI]	10-a SG [95% CI]	<i>p</i>
Estándar (n=67)	89.2[82.0;97.1]	87.5[79.8;96.0]	0.00012	93.7[88.0;99.9]	93.7[88.0;99.9]	0.018
Intermedio (n=70)	85.2 [77.2; 94.2]	83.0[74.2;92.9]		92.8 [86.9; 99.1]	88.5 [80.6; 97.1]	
Alto (n=35)	54.6 [39.8; 74.9]	54.6[39.8;74.9]		76.1 [62.9; 92.1]	76.1 [62.9; 92.1]	

b) Protocolos de tratamientos empleados:

Desde la creación de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA han sido diversos los protocolos de tratamientos empleados. Con el actual protocolo de tratamiento vigente en España (SEHOP-PETHEMA 2013) se trataron el 31.4% de los pacientes del estudio (n=54): 7.6% siguieron la rama de riesgo estándar, 17.4% la de riesgo intermedio y un 6.4% la de alto riesgo. Otros protocolos de tratamiento utilizados fueron: PETHEMA LAL-BR/2001 (27.3%), PETHEMA LAL-RI/96 (23.3%), PETHEMA LAL-AR-N-2005 (7%), PETHEMA LAL-AR/93 (5.2%), PETHEMA LAL/89 (4.1%) y protocolos específicos de LLA Phi+ (1.2%). Un paciente (0.6%) no pudo iniciar el tratamiento, al fallecer previamente.

Los protocolos específicos para pacientes con LLA Phi+, que incluían el tratamiento con inhibidor de tirosin-quinasa, fueron: CSTI571BES02 (un paciente) y LAL-Ph-2000 (un paciente). Los otros 2 pacientes con LLA-Phi siguieron otras guías de tratamiento: un paciente el protocolo PETHEMA LAL-AR/93 con alo-TPH y otro paciente la rama de alto riesgo SEHOP-PETHEMA 2013 con imatinib y alo-TPH. El único paciente que no realizó tratamiento con inhibidor de tirosín-quinasa fue el que realizó el protocolo PETHEMA LAL-AR/93, siendo diagnosticado en diciembre de 1998, cuando todavía no estaba estandarizado el uso de dichos fármacos, y falleció tras alo-TPH.

Tabla 50. Protocolos de tratamiento empleados.

Protocolos de tratamiento (n=172)	n	%
SEHOP-PETHEMA 2013 riesgo estándar	13	7.6
SEHOP-PETHEMA 2013 riesgo intermedio	30	17.4
SEHOP-PETHEMA 2013 alto riesgo	11	6.4
PETHEMA-2001	47	27.3
PETHEMA- 96	40	23.3
PETHEMA- 2005	12	7
PETHEMA- 93	9	5.2
PETHEMA- 89	7	4.1
Protocolos Phi+	2	1.2
NO inicia tratamiento	1	0.6

En la tabla 51 y figuras 19-20 se muestran las supervivencias en función del protocolo de tratamiento, salvo la de los pacientes que siguieron protocolos específicos para LLA Phi+ (al ser solo 2 pacientes). En la tabla 51 también se comparan los resultados de los pacientes tratados con el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 frente al resto de protocolos (excluyendo de este análisis a los lactantes, al no incluirse en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 y asociar peor pronóstico, pudiendo actuar como sesgo al incluirse en el resto de protocolos).

Resultados

Tabla 51. Supervivencia según protocolo de tratamiento y comparación SEHOP-PETHEMA 2013 con resto protocolos (excluyendo pacientes < 1 año).

	5-y EFS [95% CI]	10-y EFS [95% CI]	p	5-y OS [95% CI]	10-y OS [95% CI]	p
Protocolo:			0.010			0.15
Pethema 89 (n=7)	100[100.0;100.0]	100[100.0;100]		100[100.0;100.0]	100[100.0;100]	
Pethema 93 (n=9)	55.6 [31.0; 99.7]	55.6[31.0;99.7]		66.7 [42.0; 100.0]	66.7[42.0;100.0]	
Pethema 96 (n=40)	82.5 [71.5; 95.2]	80.0[68.5;93.4]		92.5 [84.7; 100.0]	87.5 [77.8; 98.4]	
Pethema 2001 (n=47)	84.9 [75.2; 95.9]	82.3[72.0;94.2]		91.3 [83.6; 99.8]	91.3 [83.6; 99.8]	
Pethema 2005 (n=12)	58.3 [36.2; 94.1]	58.3[36.2;94.1]		75.0 [54.1; 100.0]	75.0[54.1;100.0]	
RE SEHOP-P. 13 (n=13)	100.0[100.0;100.0]	-		100.0[100.0;100.0]	-	
RI SEHOP-P. 13 (n=30)	89.4 [78.8; 100.0]	-		93.3 [84.8; 100.0]	-	
AR SEHOP-P. 13 (n=11)	63.6 [40.7; 99.5]	-		90.9 [75.4; 100.0]	-	
SEHOP-PET. 13 vs resto			0.54			0.41
SEHOP-PET. 13 (n=54)	86.5 [77.7; 96.4]	-		94.4 [88.5; 100.0]	-	
Otros protocol. (n=107)	80.4 [73.3; 88.3]	78.6 [71.2; 86.7]		89.7 [84.2; 95.7]	87.9 [81.9; 94.3]	

Figura 19. Supervivencia en función de protocolo de tratamiento empleado.

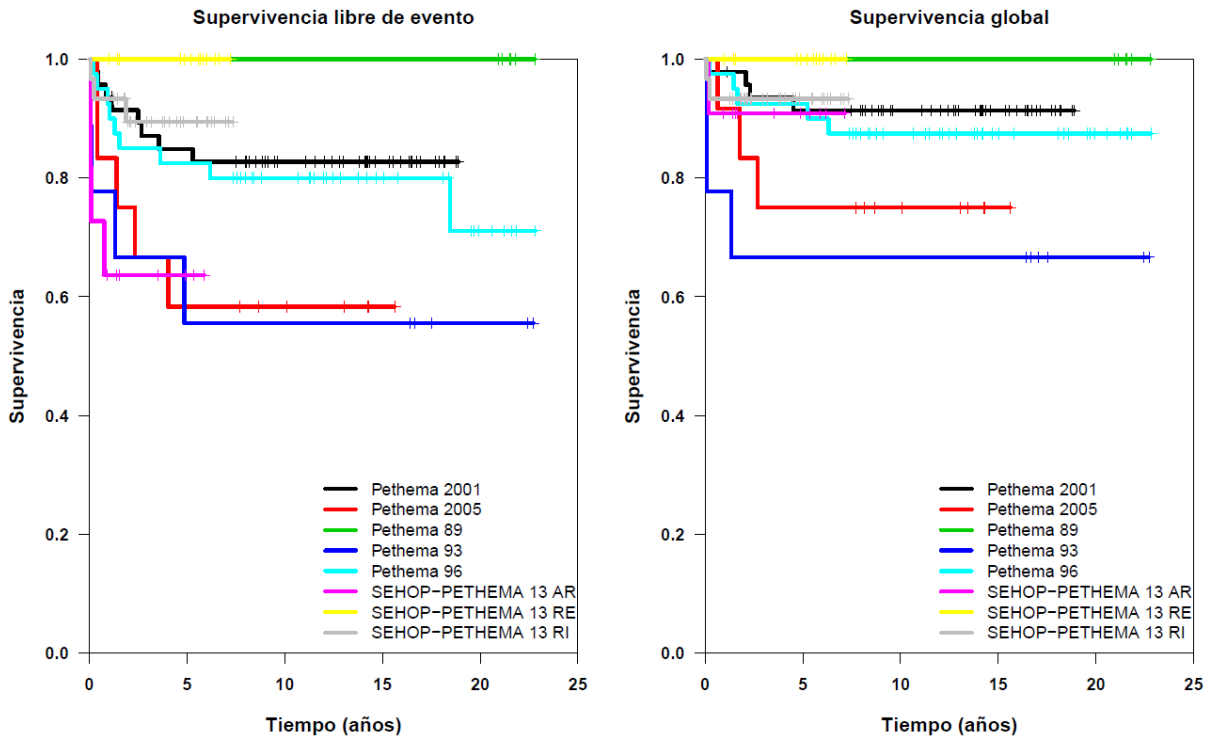
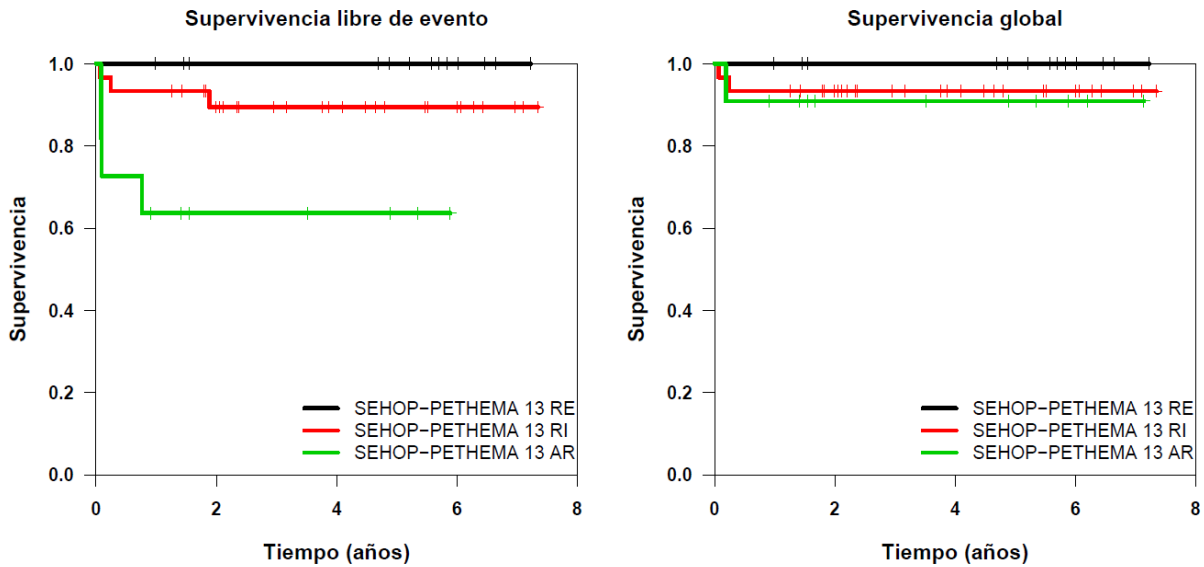


Figura 20. SLE y SG en pacientes tratados con protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, en función del grupo de riesgo.



c) Otros tratamientos primera línea (radioterapia cráneo-espinal):

En los pacientes catalogados como SNC-2 o SNC-3 se intensificó el tratamiento quimioterápico sistémico (no se incluían en protocolos de riesgo estándar) y dirigido para SNC (se administraban un mayor número de dosis de quimioterapia intratecal). Salvo en 2 pacientes en los que, en lugar de intensificar la quimioterapia, se empleó radioterapia cráneo-espinal: fueron tratados en los primeros años de funcionamiento de la Unidad, pues el último paciente que realizó dicho tratamiento por infiltración de SNC al debut se diagnosticó en 2002.

4.6 RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La primera evaluación de respuesta al tratamiento se realizó tras 7 días de tratamiento con corticoides (día +8 de fase de inducción), mediante el recuento de blastos en frotis de SP. En nuestra cohorte de pacientes se analizó este recuento en 102 pacientes (59.3% del total), al solo incluir los enrolados inicialmente en protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 o PETHEMA-2001 (en el resto de protocolos la primera semana de terapia los pacientes recibían otros agentes quimioterápicos sistémicos). En los que se realizó este estudio, un subgrupo pequeño de pacientes (3.9%) presentaron una mala respuesta a la prednisona (≥ 1.000 blastos absolutos/ μl). Mientras que el 96.1% tuvieron una buena respuesta a la prednisona (< 1.000 blastos absolutos/ μl). Una mala respuesta a la prednisona asoció peor pronóstico, siendo la SLE menor, encontrando diferencias estadísticamente significativas

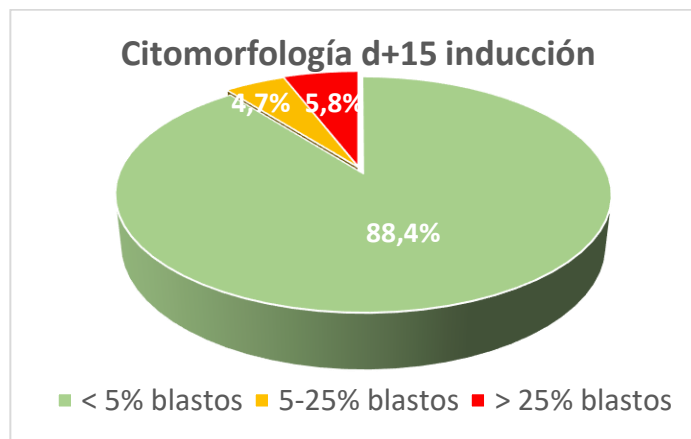
entre ambos grupos ($p=0.014$). Respecto a la SG no se objetivaron diferencias significativas ($p= 0.10$).

Tabla 52. Respuesta a la prednisona (día 8 de fase de inducción).

Citomorfolología sangre periférica día+8 (n=102)	n	%
Buena (< 1.000 blastos/μl)	98	96.1
Mala (\geq 1.000 blastos/μl)	4	3.9

Otro factor pronóstico corresponde a la evaluación en MO el día + 15 del tratamiento de inducción, tanto por citomorfolología como por CF (ERM). El estudio citomorfológico en el día +15 se realizó en todos los pacientes, salvo en 2 que fallecieron previamente. Estratificamos el estudio citomorfológico en 3 grupos representados en la figura 21.

Figura 21. Citomorfolología en MO el día + 15 inducción.



Por su parte, el estudio mediante CF de la ERM en el día +15 se realizó en 129 pacientes (75% del total de los pacientes; en los primeros protocolos empleados no era una evaluación estandarizada). Los resultados de dicha evaluación están representados en la tabla 53.

Tabla 53. ERM mediante CF en MO el día + 15 inducción.

ERM día+15 (n=129)	n	%
ERM < 0.1%	96	74.4
ERM 0.1% - 10%	19	14.7
ERM > 10%	14	10.9

Resultados

La evaluación al final del tratamiento de inducción también se realizó con AMO, mediante citomorfología y determinación de la ERM con CF. Excepto en 5 pacientes que fallecieron previamente, en todos se realizó estudio citomorfológico en MO. Solo 3 pacientes fueron refractarios al tratamiento de inducción, objetivándose la presencia de blastos al microscopio óptico. Dichos resultados vienen representados en tabla 54. De los 3 pacientes refractarios: un paciente falleció tras tratamiento quimioterápico de rescate sin llegar a alcanzar la remisión de la enfermedad; otro consiguió alcanzar la RC, aunque recayó posteriormente en 2 ocasiones; y el último permanecía en remisión en la fecha fin de seguimiento (14 meses después de finalizar el tratamiento).

Tabla 54. Evaluación enfermedad mediante citomorfología en MO tras inducción.

Citomorfolología tras inducción (n=167)	n	%
Remisión completa	159	95.2
Refractariedad	3	1.8
Exitus previo (no realizada)	5	3

La determinación de la ERM con CF tras el tratamiento de inducción tampoco se obtuvo en todos los pacientes (en los protocolos de tratamiento más antiguos, empleados al comienzo de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA, no era una determinación que se tuviera que realizar). Se determinó en 143 pacientes (83.1%). Se clasificaron a los pacientes en función del valor de ERM, tal y como se refleja en la tabla 55.

Tabla 55. ERM mediante citometría de flujo en MO tras inducción.

ERM final inducción (n=143)	n	%
ERM < 0.1%	134	93.7
ERM 0.1% - 1%	5	3.5
ERM > 1%	4	2.8

La primera evaluación de la ERM tras alcanzar RC y emplear otros fármacos distintos a los utilizados en la fase de inducción se representa en la tabla 56, habiéndose realizado en 143 pacientes de la serie (83.1%).

Tabla 56. ERM en primera evaluación posterior a inducción, tras alcanzar RC.

ERM post-consolidación (n=143)	n	%
ERM < 0,01%	127	88.8
ERM > 0,01%	16	11.2

Implicación pronóstica de las evaluaciones de respuesta al tratamiento:

La implicación en la SLE y SG de las distintas evaluaciones vienen representadas en la tabla 57. Todas las evaluaciones descritas tuvieron implicación en la SLE, de forma estadísticamente significativa, aunque referente a la SG solo la determinación de la ERM realizada al finalizar la inducción y tras una primera parte del tratamiento de consolidación fueron estadísticamente significativa y, por tanto, se trataron de las evaluaciones más relevantes. No se pudo calcular la supervivencia en función de la evaluación citomorfológica en MO tras el tratamiento de inducción, pues al aplicar test estadísticos se descartaron los grupos con $n < 4$ (solo 3 pacientes fueron refractarios).

Tabla 57. Supervivencia según respuesta al tratamiento.

	n	5-a SLE [95% CI]	10-a SLE [95% CI]	p	5-a SG [95% CI]	10-a SG [95% CI]	p
Blastos día +8:							
No	98	87.0[80.3;94.2]	85.5[78.4;93.2]	0.014	93.3[88.3;98.7]	93.3[88.7;98.7]	0.10
Sí	4	-	-		66.7[30.0;100.0]	-	
Citomorfoloía día +15:							
<5% blastos	152	84.2 [78.4; 90.4]	83.3 [77.4; 89.7]	0.0012	91.8 [87.5; 96.4]	90.1 [85.3; 95.2]	0.42
5-25% blastos	8	72.9[46.8;100.0]	54.7[26.6;100.0]		83.3[58.3;100.0]	83.3[58.3;100.0]	
>25% blastos	10	43.8 [20.0; 95.7]	43.8 [20.0; 95.7]		77.1[53.5;100.0]	77.1[53.5;100.0]	
ERM día +15:							
<0.1%	96	86.9 [80.2; 94.1]	85.3 [78.2; 93.1]	0.039	92.3 [87.0; 98.0]	90.8 [84.8; 97.2]	0.55
0.1-10%	19	78.6 [62.0; 99.6]	78.6 [62.0; 99.6]		94.7[85.2;100.0]	94.7[85.2;100.0]	
>10%	14	57.3 [34.0; 96.5]	57.3 [34.0; 96.5]		82.5[62.8;100.0]	82.5[62.8;100.0]	
ERM fin inducción:							
<0.1%	134	84.7[78.5;91.3]	82.6[76.0;89.7]	<0.0001	93.5 [89.3; 98.0]	92.4[87.7;97.4]	0.0012
0.1-1%	5	60.0[29.3;100.0]	60.0[29.3;100.0]		53.3[21.4;100.0]	53.3[21.4;100.0]	
≥1%	4	-	-		75.0[42.6;100.0]	-	
ERM tras IB-consolidación:							
Negativa	127	87.0 [81.0; 93.4]	84.7 [78.2; 91.8]	<0.0001	94.7 [90.7; 98.9]	93.5 [88.9; 98.3]	0.0065
Positiva	16	50.0 [30.6; 81.6]	50.0 [30.6; 81.6]		75.0 [56.5; 99.5]	75.0 [56.5; 99.5]	

Resultados

Figura 22. SLE y SG según la determinación de ERM con CF al final de la inducción.

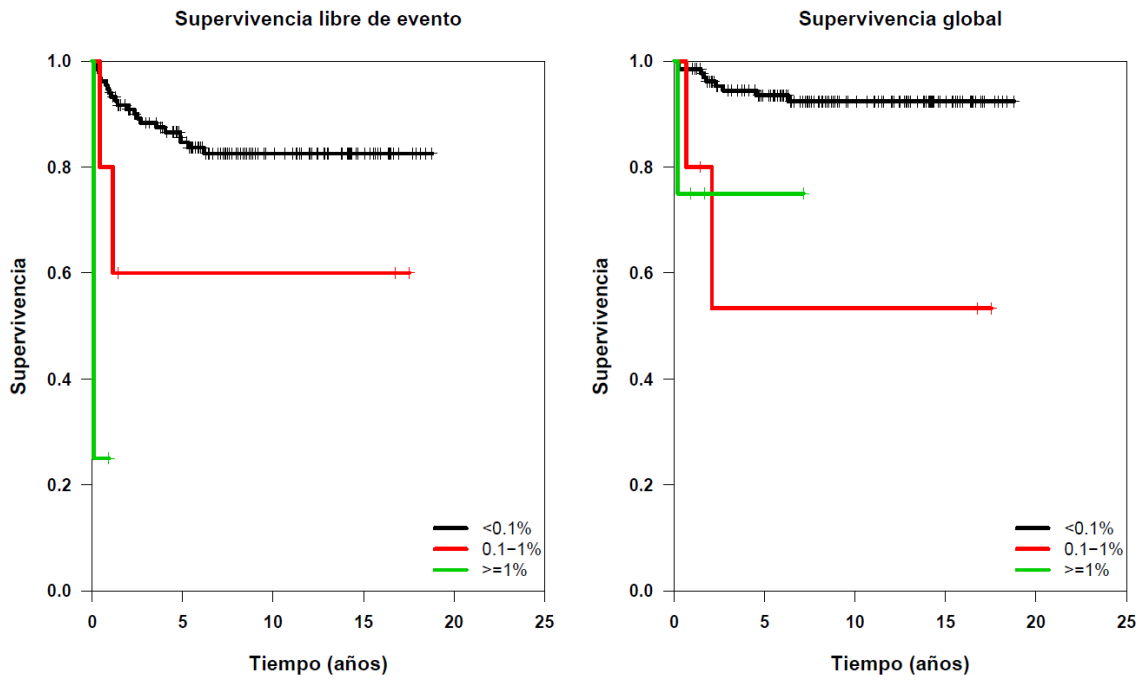
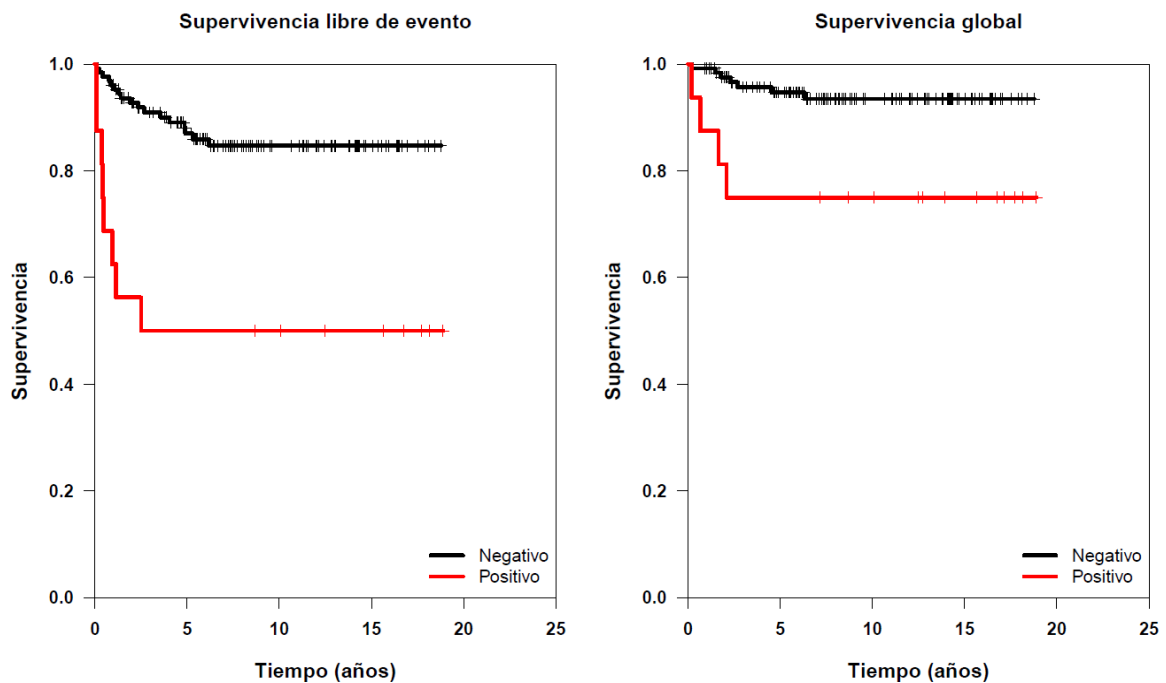


Figura 23. SLE y SG según la determinación de ERM con CF tras la primera fase del tratamiento de consolidación.



4.7 DIFERENCIAS ENTRE LLA-B Y LLA-T

a) Al diagnóstico:

En el subgrupo con LLA-T fue significativamente superior la proporción de pacientes, en comparación con el subgrupo de LLA-B, con las siguientes características: sexo masculino (84.2% vs 51.6%, $p= 0.014$), adenopatías (73.7% vs 34%, $p= 0.002$), masa mediastínica (68.4% vs 1.31%, $p< 0.001$), recuento leucocitario superior ($p< 0.001$) y criterios NCI de alto riesgo (68.4% vs 24.6%, $p< 0.001$). No encontramos diferencias significativas entre pacientes con LLA-B y LLA-T en las siguientes características al diagnóstico: distribución por grupos de edad, hepatomegalia, esplenomegalia, infiltración del SNC y recuento plaquetario al diagnóstico. Todas estas diferencias entre las distintas variables se muestran en la tabla 58.

Tabla 58. Características clínico-analíticas comparativas entre LLA-B y LLA-T.

	LLA-B n=153	LLA-T n=19	p-valor
Sexo:			0.014
Masculino	79 (51.6%)	16 (84.2%)	
Femenino	74 (48.4%)	3 (15.8%)	
Edad:			0.26
< 1 año	10 (6.54%)	0 (0.00%)	
1-10 años	127 (83.0%)	15 (78.9%)	
> 10 años	16 (10.5%)	4 (21.1%)	
Hepatoesplenomegalia:			1.00
Sí	119 (77.8%)	15 (78.9%)	
No	34 (22.2%)	4 (21.1%)	
Adenopatías:			0.002
Sí	52 (34.0%)	14 (73.7%)	
No	101 (66.0%)	5 (26.3%)	
Masa mediastínica:			<0.001
Sí	2 (1.31%)	13 (68.4%)	
No	151 (98.7%)	6 (31.6%)	
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	8.31	121	<0.001
Leucocitos (mm^3):			<0.001
<20000	104 (68.0%)	4 (21.1%)	
20000-50000	19 (12.4%)	5 (26.3%)	
> 50000	30 (19.6%)	10 (52.6%)	
Criterios NCI:			<0.001
Alto	34 (23.8%)	13 (68.4%)	
Estándar	109 (76.2%)	6 (31.6%)	
SNC:			0.099
1	144 (94.7%)	16 (84.2%)	
2	3 (1.97%)	1 (5.26%)	
3	5 (3.29%)	2 (10.5%)	

Resultados

b) Según cinética de eliminación de ERM:

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación a mitad del tratamiento de inducción, con una cinética de eliminación más lenta en el caso de la LLA-T, aunque en evaluaciones posteriores no se hallaron estas diferencias (tabla 59). En este análisis solo se incluyen los pacientes en los que se realizó la evaluación de la ERM en los momentos del tratamiento señalados.

Tabla 59. Cinética eliminación ERM según linaje LLA (B o T).

	LLA-B n=125	LLA-T n=18	p-valor
ERM día+15:			0.013
< 0.1%	88 (78.6%)	8 (47.1%)	
≥ 0.1%	24 (21.4%)	9 (52.9%)	
ERM día+15:			0.087
< 0.01%	68 (60.7%)	6 (35.3%)	
≥ 0.01%	44 (39.3%)	11 (64.7%)	
ERM día+33:			1.00
< 0.1%	117 (93.6%)	17 (94.4%)	
≥ 0.1%	8 (6.4%)	1 (5.6%)	
ERM día+33:			1.00
< 0.01%	105 (84.0%)	15 (83.3%)	
≥ 0.01%	20 (16.0%)	3 (16.7%)	
ERM postconsolidación:			0.60
< 0.1%	117 (93.6%)	18 (100.0%)	
≥ 0.1%	8 (6.4%)	0 (0.0%)	
ERM postconsolidación:			0.22
< 0.01%	110 (88.0%)	18 (100.0%)	
≥ 0.01%	15 (12.0%)	0 (0.0%)	

4.8 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Se realizó TPH en 33 pacientes del total de la muestra (19.2%). Desde el año 2007 dicho procedimiento se realizó en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA. La mayoría se trasplantaron en el HCUVA (54.5%). En el resto, salvo un paciente, el TPH se realizó en el Hospital Vall d'Hebron.

Tabla 60. Hospital donde se realizó el TPH.

Centro TPH (n=33)	n	%
HCUVA	18	54.5
Vall d'Hebron	14	42.4
Niño Jesús	1	3.1

La amplia mayoría de pacientes realizaron alo-TPH, siendo más infrecuente que se sometieran a auto-TPH (tabla 63).

Tabla 61. Tipo TPH.

Tipo TPH (n=33)	n	%
Alogénico	28	84.8
Autólogo	5	15.2

a) Características TPH autólogo:

En el protocolo Pethema-93, empleado en los pacientes de alto riesgo hasta la instauración del Pethema-2005, algunos pacientes cumplían criterios para someterse a auto-TPH. Siguiendo estos criterios, en 4 pacientes se realizó auto-TPH en primera línea de tratamiento. Solo en un paciente recaído se indicó auto-TPH (recaída tardía extramedular en SNC). Desde 2005, en caso de estar indicado la realización de TPH, solo se realizó alo-TPH.

En la mayoría de auto-TPH se empleó ICT en el acondicionamiento de los pacientes previa infusión de progenitores hematopoyéticos (80%). La fuente de progenitores hematopoyéticos siempre fue SP.

Tabla 62. Acondicionamiento TPH autólogo.

Acondicionamiento auto-TPH (n=5)	n	%
CFM / VP-16 / ICT	4	80
Bu / Mel	1	20

Todos los pacientes que realizaron auto-TPH sobrevivieron, presentando un paciente un evento (melanoma a los 5.1 años de seguimiento). Destacar que los pacientes que se sometieron a este tipo de TPH presentaron una ERM negativa previa al TPH y solo en un caso la indicación fue por recaída, diferencias considerables respecto con los que realizaron alo-TPH.

b) Características TPH alogénico:

Aunque las indicaciones específicas de cada alo-TPH fueron diversas, se pueden sintetizar en dos: pacientes recaídos o con alto riesgo de recaída en primera RC. Estas indicaciones en nuestra serie de pacientes vienen reflejadas en la tabla 63. La SLE y SG fue

Resultados

significativamente inferior en los pacientes que realizaron alo-TPH por haber presentado una recaída de la LLA (tabla 70). El tipo de donante viene representado en la tabla 64.

Tabla 63. Indicación realización alo-TPH.

Indicación TPH (n=28)	n	%
Alto riesgo de recaída (1ªRC)	15	53.6
Recaída	13	46.4

Tabla 64. Tipo de donante de alo-TPH.

Donante (n=28)	n	%
No emparentado	12	42.8
Hermano HLA idéntico	10	35.7
Familiar no idéntico	1	3.6
Singénico	1	3.6
Haploidéntico	4	14.3

La fuente de progenitores hematopoyéticos fue diversa (tabla 65). En la tabla 66 se indican los tratamientos de acondicionamiento administrados a los pacientes sometidos a alo-TPH, los cuales fueron variados.

Tabla 65. Tipo de progenitores hematopoyéticos empleados en alo-TPH.

Progenitores hematopoyéticos en alo-TPH (n=28)	n	%
Sangre periférica	20	71.4
Médula ósea	4	14.3
Cordón umbilical	4	14.3

Tabla 66. Acondicionamiento alo-TPH.

Acondicionamiento en alo-TPH (n=28)	n	%
CFM / ICT	12	42.9
CFM / VP-16 / ICT	6	21.5
VP-16 / ICT	2	7.1
Tio / Bu / Flu	4	14.3
Bu / CFM / VP-16	2	7.1
Bu / CFM	2	7.1

Como se evidencia en la tabla anterior, en la mayoría se empleó ICT en el acondicionamiento: 71.4% de los pacientes que realizaron alo-TPH (n=20). Por tanto, junto con los pacientes que recibieron auto-TPH, en el global de TPH se usó ICT en el 72.7% (24 de los 33 pacientes que realizaron TPH) como parte del acondicionamiento.

En la tabla 70, se muestra la SLE y SG en los pacientes que realizaron alo-TPH y recibieron ICT frente a los que no realizaron ICT dentro del régimen de acondicionamiento. Aunque, en nuestra serie fue inferior la SLE y SG en pacientes en los que se empleó ICT dentro del régimen de acondicionamiento, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas. En la tabla 67, representamos la incidencia de otras variables que pudieron tener influencia en estos resultados. La proporción de pacientes cuyo motivo para realizar alo-TPH fue la recaída de la LLA y presentaron ERM positiva previa al TPH fue claramente superior en los pacientes en los que se incluyó ICT en el acondicionamiento.

Tabla 67. Características de alo-TPH en función de acondicionamiento con ICT.

Características alo-TPH		ICT	No ICT
ERM previa TPH	Positiva	5 (25%)	0 (0%)
	Negativa	13 (65%)	8 (100%)
	No realizada	2 (10%)	0 (0%)
Indicación	Recaída	5 (35.7%)	3 (21.4%)
	Alto riesgo recaída (1ª RC)	9 (64.3%)	11 (78.6%)

Resultados

Previo alo-TPH, todos los pacientes se encontraban en remisión citomorfológica. No fue el caso de la **ERM mediante CF**, la cual fue positiva en 5 pacientes (17.9%) previa infusión de progenitores hematopoyéticos. La detección de ERM por CF previa al TPH fue el principal factor pronóstico en los pacientes trasplantados, impactando sobre la SLE y SG, de forma estadísticamente significativa (tabla 70).

En los pacientes en los que se realizó alo-TPH, la EICR aguda aconteció en 25 pacientes (89.3%), por lo que solo 3 pacientes (10.7%) no presentaron EICR aguda. El grado de intensidad de EICR aguda está representado en la tabla 68, según los criterios de Glucksberg modificados.

Tabla 68. Grado EICR aguda según criterios modificados de Glucksberg.

Grado EICR aguda (n=25)	n	%
Grado I	5	20%
Grado II	14	56%
Grado III	5	20%
Grado IV	1	4%

Por otro lado, la mayoría de pacientes no presentaron EICR crónica (n=20; 71.4%), aconteciendo en 8 pacientes (28.6%).

Tabla 69. Grado EICR crónica según criterios NIH.

EICR crónica (n=8)	n	%
Leve	3	37.5
Moderada	1	12.5
Severa	4	50

En nuestra cohorte de pacientes, la presencia de EICR crónica no influyó en la supervivencia de los pacientes. No se pudo calcular la relación con el pronóstico de la presencia de EICR agudo, al haber sólo 3 pacientes que no lo presentaron.

La SLE de los pacientes que realizaron alo-TPH fue de 66.5% [50.7; 87.2] a los 5 y 10 años, mientras que la SG fue de 78.4% [64.5; 95.3] a los 5 y 10 años tras la infusión de progenitores hematopoyéticos. Por otra parte, en la tabla 70 se muestra la supervivencia de los pacientes sometidos a alo-TPH, según las variables comentadas anteriormente.

Resultados

Figura 24. SLE y SG en todos los pacientes sometidos a alo-TPH.

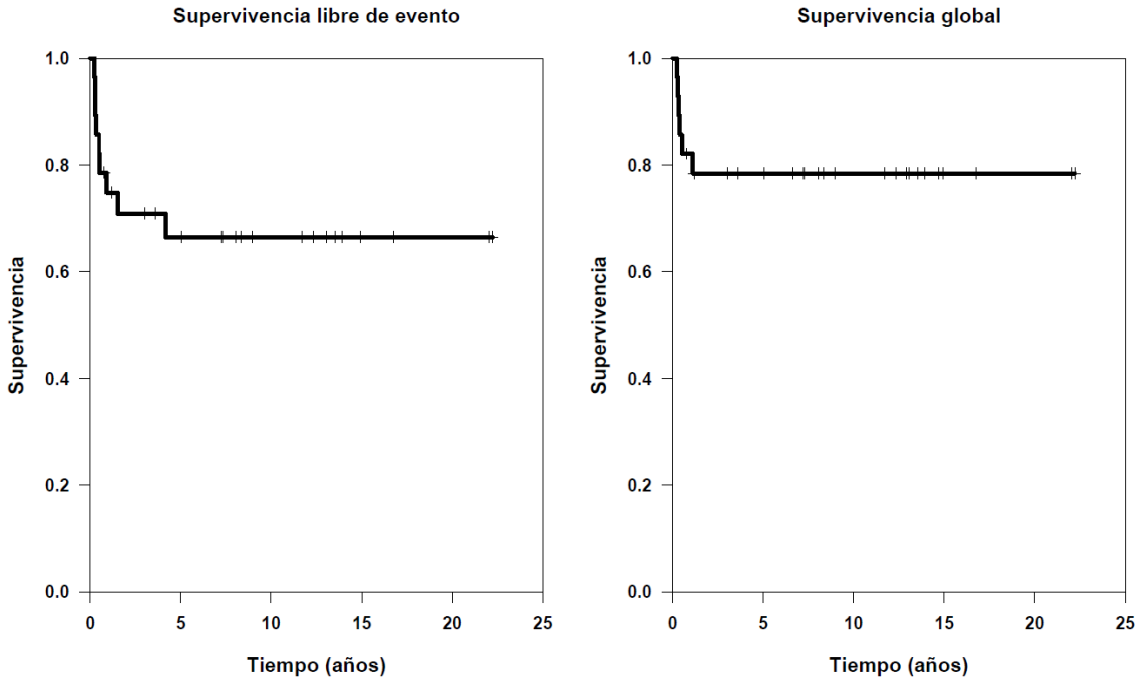


Tabla 70. Supervivencia en función de características del alo-TPH.

	5-a SLE [95% CI]	10-a SLE [95% CI]	<i>p</i>	5-a SG [95% CI]	10-a SG [95% CI]	<i>p</i>
Indicación			0.11			0.040
TPH:						
AR recaída (1ªRC)	77.5 [57.9;100.0]	77.5 [57.9;100.0]		93.3 [81.5; 100.0]	93.3 [81.5;100.0]	
Recaída	53.8 [32.6; 89.1]	53.8 [32.6;89.1]		61.5 [40.0; 94.6]	61.5 [40.0; 94.6]	
ERM preTPH			0.0025			0.025
Positiva	20.0 [3.5; 100.0]	20.0 [3.5; 100.0]		40.0 [13.7; 100.0]	40.0 [13.7; 100.0]	
Negativa	74.2 [56.8; 96.8]	74.2 [56.8; 96.8]		40.0 [13.7; 100.0]	40.0 [13.7; 100.0]	
ICT:			0.45			0.094
Si	64.6 [46.6; 89.6]	64.6 [46.6; 89.6]		69.6 [52.0; 93.2]	69.6 [52.0; 93.2]	
No	72.9 [46.8;100.0]	72.9 [46.8;100.0]		100.0 [100.0;100.0]	100.0 [100.0;100.0]	
EICR crónica:			0.77			0.81
Si	56.3 [28.1;100.0]	56.3 [28.1;100.0]		79.7 [63.7; 99.6]	79.7 [63.7; 99.6]	
No	69.3 [51.6; 93.2]	69.3 [51.6; 93.2]		75.0 [50.3; 100.0]	75.0 [50.3; 100.0]	

Nota: AR: alto riesgo.

Además, para determinar factores pronósticos en relación con la SLE y SG empleamos el modelo de riesgos proporcionales de Cox (tablas 71-72), siendo la positividad de la ERM mediante CF previa al TPH el único factor pronóstico independiente estadísticamente significativo.

Resultados

Tabla 71. Posibles factores pronósticos relacionados con SLE en alo-TPH.

Posibles factores pronósticos	HR	95% IC	p-valor
Indicación TPH:			
Alto riesgo recaída	1	-	-
Recaída	2.97	0.74 11.9	0.12
ERM preTPH:			
Negativa	1	-	-
Positiva	6.19	1.62 23.6	0.08
ICT:			
Sí	1	-	-
No	0.55	0.11 2.66	0.46
EICR crónica:			
Sí	1	-	-
No	0.81	0.20 3.26	0.77

Tabla 72. Posibles factores pronósticos relacionados con SG en alo-TPH.

Posibles factores pronósticos	HR	95% IC	p-valor
Indicación TPH:			
Alto riesgo recaída	1	-	-
Recaída	6.97	0.81 59.7	0.077
ERM preTPH:			
Negativa	1	-	-
Positiva	5.16	1.04 25.6	0.045
EICR crónica:			
Sí	1	-	-
No	0.81	0.15 4.44	0.81

4.9 RECAÍDAS

En la tabla 73 y figura 25 se representa el IAR de la serie. Mientras que en la tabla 74 y figura 26 se muestra el IAR en función de la edad (<10 años vs ≥ 10 años), sin hallar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.74$).

Tabla 73. IAR en toda la serie de pacientes.

IAR 5 años [95% CI]	IAR 10 años [95% CI]
12.9 [7.4; 18.1]	14.5 [8.7; 20.0]

Figura 25. IAR en toda la serie de pacientes.

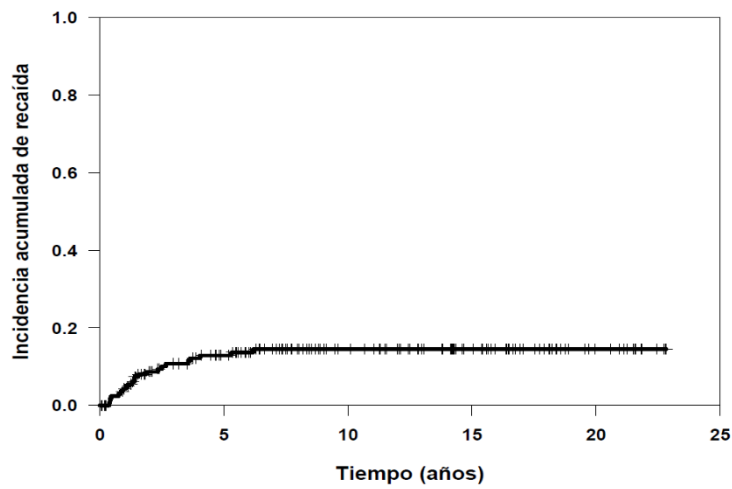
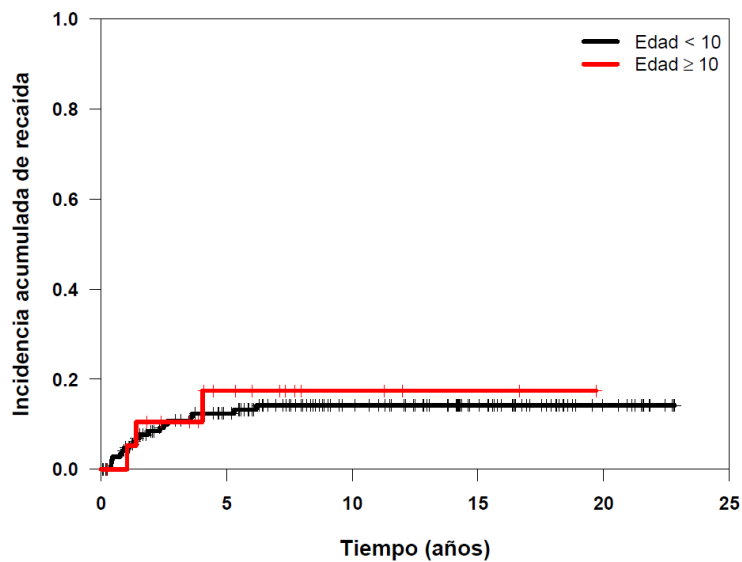


Tabla 74. IAR según edad.

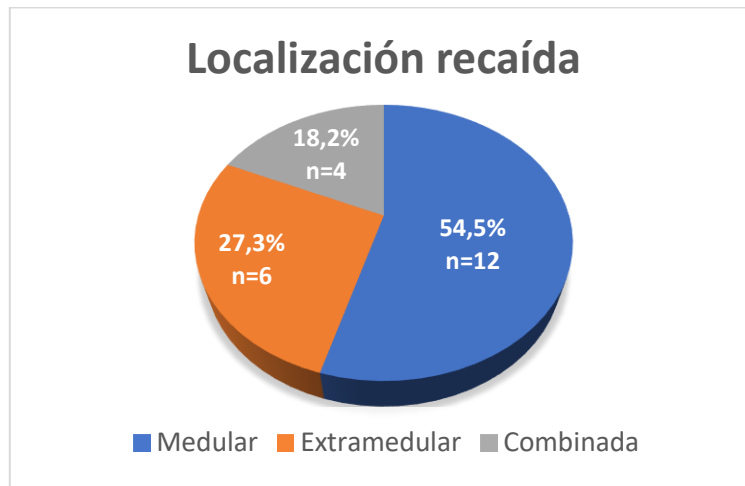
	IAR 5 años [95% CI]	IAR 10 años [95% CI]	<i>p-valor</i>
Edad (años): < 10	12.4 [6.7; 17.7]	14.2 [8.0; 19.9]	0.74
≥ 10	17.4 [0.0; 33.7]	17.4 [0.0; 33.7]	

Figura 26. IAR según edad.



De los 22 pacientes que presentaron una primera recaída (12.8% del total de la muestra), en más de la mitad de los casos la localización fue medular aislada (54.5%), seguida por extramedular y, en último lugar, combinada (figura 27).

Figura 27. Tipo de recaída según localización.

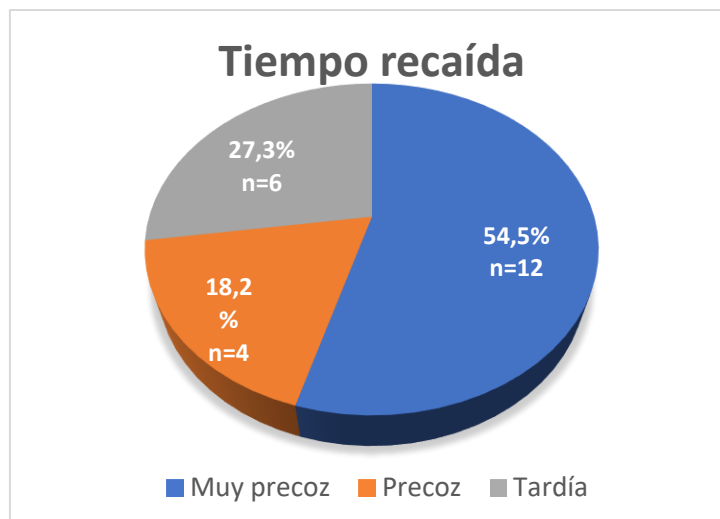


6 de los 22 pacientes recaídos (27.3 %) presentaron afectación del SNC en el momento del diagnóstico de la recaída. 5 de los casos se trataron de una recaída en SNC exclusiva (extramedular) y un caso fue una recaída combinada (infiltración medular y SNC). En todos los casos, además de la quimioterapia sistémica e intratecal, se empleó radioterapia en SNC (un paciente aún estaba pendiente de recibirla, al haber recaído próximo a la fecha fin de seguimiento del estudio, pero estaba previsto).

Una recaída extramedular aislada se manifestó en forma de adenopatía submandibular (resto con exclusiva afectación de SNC). 3 de los pacientes con recaída combinada presentaron masa de partes blandas en mediastino, mama e intracraneal (extra-axial) y otro con infiltración en SNC, además de la enfermedad en MO.

Por su parte, según el momento de la recaída, la mayoría fueron muy precoces (<18 meses desde el diagnóstico), siendo menos frecuentes las precoces y tardías (figura 28).

Figura 28. Tipo de recaída según tiempo desde el diagnóstico inicial.



Resultados

Por otro lado, la mayoría de recaídas acontecieron en pacientes con LLA-B (18/22 pacientes; 81,8%). De las recaídas en pacientes con LLA-T, 3 fueron extramedulares (75%) y una fue combinada (ningún paciente presentó una recaída medular aislada). En 3 de estos casos las recaídas fueron muy precoces (75%) y en un caso precoz (25%).

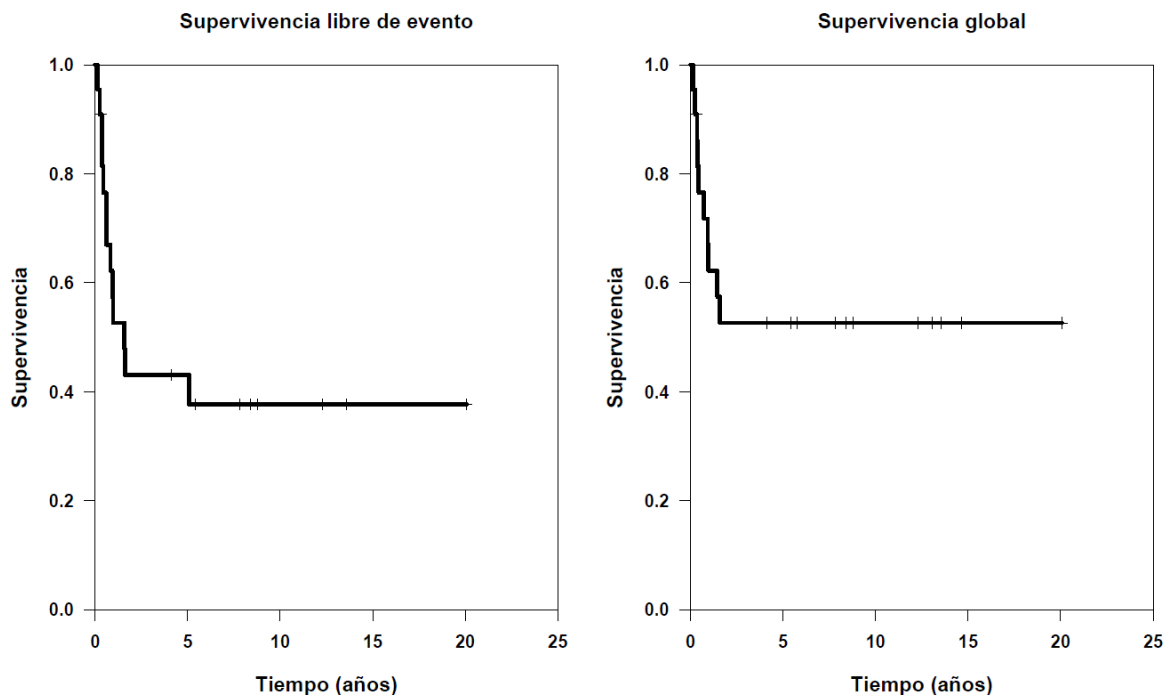
Siguiendo la guía de recomendación terapéutica actual SEHOP-PETHEMA 2015 en pacientes recaídos, clasificamos a los pacientes en primera recaída en riesgo estándar o alto riesgo (tabla 75).

Tabla 75. Grupo riesgo recaída según guía recaídas SEHOP-PETHEMA 2015.

Grupo riesgo recaída (n=22)	N	%
Estándar	8	36,4
Alto	14	63,6

La SLE en los pacientes recaídos fue de 43.1% [26.3; 70.4] a los 5 años y 37.7% [21.6; 65.8] a los 10 años, mientras que la SG fue de 52.6% [35.1; 79.0] a los 5 y 10 años tras la fecha de la recaída. Además, analizamos diferentes variables que pudieron actuar como determinantes pronósticos en el contexto de recaída, tal y como se muestra en la tabla 76: localización de la recaída, momento de la recaída, inmunofenotipo y según los criterios de riesgo de la guía SEHOP-PETHEMA 2015 (estándar o alto riesgo).

Figura 29. SLE y SG en todos los pacientes recaídos.



Resultados

Tabla 76. Supervivencia según tipo de recaída.

Tipo recaída	5-a SLE [95% CI]	10-a SLE [95% CI]	<i>p</i>	5-a SG [95% CI]	10-a SG [95% CI]	<i>p</i>
Localización			0.0078			0.041
Medular n=12	25.0[9.4; 66.6]	25.0[9.4; 66.6]		41.7[21.3;81.4]	41.7[21.3;81.4]	
Combinada n=4	25.0[4.6;100.0]	-		100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]	
Extramedular n=6	100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]		100.0[100.0;100.0]	100.0[100.0;100.0]	
Tiempo			0.091			0.91
Muy precoz n=12	41.7[21.3; 81.4]	41.7[21.3; 81.4]		50.0[28.4; 88.0]	50.0[28.4; 88.0]	
Precoz n=4	33.3[6.7; 100.0]	-		66.7[30.0; 100.0]	-	
Tardía n=6	50.0[22.5; 100.0]	-		50.0[22.5; 100.0]	-	
Muy precoz /precoz n=16	40.2 [21.7; 74.5]	40.2 [21.7; 74.5]	0.97	53.6 [33.5; 85.8]	53.6 [33.5; 85.8]	0.99
Tardía n= 6	50.0[22.5; 100.0]	-		50.0[22.5; 100.0]	-	
Inmunofenotipo			0.38			0.64
LLA-B n=18	38.9[21.8; 69.4]	32.4[16.4; 64.9]		50.0[31.5;79.4]	41.7[21.3;81.4]	
LLA-T n=4	66.7[30.0;100.0]	-		66.7[30.0;100.0]	-	
Riesgo			0.93			0.95
Estándar n=7	51.4[23.6; 100.0]	-		51.4[23.6; 100.0]	-	
Alto n=15	40.0[21.5; 74.3]	40.0[21.5; 74.3]		53.3[33.2; 85.6]	53.3[33.2; 85.6]	

Como podemos comprobar, el factor pronóstico principal fue la localización de la recaída, habiendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SLE y SG. En cambio, al comparar las distintas localizaciones por separado entre ellas (tabla 77), solo la recaída medular presentó peor SLE, de forma estadísticamente significativa, respecto a la extramedular.

Tabla 77. SLE y SG según localización de recaída (comparaciones múltiples).

Localización recaída	<i>p</i> -valor SLE	<i>p</i> -valor SG
Medular vs Extramedular	0.036	0.12
Combinada vs Extramedular	0.065	0.056
Medular vs Combinada	0.88	0.84

En las siguientes gráficas podemos observar la SLE y SG en función de los diferentes factores pronósticos analizados:

Figura 30. SLE y SG en función del lugar de la recaída.

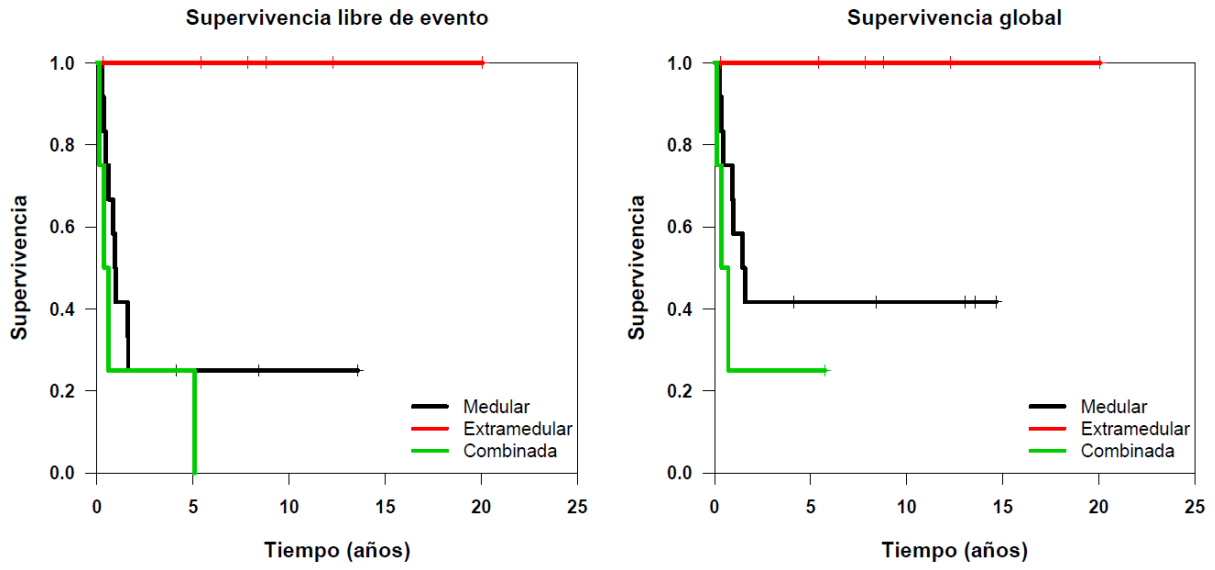


Figura 31. SLE y SG en función del momento de la recaída.

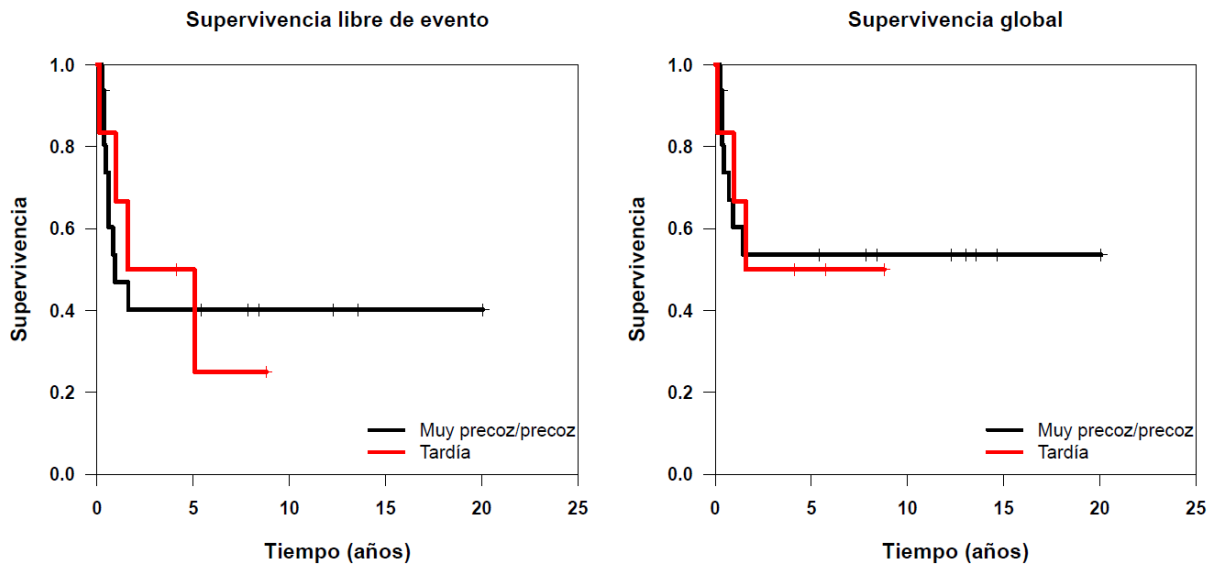
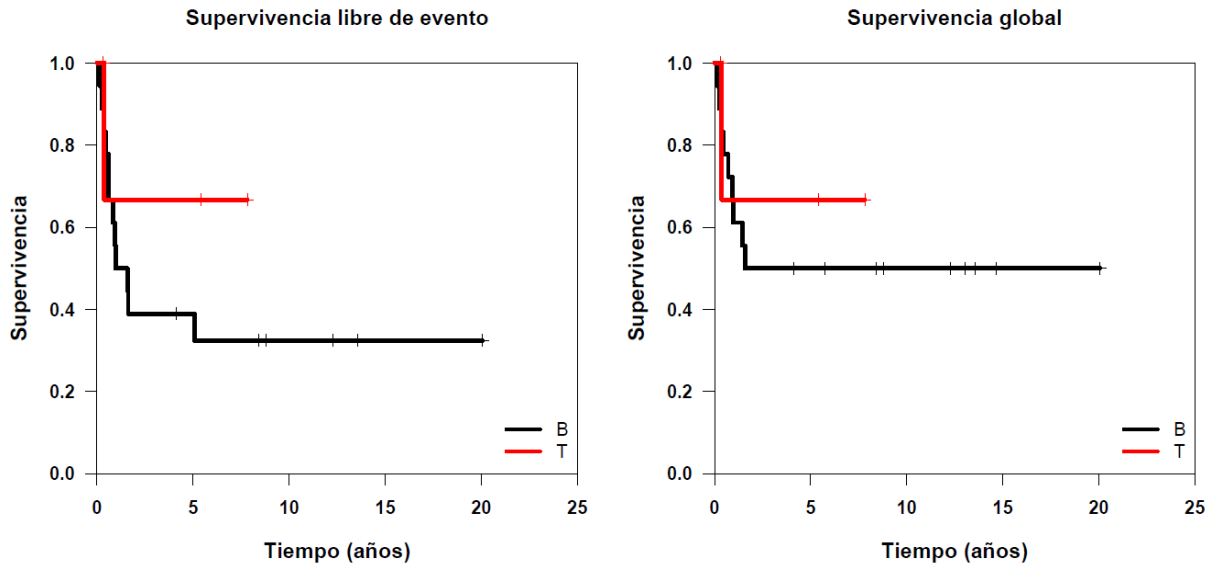


Figura 32. SLE y SG en función del inmunofenotipo.

Los tratamientos quimioterápicos de rescate empleados en los pacientes recaídos fueron diversos. Están representados en la tabla 78, junto con la efectividad de los mismos para alcanzar una segunda RC. En la amplia mayoría de los pacientes el tratamiento fue eficaz para alcanzar una 2ª RC (en 20 de los 22 pacientes; 90,9% del total). Un paciente no respondió al tratamiento de rescate (FLAG-IDA), realizando posteriormente otras líneas de tratamiento sin éxito (“clorarabina/VP-16/CFM”, “TVTG”, “bortezomib”). En otro paciente no se pudo objetivar la respuesta al tratamiento, pues falleció en la inducción del tratamiento quimioterápico de rescate, sin llegar a poder evaluar la enfermedad tras la terapia.

Tabla 78. Remisión completa alcanzada con los tratamientos empleados en pacientes en 1ª recaída.

Tratamientos rescate 1ª recaída (n=21)	n	2ª RC
Inducción + bloques poliquimioterapia	11	11 (100%)
Bloques poliquimioterapia	3	3 (100%)
FLAG-IDA	5	4 (80%)
Inducción + FLAG-IDA	1	1 (100%)
FLAG-IDA + bloques poliquimioterapia	1	1 (100%)
Tratamientos evaluados	21	20 (95.2%)

Nota: * Se excluye de esta tabla a un paciente en el que no se pudo evaluar la respuesta al tratamiento de rescate, al fallecer durante la fase de inducción a la remisión.

Resultados

En todos estos pacientes que alcanzaron una 2ª RC (n=20), el objetivo fue consolidar la respuesta posteriormente con TPH, salvo en 2 excepciones:

1) Una paciente con recaída combinada tardía (infiltración en MO y nódulo mamario) que ya había realizado alo-TPH en 1ª RC. Tras realizar inducción y bloques de poliquimioterapia (guía recomendación terapéutica SEHOP-PETHEMA 2015) y alcanzar una 2ª RC, se indicó infusión de linfocitos del donante (haploidéntico). Esta paciente se mantuvo en 2ª RC casi 5 años, momento en el que presentó una segunda recaída.

2) Una paciente con recaída extramedular aislada tardía (3 años y 2 meses tras finalizar tratamiento de primera línea), en forma de adenopatía submandibular derecha. Tras realizar 4º bloques de poliquimioterapia, logrando la 2ª RC tras el primer bloque, se indicó un tratamiento de mantenimiento con MP y MTX. Esta paciente mantuvo la 2ª RC más de 8 años después de alcanzarla.

En el resto de pacientes que alcanzaron una 2ª RC (18 pacientes), se intentó realizar un TPH como consolidación del tratamiento. Pero, en la fecha fin del estudio, solo en 14 de estos pacientes se logró realizar el TPH. En 3 casos no se realizó el TPH por nuevas recaídas de la enfermedad durante el tratamiento, refractarias a otras quimioterapias de rescate; y en otro caso aún no se había realizado en la fecha fin de estudio, aunque estaba previsto.

En todos los casos de recaídas el TPH fue alogénico, salvo un caso de recaída aislada en SNC (autólogo). En la tabla 79 se muestra la evolución de los 14 pacientes en los que se realizó TPH tras recaída (todos en RC previa a la realización del mismo).

Tabla 79. Resultados de TPH tras recaída y alcanzar RC.

Resultados TPH tras recaída (n=14)	n	%
Persiste RC y vivo	8	57.1
Nueva recaída y vivo	1	7.1
Nueva recaída y exitus	2	14.3
Exitus (MRT) *	3	21.4

Nota: * 2 de los casos de MRT fueron de causa infecciosa y otro por toxicidad no infecciosa.

Destacar que en 3 pacientes que alcanzaron la 2ª RC con quimioterapia de rescate se constató persistencia de la ERM en MO mediante CF. 2 de ellos acabaron progresando y falleciendo por la enfermedad, sin llegar a realizar TPH. Mientras que en el otro se negativizó la ERM tras un ciclo de blinatumomab, haciendo el TPH posteriormente, manteniéndose en remisión más de 3 años después.

4.10 MORTALIDAD

Fallecieron 19 pacientes (11% del total). En la tabla 80 se expresa la causa del exitus.

Tabla 80. Causas de mortalidad.

Causa mortalidad (n=19)	n	%
Debut (sin iniciar tratamiento) *	1	5.3
Progresión tras recaída	6	31.5
MRT	12	63.2

Nota: * Un neonato de 26 días de vida falleció en el debut de su LLA-B congénita, por complicaciones de la misma (leucostasis, síndrome de lisis tumoral, fallo multiorgánico), sin llegar a poder iniciarse el tratamiento de la LLA.

➤ **MORTALIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO:**

En nuestra cohorte de pacientes la MRT representó el 63.2% de los fallecimientos (n= 12). La mitad se debió a causas infecciosas y el resto a toxicidad orgánica no infecciosa. El riesgo acumulado de mortalidad relacionada con la infección en nuestra serie fue 3.5%. Sin embargo, sin incluir a los pacientes recaídos el riesgo acumulado de mortalidad relacionada con infección fue 1.9%, pues la mitad de los fallecimientos por infección acontecieron en recaídos. Estos fueron los 6 episodios infecciosos relacionados con mortalidad:

- 3 casos de **infecciones bacterianas**: sepsis y fascitis necrotizante por *Aeromona Sobria*; y 2 sepsis por *Escherichia Coli* (un caso portador de betalactamasas de espectro ampliado).

- 2 casos de **infecciones víricas**: un caso de hepatitis fulminante por infección de adenovirus y otro de neumonía intersticial por virus respiratorio sincitial (en ambos casos aproximadamente a los 3 meses de un alo-TPH).

- Un caso de **infección fúngica**: episodio de candidiasis digestiva que desencadenó una hemorragia incoercible con shock hipovolémico refractario.

Por otro lado, las causas de toxicidad orgánica no infecciosa relacionadas con mortalidad fueron las siguientes:

- **SOS** en 3 pacientes.
- **EICR** grado IV en 2 pacientes. Uno de ellos asoció bronquiolitis obliterante con hemorragia pulmonar.
- **Pancreatitis** asociada a ASP en un paciente.

Resultados

Como se muestra en la tabla 81, la mayoría de fallecimientos relacionados con el tratamiento acontecieron durante la fase de inducción (41.7%).

Tabla 81. Fases del tratamiento de MRT.

Fases MRT (n=12)	n	%
Inducción	5	41.7
Consolidación	1	8.3
Refractariedad	1	8.3
Inducción recaída	1	8.3
Tras alo-TPH *	4	33.3

Nota: * 3 de los pacientes que fallecieron tras alo-TPH se encontraban en 2ª RC; el otro paciente se encontraba en 1ª RC.

En la tabla 82 y figura 33 se representa la incidencia acumulada de MRT en nuestros pacientes. Además, como puede objetivarse en la tabla 83 y figura 33 no encontramos diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a incidencia acumulada de MRT, en los pacientes menores de 10 años respecto a los que eran mayores.

Tabla 82. Incidencia acumulada de MRT a los 5 y 10 años en todos los pacientes.

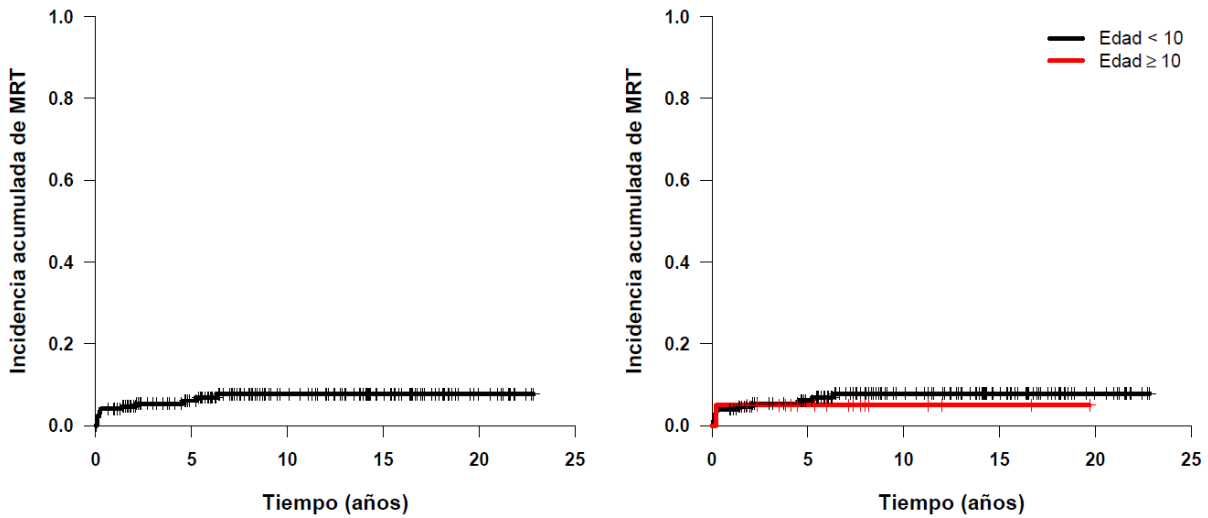
5-a IA MRT [95% CI]	10-a IA MRT [95% CI]
6.1 [2.3; 9.7]	7.7 [3.4; 11.8]

Tabla 83. Incidencia acumulada de MRT a los 5 y 10 años según grupo de edad.

Edad	5-a IA MRT [95% CI]	10-a IA MRT [95% CI]	p
< 10 a	6.1 [3.0; 10.8]	7.8 [4.1; 13.1]	0.75
≥ 10 a	5.0 [0.3; 21.1]	5.0 [0.3; 21.1]	

Resultados

Figura 33. Incidencia acumulada MRT en toda la serie (1ª figura) y en función de grupos de edad (< 10 años o ≥ 10 años; 2ª figura).



Por otro lado, distinguimos MRT en primera línea de tratamiento frente a MRT en pacientes recaídos o refractarios (tablas 84-85; figura 34). De los 12 pacientes con MRT, en 7 casos fueron en primera línea de tratamiento y en 5 casos durante el tratamiento de recaída o refractariedad (4 pacientes recaídos y un paciente refractario).

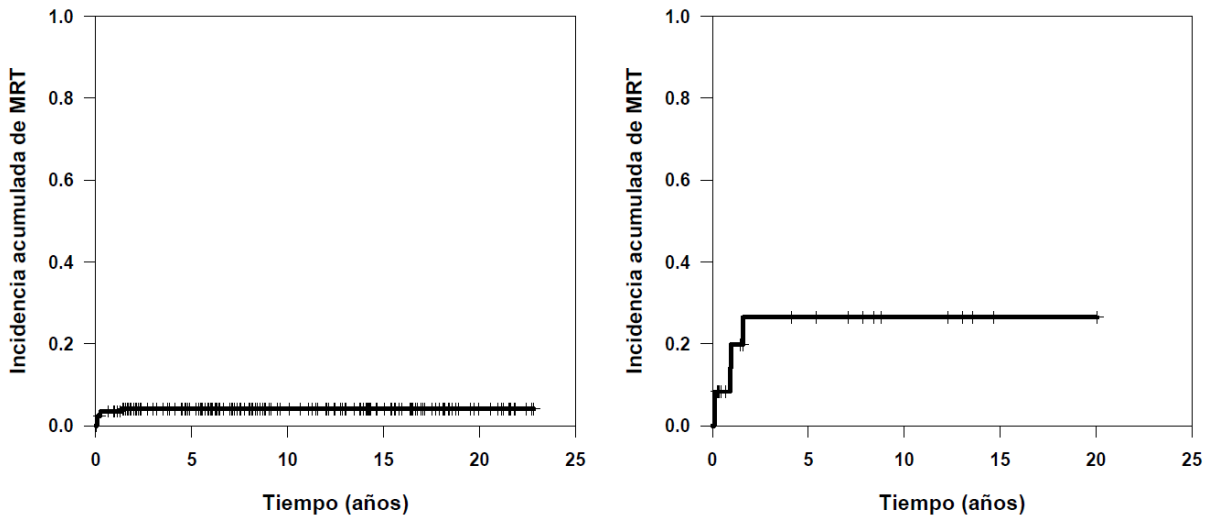
Tabla 84. Incidencia acumulada de MRT a los 5 y 10 años en 1ª línea de tratamiento.

5-a IA MRT [95% CI]	10-a IA MRT [95% CI]
4.1 [1.1; 7.1]	4.1 [1.1; 7.1]

Tabla 85. Incidencia acumulada de MRT a los 5 y 10 años en pacientes recaídos o refractarios.

5-a IA MRT [95% CI]	10-a IA MRT [95% CI]
26.5 [2.8; 44.4]	26.5 [2.8; 44.4]

Figura 34. Incidencia acumulada de MRT a los 5 y 10 años en pacientes en primera línea de tratamiento (1ª figura) y en pacientes recaídos o refractarios (2ª figura).



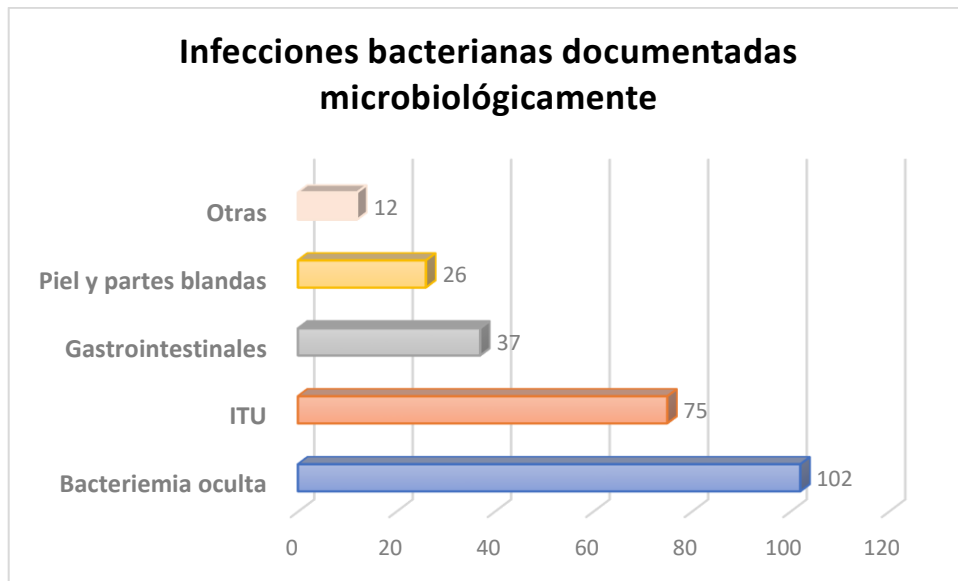
4.11 TOXICIDAD AGUDA RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO

11.1) INFECCIONES:

Las diferentes infecciones identificadas fueron las siguientes:

a) Infecciones bacterianas documentadas microbiológicamente:

Un total de 115/172 (66.9%) pacientes presentaron al menos una infección bacteriana documentada microbiológicamente, diagnosticándose un total de 252 episodios. El número de episodios varió de 1 a 13 por paciente. Como viene representado en la figura 35, la bacteriemia oculta sin otro foco infeccioso se trató de la infección bacteriana documentada microbiológicamente más frecuente (40.5%). A continuación, por orden de frecuencia, se encontraron: ITU (29.8%), gastrointestinales (14.7%), piel-partes blandas (10.3%) y otras (4.7%). Dentro de otras infecciones se englobaron las siguientes: infección de catéter venoso central (n=4), neumonía neumocócica (n=2), otitis media aguda (n=2), osteomielitis (n=2), faringoamigdalitis estreptocócica (n=1) y tuberculosis extrapulmonar (n=1). Las infecciones gastrointestinales más frecuentes fueron las causadas por *Clostridium difficile* (n=21). Las infecciones de piel-partes blandas fueron variadas: absceso cutáneo, celulitis, balanitis, ectima gangrenoso, piodermatitis o fascitis necrotizante (de esta entidad hubieron 4 casos de enorme gravedad). 12 episodios de ITU acontecieron en la misma paciente (16% del total de ITU), la cual presentaba vejiga neurógena como factor predisponente, asociando bacteriemia en 4 episodios. Por otra parte, señalar que 34 casos de bacteriemia oculta asociaron septicemia (33.3% del total de bacteriemias ocultas asociaron septicemia).

Figura 35. Infecciones bacterianas documentadas microbiológicamente.

Además, 18 casos de infecciones bacterianas con foco infeccioso también asociaron bacteriemia (estas infecciones en la figura 35 no se incluyen dentro de las bacteriemias ocultas, pues están representadas en otros focos infecciosos); 7 de estas infecciones también desencadenaron septicemia. A continuación, se señalan los tipos de infecciones con foco que asociaron bacteriemia (no bacteriemia oculta exclusivamente):

- 6 infecciones de piel-partes blandas (3 casos de fascitis necrotizantes).
- 4 ITU.
- 3 infecciones de catéter venoso central.
- 2 enterocolitis.
- 2 osteomielitis.
- Un caso de neumonía neumocócica.

Las bacterias que se documentaron microbiológicamente mediante cultivos están representadas en la tabla 86. Fueron predominantes los gérmenes Gram negativos y la bacteria aislada más frecuentemente en los cultivos fue *Escherichia coli*. Además, en la tabla 87 se representan las bacterias que se aislaron exclusivamente en sangre mediante hemocultivos. En este caso fueron predominantes los gérmenes Gram positivos y *Staphylococcus epidermidis* fue el que se aisló con mayor frecuencia.

Tabla 86. Bacterias documentadas microbiológicamente.

BACTERIAS	n=260* (%)
GRAM positivas	106 (40.8%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30 (11.5%)
<i>Clostridium difficile</i>	21 (8.1%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	13 (5%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	9 (3.5%)
<i>Streptococcus viridans</i>	8 (3.1%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (2.3%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (1.9%)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (1.2%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (0.08%)
Otros	9 (3.5%)
GRAM negativas	154 (59.2%)
<i>Escherichia coli</i>	66 (25.4%)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	31 (11.9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (3.8%)
<i>Campylobacter jejuni</i>	9 (3.5%)
<i>Enterobacter clocae</i>	8 (3.1%)
<i>Salmonella enteritidis</i>	6 (2.3%)
<i>Proteus Mirabilis</i>	5 (1.9%)
<i>Morganella morganii</i>	4 (1.5%)
<i>Serratia Marcensens</i>	3 (1.2%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 (1.2%)
<i>Pseudomona putida</i>	2 (0.08%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (0.08%)
Otros	5 (1.9%)

Nota: * Fue mayor el número de microorganismos identificados que el de infecciones bacterianas totales, debido a que hubo un total de 6 infecciones polimicrobianas (bacteriemia por *Enterobacter clocae* y *Klebsiella oxytoca*; bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*; bacteriemia por *Pseudomona putida* y *Serratia marcensens*; bacteriemia por *Streptococcus viridans*, *Acinetobacter Baumanii* y *Streptofomona Maltophilia*; bacteriemia por *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus*; ITU por *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*).

Tabla 87. Bacterias documentadas microbiológicamente en hemocultivos (bacteriemia).

BACTERIAS EN SANGRE		n=127* (%)
GRAM positivas		68 (53.5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		30 (23.6%)
<i>Staphylococcus hominis</i>		9 (7.1%)
<i>Staphylococcus aureus</i>		8 (6.3%)
<i>Streptococcus viridans</i>		8 (6.3%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		3 (2.4%)
<i>Enterococcus faecium</i>		2 (1.6%)
<i>Enterococcus faecalis</i>		2 (1.6%)
Otros		6 (4.7%)
GRAM negativas		59 (46.5%)
<i>Escherichia coli</i>		26 (20.5%)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>		12 (9.5%)
<i>Enterobacter cloacae</i>		5 (3.9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		3 (2.4%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>		3 (2.4%)
<i>Proteus mirabilis</i>		2 (1.6%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		2 (1.6%)
Otros		6 (4.7%)

Nota: * Fue mayor el número de microorganismos identificados que el de bacteriemias detectadas, debido a que hubo un total de 5 bacteriemias polimicrobianas (bacteriemia por *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxytoca*; bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*; bacteriemia por *Pseudomona putida* y *Serratia marcescens*; bacteriemia por *Streptococcus viridans*, *Acinetobacter Baumanii* y *Streptofomona Maltophilia*; bacteriemia por *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus*).

b) Infecciones clínicamente relevantes sin documentación microbiológica:

Acorde a las definiciones de la metodología, se registraron 26 de estas infecciones: 8 infecciones cutáneas, 7 septicemias, 6 tiflitis (enterocolitis neutropénica), 3 neumonías y 2 osteomielitis.

c) Infecciones víricas típicas en pacientes inmunodeprimidos y por virus respiratorios consideradas clínicamente relevantes:

Se identificaron un total de 78 de estas infecciones, las cuales están representadas en la tabla 88.

Tabla 88. Infecciones víricas.

Infecciones víricas (n=78)	n	%
VHS-1	25	32.1
VVZ	19	24.4
CMV	10	12.8
Adenovirus	5	6.4
VEB	4	5.1
BK	4	5.1
VHH-6	4	5.1
Virus respiratorios (infecciones graves) *	7	9

Nota: Se incluyen 7 episodios de bronconeumonía bilateral causados por virus respiratorios comunitarios, que fueron clínicamente relevantes (en 5 casos por *virus respiratorio sincitial* y 2 casos por *influenzavirus*).

d) Infecciones fúngicas:

En total se registraron 16 infecciones fúngicas invasivas. Según criterios de la EORTC y MSG (2019) fueron: 9 infecciones “probadas”, 3 infecciones “probables” y 4 “posibles”.

Tabla 89. Infecciones fúngicas invasivas.

INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS	n=16 (%)
Probada	9 (56.3%)
<i>Candida albicans</i>	4 (25%)
<i>Candida krusei</i>	1
<i>Aspergillus flavus</i>	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1
<i>Geotrichum capitatum</i>	1
<i>Pneumocistis jirovecii</i>	1
Probable	3 (18.7%)
<i>Aspergilosis pulmonar*</i>	3
Posible	4 (25%)
<i>Candidiasis**</i>	4

Nota: * Los 3 casos de aspergilosis pulmonar probable presentaron una prueba de imagen compatible (TC torácico) y antígeno galactomanano positivo en sangre. ** *C. Albicans* y *C. Parapsilosis* son los hongos más frecuentemente implicados en la etiología de las candidiasis.

Del género *aspergillus* se identificaron 5 infecciones: en 2 casos mediante cultivos (*Aspergillus fumigatus* causando aspergilosis pulmonar y *Aspergillus flavus* en contexto de aspergilosis naso-sinusal) y en 3 ocasiones de forma indirecta mediante el antígeno galactomanano. El hongo aislado microbiológicamente más frecuentemente fue *Candida albicans* (mediante cultivos), en 4 casos.

Resultados

FASES INFECCIONES:

En la tabla 90 representamos los diferentes tipos de infecciones identificadas según la fase de tratamiento en la que se encontraban los pacientes.

Tabla 90. Infecciones según fase del tratamiento.

Fase tratamiento	Tipo infección	nº infecciones	nº pacientes	\bar{X} infección/niño
Global	Bacterianas micro	252	172	1.5
	Bacterianas clínicas	26	172	0.2
	Fúngicas	16	172	0.1
	Víricas	78	172	0.5
Inducción	Bacterianas micro	66	171	0.4
	Bacterianas clínicas	14	171	0.1
	Fúngicas	6	171	0.0
	Víricas	13	171	0.1
Consolidación (no bloques ni TPH)	Bacterianas micro	21	164	0.1
	Bacterianas clínicas	1	164	0.0
	Fúngicas	0	164	0.0
	Víricas	7	164	0.0
Bloques alto riesgo (consolidación)	Bacterianas micro	33	30	1.1
	Bacterianas clínicas	2	30	0.1
	Fúngicas	2	30	0.1
	Víricas	4	30	0.1
Alo-TPH (consolidación)	Bacterianas micro	22	14	1.6
	Bacterianas clínicas	0	14	0.0
	Fúngicas	0	14	0.0
	Víricas	13	14	0.9
Auto-TPH (consolidación)	Bacterianas micro	5	4	1.2
	Bacterianas clínicas	0	4	0.0
	Fúngicas	0	4	0.0
	Víricas	1	4	0.2
Reinducción	Bacterianas micro	23	146	0.2
	Bacterianas clínicas	3	146	0.0
	Fúngicas	0	146	0.0
	Víricas	8	146	0.1
Mantenimiento	Bacterianas micro	20	143	0.1
	Bacterianas clínicas	2	143	0.0
	Fúngicas	1	143	0.0
	Víricas	13	143	0.1
Recaída* (quimioterapia)	Bacterianas micro	36	24	1.6
	Bacterianas clínicas	2	24	0.1
	Fúngicas	5	24	0.2
	Víricas	5	24	0.2
Recaída* (Alo-TPH)	Bacterianas micro	25	15	1.7
	Bacterianas clínicas	2	15	0.1
	Fúngicas	2	15	0.1
	Víricas	14	15	0.9

Nota: Un paciente presentó infección bacteriana sin iniciar tratamiento de LLA. * En recaídas se incluyen 2 pacientes refractarios que cambiaron de línea de tratamiento (otro refractario siguió quimioterapia protocolizada de alto riesgo, manteniendo tratamiento de primera línea, no incluyéndose en recaídas). Un paciente incluido en grupo de alo-TPH en recaída, realmente realizó infusión linfocitos donante (previamente había realizado alo-TPH).

De la tabla 90 podemos deducir:

Resultados

- Las fases de mayor riesgo de infección bacteriana fueron: recaída (tanto con quimioterapia de rescate como tras alo-TPH), tras TPH de consolidación en 1ª RC, tras bloques de poliquimioterapia intensiva y en la fase de inducción (esta última fase de menor riesgo).
- El periodo de mayor riesgo de infección vírica fue tras alo-TPH, tanto en primera línea como en recaída.
- Las infecciones fúngicas tuvieron escasa incidencia en todas las fases, aconteciendo principalmente en pacientes recaídos.

Por otro lado, resaltar que el 77.9 % de los pacientes presentaron algún tipo de infección de las descritas previamente. En el caso de los pacientes sometidos a alo-TPH, en un 85.7% aconteció al menos una infección (n=24/28).

11.2) TOXICIDADES SEGÚN GRUPO DE TRABAJO PONTE DI LEGNO:

En la tabla 91 se representa la incidencia y el grado de estas toxicidades. La mediana del número de estas toxicidades fue de 2, con un rango entre 0 y 6 por paciente.

Tabla 91. Toxicidades según Ponte di Legno.

Toxicidad Ponte di Legno	Grado	n= 171* (100%)
HTA	2	40 (23.4%)
	3	3 (1.7%)
	4	1 (0.6%)
	NO	127 (74.3%)
Tromboembolismo	1	4 (2.3%)
	2A	2 (1.2%)
	2B	4 (2.3%)
	NO	161 (94.2%)
Hiperlipidemia	1	25 (14.6%)
	2	0 (0%)
	3	1 (0.6%)
	NO	145 (84.8%)
Nefrotoxicidad altas dosis MTX	1	15 (9.0%)
	2	5 (3.0%)
	NO	147 (88.0%)
SOS	3	1 (0.6%)
	4	3 (1.7%)
	NO	167 (97.7%)

Resultados

Toxicidad Ponte di Legno	Grado	n= 171* (100%)
Pancreatitis asociada ASP	1	2 (1.2%)
	2	3 (1.7%)
	3	1 (0.6%)
	NO	166 (96.5%)
Alergia ASP	Moderada	26
	Severa	28
	NO	118 (68.6%)
MTX-stroke	SI	3 (1.8%)
	NO	164 (98.2%)
Convulsiones	SI	10 (5.8%)
	NO	161 (94.2%)
PRES	SI	4 (2.3%)
	NO	167 (97.7%)
Depresión nivel consciencia	SI	13 (7.6%)
	NO	158 (92.4%)
Neuropatía periférica	1	54 (31.6%)
	2	41 (23.9%)
	3	14 (8.2%)
	4	3 (1.8%)
	NO	60 (34.5%)
Osteonecrosis	1	0 (0%)
	2	1 (0.6%)
	3	6 (3.5%)
	4	1 (0.6%)
	NO	163 (95.3%)
Neumonía <i>Pneumocystis jirovecii</i>	SI	1 (0.6%)
	NO	170 (99.4%)

Nota: * Se excluyó a un paciente de estos resultados, al no llegar a iniciar el tratamiento de la LLA por fallecer previamente. En los casos relacionados con toxicidades asociadas a fármacos concretos (ASP o MTX) se excluyen los pacientes que no recibieron ninguna dosis de los mismos.

De los resultados de la tabla 91, puntualizar que:

- Referente a la nefrotoxicidad por MTX, el grado 1 representa retraso en su eliminación y toxicidad renal grado 1-2 según escala CTCAE, mientras que el grado 2 implica retraso en la eliminación y toxicidad renal grado 3-4 según escala CTCAE. Pues bien, 12% de los pacientes presentaron retraso en la eliminación del fármaco, asociando una toxicidad renal \geq grado 3 el 3%. En esta clasificación no se incluyen los casos de toxicidad renal grado I-II sin retraso en la eliminación de MTX.
- 3 de nuestros pacientes asociaron episodios compatibles con “MTX stroke-like syndrome”: en 2 casos se relacionaron con la administración intratecal de MTX y en un

Resultados

caso con las altas dosis intravenosas. Estos episodios fueron autolimitados, pudiendo administrar nuevamente MTX sin reaparecer la sintomatología.

- De los 5 episodios de pancreatitis, 3 casos acontecieron con PEG-ASP y 2 casos con *E. Coli* ASP.
- 3 de los 4 casos de SOS, acontecieron en contexto de tratamiento quimioterápico multimodal por recaída o refractariedad de la enfermedad. En el otro paciente fue tras la administración de altas dosis de MTX.

11.3) ALERGIA ASP:

Los pacientes al ser tratados con distintos protocolos, recibieron 3 modalidades de tratamiento con ASP en primera línea de tratamiento. En todos los pacientes se administró por vía intramuscular. De los 171 pacientes que recibieron alguna dosis de ASP en primera línea de tratamiento, un total de 53 pacientes presentaron alergia (31%). En la tabla 92 se representan los pacientes tratados en primera línea de tratamiento con ASP, según la modalidad empleada y la incidencia de alergia con cada modalidad.

Tabla 92. Incidencia alergia a ASP en primera línea de tratamiento, según la modalidad de tratamiento empleada.

FORMULACIÓN ASP	Pacientes tratados n=171	Alergia (%)
<i>E. Coli</i> ASP	128	51 (39,8%)
PEG-ASP	23	0
Combinación	20	2 (10%)

Nota: * Se excluye un paciente que no recibió ninguna dosis del fármaco.

La proporción de pacientes con alergia fue superior en el grupo que recibieron *E. Coli* ASP: 39,8% frente al 10% de los que recibieron ambas combinaciones y el 0% con PEG-ASP exclusivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.0001$). También se corroboró mediante análisis de comparaciones múltiples, la mayor incidencia de alergia con *E. Coli* ASP frente a PEG-ASP (tabla 93).

Tabla 93. Análisis comparativo múltiple de alergia a ASP entre las distintas modalidades de terapia con ASP en primera línea de tratamiento.

Comparación modalidades	p-valor
<i>E. Coli</i> ASP vs PEG-ASP	0,0015
<i>E. Coli</i> ASP vs combinación	0,058
PEG-ASP vs combinación	1,00

Hubo 13 pacientes que no desarrollaron alergia, pero no completaron el tratamiento previsto en primera línea con ASP por diferentes razones:

- 8 casos por exitus: 7 pacientes solo recibieron ASP en la inducción (2 de ellos una dosis única) y el otro paciente solo completó el tratamiento previsto con ASP hasta el primer bloque AR-1 del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013.

- 4 casos por recaída o refractariedad y cambiar a una segunda línea de tratamiento. 2 pacientes solo realizaron la ASP de inducción, otro no realiza la reinducción ni mantenimiento del protocolo PETHEMA 96 y otro no alcanza el mantenimiento del protocolo PETHEMA 2001.

- Un caso por pancreatitis grave, solo completó la ASP de la inducción.

Características alergia ASP:

- Alergia combinación E. Coli ASP y PEG-ASP:

De los 2 pacientes que presentaron alergia a la combinación de formulaciones de ASP, uno tuvo alergia a PEG-ASP durante la reinducción-1 de la rama de alto riesgo del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 y otro paciente la presentó tras la 4ª dosis de PEG-ASP de la fase de mantenimiento de la rama de riesgo intermedio del mismo protocolo. Fueron reacciones sistémicas. Ambos continuaron con Erwinia ASP, sin presentar alergia a dicha formulación.

- Alergia E. Coli ASP:

Las tablas mostradas a continuación, describen las características de la alergia a E. Coli ASP que presentaron 51 pacientes (tipo reacción y fases en las que acontecieron).

Tabla 94. Tipo alergia a *E. Coli* ASP.

Tipo alergia <i>E. Coli</i> ASP (n=51)	n	%
Local	12	23.5
Sistémica	39	76.5
Moderada (Ponte di Legno)	26	51
Severa (Ponte di Legno)	25	49

Tabla 95. Fases acontecieron alergia *E. Coli* ASP.

Fase alergia <i>E. Coli</i> ASP (n=51)	n	%
Reinducción-consolidación (PETHEMA 2001)	21	41.2
Mantenimiento (PETHEMA 2001)	11	21.6
Reinducción-consolidación (PETHEMA 96)	7	13.7
Mantenimiento (PETHEMA 96)	5	9.8
Consolidación (PETHEMA 2005)	2	3.9
Mantenimiento (PETHEMA 2005)	2	3.9
Consolidación (PETHEMA 89 y 93)	2	3.9
Reinducción (RE SEHOP-PETHEMA 2013)	1	1.9

La amplia mayoría de estos pacientes continuaron con otra formulación (n=45; 88.2%) de ASP en su tratamiento. De estos, en el 88,9% (n=40) de los casos se continuó con *Erwinia* ASP y en un 11.1% (n=5) con PEG-ASP (al no disponer de *Erwinia* ASP). De los pacientes que siguieron con *Erwinia* ASP, un 7.5% (n=3) presentaron alergia a esta formulación; mientras que de los que siguieron con PEG-ASP, el 60% (n=3) desarrollaron alergia al mismo.

11.4) ESTUDIO TROMBOFILIA:

Desde la implementación del protocolo de tratamiento SEHOP-PETHEMA 2013 se indicó el estudio de trombofilia al diagnóstico, realizándose en 51 pacientes, obteniéndose los resultados representados en la tabla 96.

Tabla 96. Estudio trombofilia al debut LLA.

Estudio trombofilia al debut (n=51)	n	%
Normal	11	21.6
Déficit proteína S	18	35.3
Déficit proteína C	3	5.9
Déficit proteína S y C	9	17.6
Déficit proteína S, C y AT III	1	2
Déficit proteína C y AT III	1	2
Anticoagulante lúpico y déficit proteína S	4	7.8
Anticoagulante lúpico, déficit proteína S y C	2	3.9
Anticoagulante lúpico y déficit AT III	1	2
Anticoagulante lúpico	1	2

De los pacientes que presentaron alguna alteración en el estudio de trombofilia (78.4%), en la mayoría de casos (92.5%) fue transitoria, desapareciendo dicha alteración en el 75% de los mismos antes de comenzar la siguiente fase de tratamiento tras la inducción en la que se volvía a administrar ASP. Solo 3 pacientes (7.5%) tuvieron una alteración permanente (hereditaria). En la mayor parte de los pacientes (90%) con alguna de las alteraciones señaladas se empleó HBPM profiláctica durante la administración de ASP, como prevención de episodios trombóticos. En el caso de emplear PEG-ASP se administró HBPM desde un día antes de la administración de PEG-ASP hasta 15 días después (vida media PEG-ASP).

11.5) TOXICIDADES SEGÚN ESCALA CTCAE v5.0:

En la tabla 97 se indican toxicidades por principales órganos y sistemas que fueron grado ≥ 3 siguiendo la escala CTCAE. La mediana del número de estas toxicidades por paciente fue de 2, con un rango entre 0 y 11 toxicidades. La mucositis, por su elevada incidencia, se analizan por separado de las toxicidades gastrointestinales. Del mismo modo que las alteraciones del metabolismo glucídico y síndrome de lisis tumoral se analizan aparte de otras toxicidades metabólicas.

Resultados

Tabla 97. Toxicidades según CTCAE.

Toxicidad CTCAE	Grado	nº eventos
Gastrointestinal	No o <3	109 (63.7%)
	3	49
	4	23
	5	1
Mucositis	No o <3	114 (66.7%)
	3	35
	4	22
Hepática	NO	10 (5.8%)
	<3	31 (18.1%)
	3	89
	4	39
	5	3
Cardíaca	No o <3	168 (98.2%)
	3	2
	4	1
Renal	No o <3	150 (87.7%)
	3	19
	4	3
Metabolismo y nutrición	No o <3	125 (73.1%)
	3	44
	4	12
Metabolismo glucosa	No o <3	161 (94.2%)
	3	7
	4	3
Síndrome lisis tumoral	No o <3	152 (88.9%)
	3	14
	4	5
Musculo-esquelético	No o <3	162 (94.8%)
	3	9
	4	0
Neurotoxicidad central	No o <3	156 (91.2%)
	3	15
	4	0
Neurotoxicidad periférica	NO	54 (31.6%)
	1	59 (34.5%)
	2	41 (24%)
	3	15
	4	2
Alergia-anafilaxia	No o <3	128 (74.9%)
	3	47
	4	0

Resultados

Toxicidad CTCAE	Grado	nº eventos
Otras	NO	144 (84.2%)
	3	30
	4	3
	5	1

Nota: En porcentajes se expresan la proporción de pacientes que no presentaron un grado ≥ 3 de la toxicidad analizada.

Las toxicidades hepáticas, gastrointestinales (principalmente mucositis) y metabólicas (fundamentalmente síndrome de lisis tumoral y alteraciones del metabolismo de la glucosa, tanto hipoglucemia en relación fundamentalmente con el tratamiento con MP, como hiperglucemia asociada al empleo de corticoides) fueron las toxicidades grado ≥ 3 más frecuentes.

4.12 SECUELAS

Se pudo realizar el seguimiento ≥ 5 años tras el diagnóstico en 123 pacientes. En estos pacientes la mediana de seguimiento desde el diagnóstico hasta la fecha de la última visita en consulta fue de 10.8 años (rango 5-22.6 años). Esta última consulta se realizó en la Unidad de Oncohematología Pediátrica (n=45, 36.6%) o en la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (n=78, 63.4%), en ambos casos del HCUVA. Por otro lado, la mediana de seguimiento para determinar eventos en relación con la supervivencia (no necesariamente en consulta, explicado en métodos) fue de 12.1 años (rango 5.2-22.8 años).

3 pacientes presentaron recaída de LLA tras 5 años del diagnóstico, con una mediana de 6.2 años (rango 5.3-6.5). 3 supervivientes presentaron una segunda neoplasia durante el seguimiento, en 2 casos a los 5.1 años desde el diagnóstico y en otro a los 18 años. Dichas neoplasias fueron un melanoma (el paciente había recibido ICT en contexto de auto-TPH como tratamiento de la LLA), un sarcoma fibromixioide (el paciente había sido sometido a alo-TPH, pero no realizó radioterapia en el acondicionamiento) y un carcinoma papilar de tiroides (recibió radioterapia cráneo-espinal por infiltración de SNC al debut).

2 de los supervivientes (1.6%) fallecieron, a los 5.3 y 6.3 años desde el diagnóstico respectivamente. En ambos casos la causa de mortalidad fue infecciosa, durante el tratamiento de rescate tras haber recaído de la LLA: un caso por sepsis E. Coli en contexto de la quimioterapia de inducción tras recaída y otro caso por infección por adenovirus tras alo-TPH.

Resultados

Las secuelas endocrinológicas fueron las más prevalentes: el 34.1% de los pacientes presentaron sobrepeso u obesidad, 16.3% hipotiroidismo, 10.6% déficit de hormona de crecimiento y un 5.7% alteraciones en el metabolismo glucídico. En un segundo escalón asociaron secuelas músculo-esqueléticas (18.4%, fundamentalmente por alteraciones en el desarrollo dentario y en menor medida por osteoporosis), cardiovasculares (17.3%, principalmente por alteraciones del metabolismo lipídico y en menor proporción por disfunción ventricular leve), oculares (15.2%, a expensas sobre todo de cataratas) y reproductivas-genitales (14.6%). Se identificaron con menor frecuencia secuelas psicológicas, pulmonares, inmunológicas, neurológicas o renales. En la tabla 98 se representan todas las secuelas identificadas y graduadas, acorde a la escala CTCAEv4.03-SJLIFE (modificada para los supervivientes de cáncer pediátrico).

Resultados

Tabla 98. Secuelas identificadas según escala CTCAEv4.03-SJLIFE.

Secuela	Sí	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Sobrepeso/ Obesidad	n=42/123 (34.1%)	n=19 (15.4%)	n=23 (18.7%)	No	No	No
Déficit hormona crecimiento	n=13/123 (10.6%)	n=7 (5.7%)	n=6 (4.9%)	No	No	No
Hipotiroidismo	n=20/123 (16.3%)	n=7 (5.7%)	n=13 (10.6%)	No	No	No
Alteraciones metabolismo glucosa	n=7/123 (5.7%)	n=3 (2.4%)	n=3 (2.4%)	n=1 (0.8%)	No	No
Reproductivo/ Genital	n=18/123 (14.6%)	n=2 (1.6%)	n=9 (7.3%)	n=7 (5.7%)	No	No
Ocular	n=19/123 (15.2%)	n=9 (7.2%)	n=5 (4%)	n=2 (1.6%)	n=3 (2.4%)	No
Cardiovascular	n=22/123 (17.3%)	n=15 (11.8%)	n=7 (5.5%)	No	No	No
Pulmonar	n=8/123 (6.5%)	n=5 (4.1%)	n=3 (2.4%)	No	No	No
Renal	n=5/123 (4.1%)	n=1 (0.8%)	n=1 (0.8%)	n=2 (1.6%)	n=1 (0.8%)	No
Neurológica	n=5/123 (4.1%)	n=2 (1.6%)	n=2 (1.6%)	n=1 (0.8%)	No	No
Músculo- esquelética	n=23/123 (18.4%)	n=13 (10.4%)	n=9 (7.2%)	n=1 (0.8%)	No	No
Inmunológica*	n=7/123 (5.6%)	n=2 (1.6%)	n=3 (2.4%)	n=2 (1.6%)	No	No
Psicológica	n=10/123 (8.1%)	n=10 (8.1%)	No	No	No	No
Neoplasia benigna	n=9/123 (7.3%)	n=2 (1.6%)	n=6 (4.9%)	n=1 (0.8%)	No	No
Neoplasia maligna	n=3/123 (2.4%)	No	No	n=2 (1.6%)	n=1 (0.8%)	No
Otras**	n=6/123 (4.9%)	n=4 (3.2%)	n=1 (0.8%)	n=1 (0.8%)	No	No

Nota: * Inmunológica: 4 pacientes con EICR crónico (2 grado I y 2 grado II), un paciente con EICR agudo grado III (recayó >5 años tras el diagnóstico inicial e incluyó alo-TPH el tratamiento de la recaída), un paciente con PTI grado III y otro con hipotiroidismo autoinmune grado 2. ** Otras: 2 casos de trombocitosis grado I, un paciente con colecistitis

Resultados

grado III, otro con vértigo grado 2, otro con artralgia grado I (monoartritis) y uno con policitemia grado I.

➤ **Factores de riesgo relacionados con el número de secuelas:**

La mediana del número de secuelas presentadas por paciente fue de 1 (rango: 0 - 13), presentando al menos alguna secuela el 66.7% de los pacientes. Como se evidencian en las tablas mostradas a continuación, los pacientes que recibieron protocolos de quimioterapia más intensivos (alto riesgo o recaídos) o radioterapia (ICT o radioterapia cráneo-espinal) presentaron mayor número de secuelas, de manera estadísticamente significativa (tanto en análisis univariante como multivariante).

Tabla 99. Factores de riesgo asociados a número secuelas (análisis univariante).

Posibles factores riesgo	IRR	95% IC	p-valor	p-valor global
Sexo:				
Masculino	1	-	-	
Femenino	1.28	0.83 1.98	0.27	
Edad:				0.35
0-5 años	1	-	-	
5-10 años	1.31	0.81 2.12	0.27	
>10 años	1.53	0.76 3.22	0.25	
Intensidad tratamiento:				<0.0001
Bajo	1	-	-	
Intermedio	1.26	0.80 1.98	0.31	
Alto	4.67	2.98 7.37	<0.0001	
Recaída	6.52	4.12 10.44	<0.0001	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	4.72	3.31 6.78	<0.0001	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	4.94	3.41 7.19	<0.0001	

Tabla 100. Factores de riesgo asociados a número secuelas (análisis multivariante).

Posibles factores riesgo	IRR	95% IC	p-valor	p-valor global
Intensidad tratamiento:				0.066
Bajo	1	-	-	
Intermedio	1.18	0.76 1.83	0.46	
Alto	2.35	1.24 4.34	0.0072	
Recaída	2.82	1.32 5.86	0.0062	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	1.43	0.81 2.60	0.22	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	2.16	1.44 3.24	0.00029	

Variables relacionadas con diferentes tipos de secuelas:**a) Déficit crecimiento:**

Aunque en el análisis univariante, además del antecedente de haber recibido radioterapia, la intensidad de tratamiento quimioterápico y el alo-TPH se asociaron con mayor riesgo de presentar déficit de hormona de crecimiento, en el análisis multivariante sólo haber realizado radioterapia se relacionó de forma estadísticamente significativa (tablas 101-102).

Tabla 101. Factores de riesgo asociados a déficit hormona de crecimiento (análisis univariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	p-valor global
Sexo:				
Masculino	1	-	-	
Femenino	0.72	0.21 2.31	0.59	
Edad:				0.17
0-5 años	-	-	-	
5-10 años	2.16	0.56 8.27	0.25	
>10 años	4.60	0.83 22.31	0.060	
Intensidad tratamiento:				<0.0001
Bajo	1	-	-	
Intermedio	1.27	0.05 32.72	0.87	
Alto	31.20	4.67 624.36	0.0024	
Recaída	37.14	5.08 770.05	0.0020	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	18.37	5.18 76.92	<0.0001	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	28.69	7.68 127.48	<0.0001	

Tabla 102. Factores de riesgo asociados a déficit hormona de crecimiento (análisis multivariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	p-valor global
Intensidad tratamiento:				0.48
Bajo	1	-	-	
Intermedio	1.02	0.04 26.87	0.99	
Alto	7.77	0.43 219.68	0.16	
Recaída	6.87	0.20 261.74	0.26	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	1.67	0.20 18.37	0.65	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	6.63	1.34 40.70	0.027	

Resultados

b) Hipotiroidismo:

En el análisis univariante el antecedente de radioterapia, la intensidad de tratamiento quimioterápico y el alo-TPH se asociaron con mayor riesgo de presentar hipotiroidismo, pero en el análisis multivariante sólo haber realizado radioterapia se relacionó de forma estadísticamente significativa (tablas 103-104).

Tabla 103. Factores de riesgo asociados a hipotiroidismo (análisis univariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	p-valor global
Sexo:				
Masculino	1	-	-	
Femenino	1.24	0.47 3.27	0.66	
Edad:				0.55
0-5 años	1	-	-	
5-10 años	1.49	0.50 4.28	0.46	
>10 años	2.13	0.42 8.68	0.31	
Intensidad tratamiento:				<0.0001
Bajo	1	-	-	
Intermedio	0.41	0.02 3.31	0.44	
Alto	16.67	3.96 89.79	0.00029	
Recaída	33.33	6.97 211.30	<0.0001	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	22.05	7.16 75.71	<0.0001	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	29.40	8.78 114.48	<0.0001	

Tabla 104. Factores de riesgo asociados a hipotiroidismo (análisis multivariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	p-valor global
Intensidad tratamiento:				0.17
Bajo	1	-	-	
Intermedio	0.32	0.02 2.71	0.34	
Alto	4.68	0.47 42.54	0.17	
Recaída	8.18	0.49 112.82	0.12	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	1.56	0.20 13.31	0.67	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	7.27	1.52 40.32	0.016	

Resultados

c) Reproductivo/genital:

Aunque en el análisis univariante la intensidad de tratamiento quimioterápico y el alo-TPH se asociaron con mayor riesgo de presentar estas secuelas, en el análisis multivariante sólo la realización previa de radioterapia se relacionó de forma estadísticamente significativa (tablas 105-106).

Tabla 105. Factores de riesgo asociados a alteraciones reproductivas (análisis univariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	p-valor global
Sexo:				
Masculino	-	-	-	
Femenino	2.10	0.76 6.1	0.16	
Edad:				0.12
0-5 años	1	-	-	
5-10 años	3.08	1.05 9.40	0.042	
>10 años	1.91	0.26 9.37	0.46	
Intensidad tratamiento:				0.0013
Bajo	1	-	-	
Intermedio	1.75	0.37 9.35	0.48	
Alto	12.96	3.03 69.70	0.0010	
Recaída	8.33	1.57 49.61	0.013	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	7.75	2.58 23.92		
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	12.12	3.81 40.74		

Tabla 106. Factores de riesgo asociados a alteraciones reproductivas (análisis multivariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	p-valor global
Intensidad tratamiento:				0.59
Bajo	1	-	-	
Intermedio	1.52	0.31 8.24	0.60	
Alto	3.02	0.24 29.50	0.35	
Recaída	1.16	0.04 20.03	0.92	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	2.46	0.30 27.66	0.42	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	5.34	1.18 27.48	0.034	

d) Cardiovascular:

Pese a que en el análisis univariante la intensidad de tratamiento quimioterápico, alo-TPH, antecedente de recaída y la radioterapia se relacionaron de forma estadísticamente significativa con asociar secuelas cardiovasculares, en el multivariante solo en los pacientes recaídos (mayor intensidad de tratamiento) se mantuvo esta relación estadísticamente significativa (tablas 107-108).

Tabla 107. Factores de riesgo asociados a alteraciones cardiovasculares (análisis univariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	p-valor global
Sexo:				
Masculino	1	-	-	
Femenino	0.95	0.34 2.60	0.92	
Edad:				0.91
0-5 años	1	-	-	
5-10 años	1.24	0.39 3.65	0.70	
>10 años	1.28	0.18 5.84	0.77	
Intensidad tratamiento:				<0.0001
Bajo	1	-	-	
Intermedio	1.27	0.15 11.01	0.81	
Alto	15.30	3.05 115.49	0.0021	
Recaída	51.00	9.41 432.34	<0.0001	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	14.93	4.87 49.71	<0.0001	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	17.50	5.41 61.80	<0.0001	

Tabla 108. Factores de riesgo asociados a alteraciones cardiovasculares (análisis multivariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	p-valor global
Intensidad tratamiento:				0.073
Bajo	1	-	-	
Intermedio	1.14	0.13 9.92	0.90	
Alto	8.58	0.87 95.62	0.063	
Recaída	31.17	2.25 506.48	0.010	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	0.78	0.10 5.71	0.80	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	3.86	0.84 19.04	0.086	

Resultados

e) Músculo-esqueléticas:

Tanto en el análisis univariante como multivariante, el sexo femenino y la edad entre 10 y 14 años se relacionaron de forma estadísticamente significativa con asociar secuelas musculoesqueléticas (tablas 109-110). En el análisis univariante también se relacionó con la intensidad de quimioterapia y el antecedente de alo-TPH.

Tabla 109. Factores de riesgo asociados a alteraciones músculo-esqueléticas (análisis univariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC		p-valor	p-valor global
Sexo:					
Masculino	1	-		-	
Femenino	3.72	1.39	11.16	0.012	
Edad:					0.047
0-5 años	1	-		-	
5-10 años	0.21	0.03	0.79	0.044	
>10 años	1.21	0.25	4.62	0.79	
Intensidad tratamiento:					0.00025
Bajo	1	-		-	
Intermedio	1.29	0.29	5.77	0.73	
Alto	12.25	3.14	55.86	0.00051	
Recaída	8.75	1.91	43.86	0.0056	
Alo-TPH:					
No	1	-		-	
Sí	10.12	3.50	30.72	<0.0001	
Radioterapia:					
No	1	-		-	
Sí	1.61	0.42	5.21	0.45	

Tabla 110. Factores de riesgo asociados a alteraciones músculo-esqueléticas (análisis multivariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC		p-valor	p-valor global
Sexo:					
Masculino	1	-		-	
Femenino	4.57	1.43	16.99	0.015	
Edad:					0.031
0-5 años	1	-		-	
5-10 años	0.13	0.02	0.63	0.025	
>10 años	0.81	0.13	4.49	0.82	
Intensidad tratamiento:					0.25
Bajo	1	-		-	
Intermedio	1.94	0.39	9.77	0.41	
Alto	8.06	0.77	80.42	0.067	
Recaída	3.01	0.15	48.80	0.45	
Alo-TPH:					
No	1	-		-	
Sí	3.86	0.42	49.78	0.26	

Resultados

e) Ocular/visual:

En cuanto a las secuelas oculares/visuales, aunque en el análisis univariante la intensidad de tratamiento quimioterápico y el alo-TPH se asociaron con mayor riesgo de presentar estas secuelas, en el análisis multivariante sólo la realización previa de radioterapia se relacionó de forma estadísticamente significativa (tablas 111-112).

Tabla 111. Factores de riesgo asociados a alteraciones oculares-visuales (análisis univariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	p-valor global
Sexo:				
Masculino	1	-	-	
Femenino	0.61	0.20 1.73	0.36	
Edad:				0.81
0-5 años	1	-	-	
5-10 años	1.40	0.43 4.23	0.56	
>10 años	1.44	0.20 6.71	0.67	
Intensidad tratamiento:				<0.0001
Bajo	1	-	-	
Intermedio	0.30	0.01 2.12	0.29	
Alto	5.57	1.28 25.96	0.022	
Recaída	17.15	3.92 88.98	0.00028	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	12.34	3.99 40.85	<0.0001	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	20.20	6.10 73.84	<0.0001	

Tabla 112. Factores de riesgo asociados a alteraciones oculares-visuales (análisis multivariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	p-valor global
Intensidad tratamiento:				0.23
Bajo	1	-	-	
Intermedio	0.22	0.01 1.68	0.20	
Alto	1.27	0.09 12.08	0.84	
Recaída	4.21	0.21 57.43	0.30	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	1.23	0.14 13.04	0.85	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	9.17	1.75 61.73	0.013	

Resultados

e) Obesidad/sobrepeso:

No encontramos ningún factor de riesgo relacionado el sobrepeso u obesidad (tabla 113).

Tabla 113. Factores de riesgo asociados a obesidad-sobrepeso (análisis multivariante).

Posibles factores riesgo	OR	95% IC	p-valor	<i>p-valor global</i>
Sexo:				
Masculino	1	-	-	
Femenino	1.52	0.72 3.24	0.27	
Edad:				0.66
0-5 años	1	-	-	
5-10 años	1.35	0.58 3.08	0.48	
>10 años	1.58	0.43 5.50	0.47	
Intensidad tratamiento:				0.13
Bajo	1	-	-	
Intermedio	1.59	0.69 3.71	0.28	
Alto	0.30	0.04 1.25	0.14	
Recaída	1.51	0.40 5.45	0.53	
Alo-TPH:				
No	1	-	-	
Sí	0.55	0.17 1.53	0.28	
Radioterapia:				
No	1	-	-	
Sí	0.78	0.23 2.27	0.66	

5. DISCUSIÓN

Discusión

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO-ANALÍTICAS AL DEBUT

La mediana de edad al diagnóstico fue de 4.5 años, acorde al pico de incidencia en países desarrollados de la LLA en edad pediátrica, situado entre los 2 y 5 años ²⁷. Desde hace décadas está bien descrito que la edad al diagnóstico se trata de un factor pronóstico, distinguiendo 3 grupos en función de la edad: menores de 1 año, entre 1-10 años y mayores de 10 años. El mejor pronóstico se da en el rango intermedio de edad (1-10 años), justificado en parte por un perfil biológico más favorable de la LLA en estos pacientes (más frecuente hiperdiploidía y reordenamiento ETV6/RUNX1), y el peor en los lactantes menores de 1 año (mayor incidencia de reordenamiento MLL) ³⁰⁰. Los > 10 años también tienen peor pronóstico, al asociar una peor tolerancia al tratamiento y LLA con perfiles biológicos de mayor riesgo, como Phi+ y LLA-T. En nuestra serie, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SLE y SG en los pacientes menores de un año o mayores de 10 años en comparación con los que tenían entre 1-10 años al debut de la enfermedad. En el caso de los menores de un año la SLE y SG fue claramente inferior, y no encontrar diferencias significativas posiblemente estuviera en relación con que solo 10 pacientes tenían una edad inferior al año de vida. De tal manera que, si el tamaño muestral hubiera sido mayor y, por ende, el número de pacientes con una edad < 1 año, lo más probable es que el peor pronóstico en este grupo de pacientes se hubiese confirmado estadísticamente.

Hubo un ligero predominio de sexo masculino (55.2% varones), siendo similar la SLE y SG en ambos sexos, tal como se ha reportado en la mayoría de publicaciones de los diferentes grupos cooperativos ⁵.

En cuanto a la distribución por etnias no se encontraron diferencias pronósticas, siendo la supervivencia similar entre los distintos grupos. Aunque hubo pocos pacientes con etnia diferente a la caucásica (15.7%), por lo que la probabilidad de encontrar diferencias eran escasas antes de analizar dichos resultados. En la literatura está descrito que la incidencia por etnias es variable, por orden de frecuencia serían: hispanos, caucásicos y en último lugar, los niños de etnia negra y asiática ⁷. Además, hay estudios que objetivaron peores resultados pronósticos en pacientes de etnia hispana ³⁰¹.

Los diferentes centros y unidades de procedencia de los pacientes, evidencia la importancia de la existencia de una gran red asistencial de hospitales y centros de atención primaria en la Región de Murcia, puesto que prácticamente la mitad de los pacientes derivaron de otros centros con la sospecha diagnóstica de LLA.

La sintomatología y signos al diagnóstico de la enfermedad fueron similares a lo descrito en la literatura ³⁰² (tabla 114), siendo los síntomas más frecuentes la presencia de

fiebre de origen desconocido seguido por síndrome constitucional, palidez, púrpura y dolor osteoarticular. Por otro lado, la duración de los síntomas que llevaron al diagnóstico fue de pocas semanas de evolución (mediana 15 días), presentando los pacientes en los que se demoró el diagnóstico principalmente síntomas osteoarticulares, manifestándose la importancia de realizar diagnóstico diferencial con patologías como AIJ, artritis séptica u osteomielitis, principalmente si los pacientes no presentan una adecuada evolución.

Tabla 114. Síntomas y signos más frecuentes al diagnóstico en comparación con revisión sistemática y metaanálisis de otras grandes series de pacientes ³⁰².

Signos y síntomas	% nuestra serie	% literatura
Hepatomegalia	73.1%	64%
Esplenomegalia	68%	61%
Adenopatías	38.4%	41%
Fiebre	63.1%	53%
Síndrome constitucional	61.3%	46%
Púrpura	27.5%	42%

La presencia de hepatoesplenomegalia y adenopatías al debut se relacionó, de manera estadísticamente significativa, con un mayor recuento leucocitario ($p < 0.001$), reflejando una mayor carga de enfermedad al diagnóstico de la LLA. Por otro lado, la presencia de masa mediastínica también asoció un mayor recuento leucocitario al debut, pero sin hallar diferencias significativas ($p = 0.072$), posiblemente por el número reducido de pacientes con este hallazgo al diagnóstico. Sin embargo, la presencia de hepatoesplenomegalia, adenopatías o masa mediastínica no se correlacionó con el pronóstico de la enfermedad (SG y SLE sin diferencias estadísticamente significativas). De hecho, actualmente estos signos clínicos no son empleados por los grupos cooperativos para la estratificación de riesgo de los pacientes.

Un 4.1% de nuestros pacientes presentaron invasión del SNC al diagnóstico, cifra similar a la descrita por otros grupos cooperativos. Hace décadas se demostró que la infiltración leucémica del SNC al debut asociaba mayor riesgo de recaídas, de ahí la relevancia pronóstica entre los distintos subgrupos (SNC-1, SNC-2, SNC-3) ²³³. Por esta razón, los pacientes con infiltración de SNC recibían radioterapia cráneo-espinal, hasta que diferentes estudios evidenciaron que solo con la intensificación del tratamiento quimioterápico (intratecal y sistémico) era suficiente para mantener los resultados de supervivencia, motivo por el cual no está indicada la radioterapia en primera línea de tratamiento actualmente ^{154,234}. En nuestra cohorte de pacientes, no se evidenciaron diferencias pronósticas estadísticamente significativas entre los distintos subgrupos clasificados en relación a la afectación al diagnóstico del SNC. Ello podría estar en relación con el pequeño tamaño muestral (pocos

pacientes presentaron infiltración de SNC al diagnóstico) y con el hecho de que en los pacientes catalogados como SNC-2 (todos por punción lumbar traumática en nuestra serie) o SNC-3 se intensificó el tratamiento quimioterápico sistémico e intratecal para SNC. Excepto en 2 pacientes con infiltración leucémica en SNC, tratados en los primeros años de funcionamiento de la Unidad, en los que se empleó radioterapia cráneo-espinal, en lugar de intensificar la quimioterapia. Posterior a 2002, en consonancia con las recomendaciones de los grandes grupos cooperativos, no se empleó radioterapia cráneo-espinal en los pacientes con afectación del SNC en la Unidad de Oncohematología pediátrica del HCUVA, intensificando en su lugar la quimioterapia sistémica (no se incluían en protocolos de bajo riesgo) e intratecal (se administraban un mayor número de dosis). En cambio, en las recaídas con infiltración de SNC sigue estando indicada la radioterapia cráneo-espinal ¹⁵⁴.

➤ **Recuento leucocitario al diagnóstico**

El recuento de leucocitos al diagnóstico es un factor pronóstico empleado en la mayoría de protocolos de tratamiento. Habitualmente, siguiendo los criterios del NCI se considera que el punto de corte óptimo a partir del cual el pronóstico de los pacientes empeora es cuando el recuento leucocitario es $\geq 50 \times 10^9/L$. En cambio, el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 es más restrictivo, siendo el criterio de intensificar el tratamiento la presencia de leucocitos $\geq 20 \times 10^9/L$. En nuestra serie de pacientes, presentar leucocitos $\geq 50 \times 10^9/L$ se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor SLE ($p=0.049$), aunque no con la SG ($p=0.71$), a pesar de que no realizaban protocolos de bajo riesgo (en los pacientes con leucocitos $\geq 20 \times 10^9/L$ se intensificaba el tratamiento). Sin embargo, con un recuento leucocitario $\geq 20 \times 10^9/L$ no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SLE. Además, analizamos el punto de corte óptimo de leucocitos al diagnóstico a partir del cual se encontraban diferencias en la SLE, obteniéndose la cifra de leucocitos $\geq 40,4 \times 10^9/L$. En base a estos resultados, parece más óptimo situar un punto de corte similar al empleado por la mayoría de protocolos de tratamiento de los grandes grupos cooperativos (leucocitos $\geq 50 \times 10^9/L$). De tal manera que en el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 se podrían estar catalogando pacientes en riesgo intermedio por presentar una cifra leucocitaria al diagnóstico entre $20-50 \times 10^9/L$, en lugar de riesgo estándar, sin ser preciso para disminuir el riesgo de recaídas y pudiendo aumentar el riesgo de presentar toxicidades al intensificar el tratamiento. Como limitación de estos hallazgos destacar que al intensificar el tratamiento en nuestros pacientes con leucocitos $\geq 20 \times 10^9/L$, no podemos asegurar que en el mejor pronóstico de los pacientes con un recuento leucocitario entre $20-50 \times 10^9/L$ no influya dicha intensificación (no se incluyeron en protocolos de bajo riesgo).

Por otro lado, en nuestros pacientes la clasificación del NCI, con la combinación de 2 factores (edad y cifra de leucocitos), no se trató de un marcador pronóstico, al no evidenciar diferencias significativas en la supervivencia asociada a estos factores. Dicha clasificación diferencia un grupo de alto riesgo, con edad superior a los 9 años o leucocitos al diagnóstico $\geq 50 \times 10^9/L$, y otro grupo de riesgo bajo, con pacientes entre 1-9 años y leucocitos $<50 \times 10^9/L$ ²⁸⁷. Desde hace muchos años, esta clasificación ha resultado útil como factor pronóstico y para comparar los resultados de diferentes series de pacientes. En nuestra serie probablemente no fuera útil por el pequeño número de pacientes con una edad superior a los 9 años, siendo la muestra poco representativa para este análisis.

➤ **Anemia y trombopenia al diagnóstico**

Encontramos correlación entre el grado de anemia y el subtipo de leucemia (LLA-B o LLA-T), de forma estadísticamente significativa. De tal manera que, los pacientes con LLA-T asociaron una cifra de hemoglobina superior al diagnóstico en comparación con los pacientes con LLA-B. Dicho hallazgo, ya fue objetivado en otros estudios ^{303,304}. En el caso de LLA-B, diversos estudios demostraron que los pacientes con LLA-B y biología favorable (reordenamiento ETV6/RUNX1 o cariotipo hiperdiploide) presentaban cifras de hemoglobina inferiores al debut. Por el contrario, los pacientes con biología desfavorable (Phi+) asociaron cifras de Hb superiores al diagnóstico ^{304,305}. En nuestro estudio, no hubo relación estadísticamente significativa respecto a la biología de la LLA-B y la cifra de hemoglobina al debut. Aunque los pacientes con LLA-B y reordenamiento ETV6/RUNX1 sí que se mostraron una tendencia a presentar una cifra de hemoglobina inferior respecto a los que no tenían dicha alteración cromosómica (“ETV6/RUNX1” mediana Hb=6.9 frente a “No ETV6/RUNX1” mediana Hb=8; $p=0.17$). Posiblemente, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, por el tamaño reducido de nuestra muestra en comparación con otros estudios. En otros estudios, reconocen la influencia de la edad, al ser más frecuente la LLA con reordenamiento ETV6/RUNX1 en pacientes más jóvenes, los cuales presentan niveles basales de Hb más bajos que los pacientes mayores. Sin embargo, al analizar los resultados de la cifra de Hb en los mayores de 10 años con reordenamiento ETV6/RUNX1, también esta cifra fue inferior en los pacientes cuya LLA asociaba dicho reordenamiento ³⁰⁴.

También evidenciamos que los pacientes con LLA-B y un perfil biológico favorable presentan un recuento plaquetario inferior al diagnóstico ($p=0.041$), comprobándose particularmente en los pacientes con cariotipo hiperdiploide ($p=0.042$). En aquellos con reordenamiento ETV6/RUNX1, aunque esta tendencia se mantuvo, no se demostró de forma estadísticamente significativa ($p=0.30$). No encontramos ningún estudio en la literatura que

describa la relación entre perfil biológico favorable de LLA-B y un menor recuento plaquetario al diagnóstico de la enfermedad. Esta influencia biológica podría esconder mecanismos diferentes que provocan la insuficiencia medular, además de por la infiltración blástica exclusiva de MO, siendo estos desconocidos actualmente. Por otra parte, fue clara la tendencia de presentar una mayor cifra plaquetaria al debut en los pacientes con LLA-T respecto a los pacientes con LLA-B, sin diferencias estadísticamente significativas por poco ($p=0.060$), posiblemente por el pequeño número de pacientes con LLA-T.

Por otro lado, evidenciamos asociación estadística entre el grado de anemia y la SLE en los pacientes con LLA-T. De tal forma que, aquellos pacientes con LLA-T y una cifra de Hb al diagnóstico < 10 g/dl (anemia moderada o grave) presentaron peor pronóstico (SLE inferior de manera estadísticamente significativa; $p=0.029$) que aquellos cuya cifra de Hb fue ≥ 10 g/dl. Dicha asociación entre presentar niveles de Hb inferiores en pacientes con LLA-T y peor pronóstico, ya fue constatada en otros estudios previos³⁰⁴. Aunque esta asociación es controvertida. *Hann et al.* evidenciaron que el presentar una cifra de Hb inferior al diagnóstico no se trataba de un factor pronóstico independiente, pues esta asociación no se mantenía en el análisis multivariante con otros factores de riesgo³⁰³. Por otro lado, *Shuster et al.* objetivaron lo contrario en sus análisis, en los que una cifra de Hb superior al diagnóstico en pacientes con LLA-T se asoció con peor pronóstico³⁰⁶. De hecho, los ensayos clínicos o protocolos de tratamiento no tienen en cuenta la cifra de Hb para estratificar el riesgo del paciente. Por otro lado, no objetivamos diferencias estadísticamente significativas en SLE en relación con el grado de anemia en pacientes con LLA-B, si bien en otras series sí evidenciaron dicha asociación, incluso diferenciando según la biología de la LLA-B. *Oliver et al.* constataron que los pacientes con LLA-B y reordenamiento ETV6/RUNX1 o Phi+ con cifras de Hb inferiores al diagnóstico, presentaban peor pronóstico en comparación con pacientes cuya cifra de Hb era superior³⁰⁴.

Además, aunque diversos estudios intentaron correlacionar el recuento plaquetario con el pronóstico de la enfermedad³⁰³, solo encontramos un estudio que consiguiera establecer relación entre un recuento plaquetario bajo al diagnóstico ($< 20 \times 10^9/L$) con mal pronóstico, tras realizar una intensa búsqueda bibliográfica³⁰⁷. En nuestra investigación, evidenciamos que aquellos pacientes con LLA-T y trombocitopenia grado 3-4 (recuento plaquetario al debut $< 50 \times 10^3/\mu l$) presentan claramente una inferior SLE, siendo estadísticamente significativo ($p=0.00015$). Este hecho no lo objetivamos en los pacientes con LLA-B.

El peor pronóstico en los pacientes con LLA-T que presentan trombocitopenia grado 3-4 o anemia moderada/grave podría justificarse con la hipótesis de que cifras más bajas de

Hb o plaquetas al debut podrían asociarse con una fase de la enfermedad más avanzada, asumiendo que la trombopenia y anemia se produce principalmente por una supresión de la hematopoyesis normal en la MO por infiltración blástica. Mientras que, en pacientes con cifras de Hb o plaquetas superiores, la LLA se detecta de manera más precoz. Pero el % de blastos cuantificado mediante CF (ERM) al diagnóstico no influyo en el pronóstico de nuestros pacientes (HR 1.05 [0.97;1.13], $p=0.24$), por lo que el grado de infiltración blástica de la MO al diagnóstico no parece justificar este peor pronóstico en pacientes con LLA-T y trombocitopenia grado 3-4 o anemia moderada/grave. Además, en el análisis univariante mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo estas variables, la edad y el recuento leucocitario en pacientes con LLA-T, solo el recuento plaquetario al debut se mantiene como variable estadísticamente significativa ($p=0.030$) en cuanto a SLE, indicando el impacto pronóstico independiente que tuvo esta cifra en los pacientes con LLA-T. La cifra de Hb no fue estadísticamente significativa en este análisis, aunque la tendencia fue franca ($p=0.064$).

El recuento plaquetario y de Hb son parámetros fáciles de obtener y en muchos estudios no se analizan, pudiendo tener un rol más importante que el otorgado por la mayoría de guías de tratamiento, tal y como como evidencian nuestros resultados. Por ello, consideramos de gran interés analizar su impacto pronóstico en estudios realizados por los grupos cooperativos en grandes series de pacientes, principalmente referente al recuento plaquetario, al no haberse realizado muchos trabajos en los que se investigue el impacto de esta variable.

5.2 LLA-T

La LLA-T representa entre el 10-15% de los casos de LLA pediátrica, proporción similar a la de nuestro estudio (11% de los pacientes presentaron LLA-T). Aunque históricamente los diferentes grupos cooperativos internacionales evidenciaron mejores resultados en los pacientes con LLA-B, con la intensificación del tratamiento en los pacientes con LLA-T esta tendencia se modificó, alcanzándose también supervivencias superiores al 85% con los protocolos de tratamiento contemporáneos ⁶. En nuestra serie de pacientes, en consonancia con lo descrito en los últimos años, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SLE y SG entre ambos tipos de LLA (B y T). La SLE fue discretamente inferior en los pacientes con LLA-T, en cambio la SG fue superior en dichos pacientes. Ello evidencia la eficacia de los tratamientos de rescate en estos pacientes, pudiendo curarse las recaídas. Estos resultados sorprenden, pues la LLA-T en recaída suele presentar peor pronóstico que la LLA-B, pudiendo estar justificados por el hecho de que las recaídas en nuestros pacientes

con LLA-T fueron en su mayoría extramedulares (75%), con mejor pronóstico, sin ningún caso de afectación medular aislada (las de peor pronóstico) ^{249,308}.

Los pacientes con LLA-T, en comparativa con los de LLA-B, presentaron de forma estadísticamente significativa una mayor proporción de las siguientes características: sexo masculino, adenopatías y masa mediastínica al debut, criterios NCI de alto riesgo y recuento leucocitario superior. Aunque en otras características no fueron significativas las diferencias, sí que la proporción fue superior en los pacientes con LLA-T respecto a: edad de presentación > 10 años (LLA-B 10.5%, LLA-T: 21.1%) y de infiltración leucémica del SNC (LLA-B y SNC-3 3.2%, LLA-T y SNC-3 10.5%). Todos estos hallazgos coinciden con lo publicado, estando bien descrito que los pacientes con LLA-T se asocian más con las siguientes variables: sexo masculino, edad superior, mayor recuento leucocitario, infiltración leucémica de SNC y masa mediastínica ³⁰⁹. Posiblemente no se evidenció la relación, de manera estadísticamente significativa, de infiltración leucémica en SNC con LLA-T debido a que muy pocos pacientes de nuestra cohorte asociaron infiltración en SNC al debut de la enfermedad.

En la LLA-T, la mediana de edad al diagnóstico es superior, con una curva de incidencia más plana. La detección prenatal de clonas preleucémicas en LLA-B se ha reportado y caracterizado mejor que en LLA-T ^{27,310}. Estas alteraciones instauradas prenatalmente podrían ser la explicación de que la LLA-B se desarrolle más precozmente. Tampoco está determinado el motivo del predominio en sexo masculino en pacientes con LLA-T, aunque en algunas publicaciones se ha propuesto que puede estar en relación con algunas mutaciones implicadas en la leucemogénesis de la LLA-T, en genes ubicados en el cromosoma X ¹⁰⁸.

5.3 BIOLOGÍA LLA-B

Los avances en los estudios moleculares nos han permitido comprender los mecanismos implicados en el desarrollo de la LLA-B y conocer mejor el pronóstico de la enfermedad según la biología. En el HCUVA, desde finales del año 2012 se realizan técnicas moleculares mediante amplificación por PCR anidada en ADN-complementario (reversotranscrito de RNA), que ha permitido tener una mejor caracterización biológica de la enfermedad. Previamente, las pruebas moleculares se realizaban en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia), aunque se estudiaban menos genes de fusión. También se viene realizando la técnica FISH en Murcia desde el año 2012 (previamente en Salamanca, aunque el estudio era menos completo). En definitiva, la realización de estas técnicas en el

Discusión

HCUVA consideramos que ha permitido tener una mayor accesibilidad al conocimiento de la enfermedad en los últimos años.

En nuestro estudio, las principales alteraciones cromosómicas pronósticas de las LLA-B se presentaron con frecuencias similares a las descritas en otros artículos. En la tabla 115, reflejamos la comparación de alteraciones cromosómicas entre los pacientes de nuestra muestra frente a las presentadas en otras grandes series descritas en la literatura.

Tabla 115. Alteraciones cromosómicas pronósticas en comparación con otras grandes series de pacientes.

Alteraciones cromosómicas LLA-B	% nuestra serie	% literatura	Pronóstico
Hiperdiploidía	32.1%	25-30%	Favorable
ETV6/RUNX1	23.6%	25%	Favorable
Reordenamiento MLL	4.7%	2-3%	Desfavorable
Phi+	3.8%	3%	Desfavorable
iAMP21	3.8%	3-5%	Desfavorable-intermedio
t (1;19)	0.9%	2-5%	Intermedio
Hipodiploidía	0.9%	3-5%	Desfavorable
Sin alteraciones pronósticas	30.2%	20-30%	Intermedio

Respecto al pronóstico de estas alteraciones, está bien descrito que la presencia de hiperdiploidía o reordenamiento ETV6/RUNX1 son favorables ^{73,74,79}. En nuestro estudio, analizando la presencia de estas alteraciones, aunque los resultados de SLE y SG fueron mejores, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Esta falta de significación estadística pudo ser debida al pequeño tamaño muestral, en comparación con otras grandes series de pacientes. En el caso de los pacientes con pronóstico desfavorable según biología, analizando las alteraciones cromosómicas de mal pronóstico individualmente (reordenamiento MLL, cromosoma Phi+, t (1;19), hipodiploidía), aunque con peores resultados de SLE y SG, no fueron estadísticamente significativos, salvo en el caso de presentar reordenamiento MLL / t(4;11) (SLE inferior; p=0,0053). Esta falta de significación estadística creemos que es por el pequeño tamaño muestral. En cambio, todos los pacientes con biología desfavorable agrupados presentaron claramente una SLE inferior con significación estadística (p=0.011), en comparación con los otros grupos biológicos.

Un caso particular es cuando se asocia la iAMP21 en la LLA-B. Su presencia implica la intensificación del tratamiento para distintos grupos cooperativos, al haberse relacionado

con un mayor riesgo de recaída ⁹⁰. En el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, siguiendo las directrices del grupo cooperativo BFM, esta alteración no implica la inclusión de los pacientes en el esquema de riesgo más elevado, salvo que presenten una mala respuesta al tratamiento, en base a la evidencia de que la determinación de la ERM (como indicador de respuesta al tratamiento) permite identificar los pacientes con mayor riesgo de recaída, en los cuales se intensificará el tratamiento por no presentar una adecuada cinética de eliminación de la ERM ⁹¹. De tal manera que, en aquellos pacientes cuya LLA-B asocie la iAMP21 y se negativice la ERM adecuadamente, no deberían recibir esquemas terapéuticos de alto riesgo, al contrario de lo que se recomienda en los pacientes con inadecuada cinética de eliminación. En 4 pacientes de nuestra serie los linfoblastos presentaban la Amp21, confirmándose que los que tienen una mala cinética de eliminación de la ERM son los que presentan peor pronóstico: 2 pacientes con una mala respuesta al tratamiento asociaron algún evento (refractariedad y recaída), mientras que en los otros 2 pacientes con buena cinética de eliminación de la ERM la SLE fue del 100%.

5.4 PRONÓSTICO SEGÚN RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Un pilar básico en el tratamiento de inducción son los corticoides. La primera evaluación de respuesta al tratamiento se realiza tras 7 días de tratamiento de inducción con corticoides, habiéndose evidenciado que la determinación de $\geq 1.0 \times 10^9/l$ blastos en SP se relaciona con mal pronóstico. En el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 esta respuesta es un criterio para considerar a los pacientes de alto riesgo y, por tanto, tributarios a recibir un tratamiento de mayor intensidad. También se trataba de un criterio de exclusión para el protocolo de bajo riesgo PETHEMA 2001.

Diversos estudios demostraron que este análisis en SP, instaurado por el grupo cooperativo BFM desde su protocolo ALL-BFM 86, en el caso de la LLA-B pierde relevancia en análisis multivariante con evaluaciones posteriores en MO (citológicas y de ERM). En cambio, en la LLA-T mantiene su importancia, incluso cuando se estratifica según la determinación de ERM, siendo un factor de mal pronóstico independiente (aunque las evaluaciones posteriores a la inducción sean favorables) ^{156,311}. Actualmente, la respuesta a la prednisona se evalúa tras 7 días con dicho fármaco y una dosis de TIT, mientras que posteriormente en la inducción se asocian otros fármacos quimioterápicos (VCR, DNB y ASP). Biológicamente, los hallazgos descritos anteriormente pueden justificarse considerando que en la LLA-B la resistencia a la prednisona se compensa con una mayor sensibilidad a los otros fármacos quimioterápicos y una alta sensibilidad a la prednisona puede ser contrarrestada por la resistencia a los otros quimioterápicos. Mientras que, en la

Discusión

LLA-T, la resistencia a la prednisona no se compensa de igual modo con el uso de otros quimioterápicos, aunque haya buena respuesta a los mismos ³¹¹.

En nuestra serie, aunque la evaluación de respuesta a la prednisona se analizó en 59.3% de los pacientes (el resto recibieron otros agentes quimioterápicos durante la primera semana de terapia) y solo 4 pacientes presentaron mala respuesta, se correlacionó con una SLE menor si presentaban una cifra $\geq 1.0 \times 10^9/l$ blastos en SP, de forma estadísticamente significativa ($p=0.014$), a pesar de intensificar el tratamiento (estos pacientes no continuaban con terapia de bajo riesgo). Al haber pocos pacientes con mala respuesta a la prednisona, no pudimos correlacionar la importancia de esta determinación según el tipo de LLA (precursores B o T). Aunque cabe señalar que de los 2 pacientes con LLA-T y mala respuesta a la prednisona, uno de ellos recayó, a pesar de que la ERM era indetectable en MO al final de la inducción (mediante CF). Este caso es un buen ejemplo que caracteriza lo descrito anteriormente: la evaluación de la respuesta a la prednisona es un factor pronóstico independiente en la LLA-T. Probablemente el escaso número de pacientes con mala respuesta se debió al hecho de no incluir en este análisis a pacientes con factores de riesgo al diagnóstico (hiperleucocitosis, edad >9 años, LLA-T, perfil biológico desfavorable o infiltración SNC) que realizaban tratamientos diferentes a PETHEMA-2001, en los que se empleaban además de corticoides, más agentes quimioterápicos sistémicos en la primera semana de terapia, previa instauración del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013.

Las siguientes evaluaciones durante el tratamiento de inducción se realizaron mediante AMO, a mitad y final de la inducción. Las muestras obtenidas de la MO se analizaron mediante citomorfología y con la determinación de la ERM mediante CF, siendo esta última determinación mucho más sensible y el factor pronóstico de mayor relevancia ⁶³⁻⁶⁶. Como principales limitaciones en el análisis de estos resultados nos encontramos con que los pacientes realizaron diferentes protocolos terapéuticos (habiendo pequeñas diferencias en los fármacos empleados), la mayor sensibilidad de la CF para detectar la ERM con el transcurso de los años de seguimiento en nuestra serie y la posible variabilidad interobservador para interpretar los resultados de la CF.

Nuestros pacientes que en el día + 15 obtuvieron un estudio citomorfológico en MO con persistencia de blastos $> 5\%$, presentaron una SLE inferior (siendo aún peor cuando la proporción fue $> 25\%$ blastos) respecto a los que el recuento de blastos era menor al $<5\%$, de forma estadísticamente significativa ($p=0.0012$). En cambio, respecto a la SG no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.42$). De igual modo sucedió con el estudio de ERM, siendo la SLE inferior cuando la determinación de la ERM fue $\geq 0.1\%$ (siendo incluso más baja la SLE si ERM $>10\%$), de forma estadísticamente significativa ($p=0.039$), sin tener

repercusión estadística en la SG ($p=0,55$). Por su parte, la evaluación al final del tratamiento de inducción mediante el estudio de ERM fue todavía más determinante: siendo la SLE y SG inferior cuando esta determinación era $\geq 0,1\%$ ($p<0.0001$ y $p=0.0012$, respectivamente).

No se pudo analizar estadísticamente el impacto de no alcanzar la remisión citológica en MO al finalizar el tratamiento de inducción (refractoriedad), pues en nuestra muestra solo tres pacientes no lograron la remisión citológica en ese momento. Aunque los resultados en los tres fueron muy pobres: un paciente falleció, otro recayó en dos ocasiones y el último permanece en primera RC 14 meses tras haber finalizado el tratamiento. Es decir, la refractoriedad al tratamiento estándar se relacionó con mal pronóstico, acorde a lo evidenciado en la literatura. *Schrappé et al.* analizaron retrospectivamente los resultados de respuesta al tratamiento de inducción en 44017 pacientes con LLA, menores de 18 años y tratados por diferentes grupos cooperativos entre los años 1985-2000. Demostraron un peor pronóstico en los pacientes refractarios (SG a los 10 años del 32%). Estos pacientes presentaron mejores resultados si realizaron alo-TPH, en comparación los que recibieron solo quimioterapia, salvo en el caso de los pacientes con LLA-B sin alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y con edad entre 1 y 5 años, en los que el alo-TPH no sirvió para conseguir mejores resultados ¹³⁹.

Por último, en la evaluación realizada tras una primera parte del tratamiento de consolidación, se evidenció que la SG y SLE era significativamente inferior cuando se detectaba ERM mediante CF ($p<0.0001$ y $p=0.0065$ respectivamente). Una limitación del valor de esta evaluación en nuestra serie es que no se realizó en el mismo punto en todos los pacientes. Por ejemplo, en los incluidos en el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 se realizó tras la fase conocida como inducción IB y en el PETHEMA 96 tras la conocida propiamente como fase de consolidación. Por tanto, el tratamiento recibido anteriormente fue diferente según protocolo. Los evaluamos conjuntamente al respetar el concepto de tratarse de la primera evaluación que se realiza tras un esquema terapéutico diferente a la inducción, empleando agentes quimioterápicos distintos.

En síntesis, nuestros resultados reflejan el elevado impacto pronóstico, tanto en SG y SLE, de la determinación de la ERM al final de la inducción y en la primera evaluación que se realiza tras utilizar un esquema terapéutico diferente a la inducción. Mientras que, en las evaluaciones previas durante el tratamiento de inducción, la repercusión es exclusiva en la SLE. De estos hallazgos, podemos concluir que el riesgo de recaída se correlaciona con los niveles detectados de ERM, siendo su determinación al final del primer mes de tratamiento de inducción (generalmente entre la semana 4 y 5) y tras una primera parte del tratamiento de consolidación (en torno a la semana 10-14) las evaluaciones más importantes, al tener

impacto sobre la SLE y SG, coincidiendo con lo descrito por los grupos cooperativos internacionales más importantes ⁶³⁻⁶⁶. Es decir, la negativización de la ERM al final de inducción o tras la siguiente fase de tratamiento se asocia a un pronóstico excelente, mientras que su negativización más tardía se asocia a un riesgo más elevado de recaída y fallecimiento. En definitiva, la medición de la respuesta al tratamiento mediante el estudio de la ERM es fundamental para predecir el pronóstico de los pacientes, principalmente al final de la inducción y tras una primera parte del tratamiento de consolidación.

5.5 CINÉTICA ELIMINACIÓN ERM LLA-B vs LLA-T

A comienzos del siglo XXI se describió que los pacientes con LLA-T presentan una cinética de eliminación de ERM más lenta que los pacientes con LLA-B ³¹². En un estudio del grupo cooperativo AIEOP-BFM, *Schrappé et al.* demostraron que la cinética de eliminación de la ERM era más lenta en los pacientes con LLA-T. Además, en estos casos si persistía la ERM tras la inducción, el pronóstico no era peor si se negativizaba en la siguiente evaluación tras la primera parte de la consolidación. Esto no acontecía en los pacientes con LLA-B, pues si la ERM era detectable tras la inducción, el riesgo de recaídas era elevado, independientemente de la evaluación posterior. Se puso en evidencia que en el caso de las LLA-T, al eliminarse más lentamente la ERM, el pronóstico no empeoraba si era positiva tras la inducción, mientras negativizara después de la primera parte de la consolidación ³¹³. Estos resultados se comprobaron en estudios posteriores, como un estudio realizado por el grupo cooperativo UKALL, en el que se corroboró esta cinética de eliminación más lenta de la ERM en la LLA-T y en los casos de LLA-B con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico ⁶⁹. Por ello, en la actualidad se propone integrar la biología de la enfermedad con los resultados de ERM, para detectar con mayor precisión los pacientes con menor o mayor riesgo de recaída, y adecuar el tratamiento a dicho riesgo.

En nuestra serie, estudiamos la cinética de eliminación de los pacientes con LLA-T en comparación con los de LLA-B. Aunque encontramos diferencias estadísticamente significativas en la evaluación a mitad del tratamiento de inducción, con una cinética de eliminación más lenta en los casos de LLA-T, tal y como se ha evidenciado en la literatura, no conseguimos evidenciar estas diferencias en la evaluación al final de la inducción ni tras la primera parte de la consolidación. Tampoco pudimos correlacionar los resultados de ERM al final de inducción y tras la primera parte de la consolidación con la incidencia de recaídas en los pacientes con LLA-T, puesto que solo 3 pacientes con LLA-T presentaron ERM positiva al final de la inducción y ninguno tras la consolidación. Aunque no se haya podido evidenciar estadísticamente, ninguno de los 3 pacientes con LLA-T y ERM positiva al final de la inducción

(negativizaron la ERM en la siguiente evaluación) presentaron una recaída. Ello coincide con lo descrito en la literatura: en LLA-T si la evaluación tras la consolidación la ERM es negativa, el pronóstico es excelente, aunque la ERM sea positiva al final de la inducción^{69,312,313}.

5.6 SUPERVIVENCIA RESPECTO OTROS GRUPOS COOPERATIVOS

La SLE de los pacientes de nuestro estudio a los 5 años fue de 80.5 % [74.6; 86.8] y la SG a los 5 años fue de 89.7 % [85.2; 94.5]. En la tabla 116 se muestran los resultados de diferentes ensayos clínicos coetáneos promovidos por los principales grupos cooperativos. Podemos comprobar como los resultados de SLE y SG a los 5 años en los pacientes tratados en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA son similares a los obtenidos por los grandes grupos cooperativos en la misma época. Además, algunos de estos resultados de los grupos cooperativos, no incluían lactantes ni pacientes con LLA Phi+, con peor pronóstico, y en nuestro estudio se incluyeron. Por el contrario, en nuestra serie la franja de edad llegaba hasta los 14 años, mientras que los estudios de los grupos cooperativos incluían pacientes mayores (algún estudio hasta los 24 años), los cuales asocian peor pronóstico. Por otro lado, con los últimos resultados de supervivencia en España publicados en el informe anual del RETI, podemos constatar que la SG a los 5 años de los pacientes pediátricos con LLA diagnosticados en España entre 2000-2015 fue inferior a los resultados de nuestra serie (antes de 2010 la SG a los 5 años de los pacientes pediátricos con LLA en España era menor del 80%).

Hay que tener presente el amplio periodo de nuestro estudio, incluyéndose pacientes diagnosticados y tratados de LLA desde el año 1998. De hecho, la supervivencia en los pacientes tratados en la Unidad desde 2013 con el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 fue superior a la de los diagnosticados y tratados con anterioridad, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

Tabla 116. Supervivencia de LLA según los ensayos clínicos recientes publicados por los principales grupos cooperativos.

Grupo estudio	Años estudio	Número pacientes	Rango edad (años)	LLA-T (%)	% 5 años IAR	SLE-5 años	SG-5 años	Bibliografía
AEIOP-BFM 2000	2000-2006	4839 (Phi+ excluidos)	1-17	13,2	13,2	81.4 ±0.6	91,9±0.4	Conter et al.(2010) ¹⁵⁶
CoALL-07-03	2003-2010	743 (Phi+ incluidos)	1-18	12,9	-	83±0.3	-	Escherich et al. (2013) ¹⁶⁵
COG	2000-2005	7153 (Phi+ incluidos)	0-22	7	7,2	-	90,4±0.5	Hunger et al.(2012) ¹³¹
DCOG-9	1997-2003	859 (Phi+ incluidos)	1-18	11,4	-	81±1	-	Veerman et al.(2009) ²³⁴
DCOG-10	2004-2011	778 (Phi+ excluidos)	1-18	14,2	8,3	87±1.2	91,9±1	Pieters et al. (2016) ¹⁷⁹
DFCI 05-001	2005-2010	697 (Phi+ incluidos)	1-18	0	9	86±3	92±2	Vrooman et al. (2018) ¹⁴⁶
EORTC 58951	1998-2008	1947	1-18	15,2	14,7	82,6±0.9	89,7±0.7	Domenech et al.(2014) ³¹⁴
ALL97 UKALL	1997-2002	1935 (Phi+ incluidos)	0-15	10,8	-	77±1	86±0.8	Mitchell et al. (2010) ¹⁵⁷
MRC UKALL 2003	2003-2011	3126 (Phi+ excluidos)	1-24	12	8,8	87,3±1.4	91,6±1.2	Vora et al. (2014) ¹²²
NOPHO-2008	2008-2014	1022 266 (Phi+ excluidos)	1-9 10-17	9,1 25,2	13 7	89±1 80±3	94±1 87±2	Toft et al. (2018) ¹⁴⁵
SJCRH 16	2000-2017	598 (Phi+ incluidos)	0-18	17,4	6,6	88,2±3.3	94,1±2.4	Jeha et al. (2019) ³¹⁵

Tabla 117. Supervivencia global de LLA de pacientes entre 0-14 años en España, según año del diagnóstico (tabla obtenida de informe estadístico RETI-SEHOP de 1980-2021).

Cohortes de incidencia	n	% seguimiento		% supervivencia	
		>=3 años	>=5 años	3 años	5 años
1980-1984	504	96,6	94,2	59(55-64)	51(47-56)
1985-1989	709	89,8	87,6	67(63-70)	58(54-62)
1990-1994	792	99,5	99,2	71(68-74)	66(63-69)
1995-1999	747	99,3	99,2	79(76-82)	74(71-77)
2000-2004	868	99,0	97,9	78(75-81)	75(72-78)
2005-2009	1.218	98,9	97,6	82(79-84)	79(76-81)
2010-2015	1.687	98,5	96,2	87(85-88)	84(82-86)
2016-2017	587	96,1		89(87-92)	
Total 1980-2015	6.525				
TOTAL 1980-2017	7.112				

5.7 PRONÓSTICO SEGÚN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

En las últimas décadas, el mayor conocimiento de los factores pronósticos ha permitido realizar una mejor estratificación del riesgo de los pacientes en los sucesivos protocolos de tratamiento empleados, conllevando un ajuste más óptimo de la terapia recibida, resultando clave en el incremento de supervivencia en los pacientes con LLA.

Hasta mediados del año 2013, los pacientes pediátricos con LLA en España seguían protocolos de tratamiento diferentes, en el ámbito de 2 sociedades diferentes (PETHEMA y SEHOP). Hasta esa fecha, en nuestra serie, los pacientes siguieron protocolos del grupo PETHEMA. En el año 2010, miembros de ambos grupos acordaron los objetivos y grupos de trabajo para establecer un protocolo único para el tratamiento de la LLA pediátrica en España. Finalmente, a mitad del año 2013, entró en vigor a nivel nacional el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 (columna vertebral similar al esquema terapéutico seguido por el grupo cooperativo BFM), con el que se recomienda que sean tratados todos los pacientes entre 1-19 años diagnosticados de LLA en España. Desde entonces, en el HCUVA se tratan a los pacientes con LLA pediátrica siguiendo este protocolo.

Comparando la supervivencia entre pacientes tratados con el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 y con el resto de protocolos previos (excluyendo menores de un año, pues en SEHOP-PETHEMA 2013 no se incluyen), objetivamos que la SG y SLE a los 5 años fueron superiores en los tratados con el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 (SLE 5 años 86.5% vs 80.4%; SG 5 años 94.4% vs 89.7%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.54$; $p=0.41$), posiblemente porque no fueron muy grandes y el tamaño

Discusión

muestral era reducido. La mejor estratificación de los grupos de riesgo planteada en el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, consideramos que podría condicionar una mejora en la supervivencia respecto a los protocolos previos. Puesto que se seleccionan mejor los pacientes que precisan intensificar el tratamiento para evitar recaídas y los que requieren menos quimioterapia para disminuir toxicidades asociadas. Aunque en la mejor supervivencia obtenida en los pacientes tratados con el protocolo actual, podrían haber influido otros factores de riesgo (edad, leucocitos al diagnóstico, biología de la enfermedad...), pues no se analizaron si había diferencias en la proporción de los mismos entre los pacientes tratados con SEHOP-PETHEMA 2013 frente a otros protocolos. Por otro lado, tampoco es sorprendente no encontrar grandes diferencias, ya que los fármacos quimioterápicos empleados son similares en los distintos protocolos (varían fundamentalmente las dosis acumuladas) y la LLA pediátrica se trata de una enfermedad con buenos resultados de supervivencia, precisando generalmente estudios con un tamaño muestral mayor para encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Como cabía esperar, los pacientes incluidos en grupos de alto riesgo presentaron, de forma estadísticamente significativa, peor SLE y SG que los catalogados en grupos de riesgo intermedio y estándar, tal y como se describe en la literatura. Como limitación, hay que tener presente que los pacientes fueron clasificados en 3 grupos de riesgo según los criterios de diferentes protocolos de tratamiento y estos criterios se fueron modificando con el paso del tiempo. Por tanto, no fueron homogéneos los criterios de inclusión en cada grupo. De esta forma, hay pacientes que en su día pudieron ser clasificados en un riesgo distinto al que pertenecerían actualmente (siguiendo criterios del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013).

La distribución por grupos de riesgo y SLE a los 5 años, en los pacientes tratados con el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, fue parecida a la esperada por los coordinadores de dicho protocolo ⁴⁹. Incluso, la SLE fue superior en nuestros pacientes de riesgo estándar e intermedio, respecto a la prevista. En cambio, la SLE fue discretamente inferior en nuestros pacientes de alto riesgo. En la tabla 118 se pueden apreciar dichas comparativas.

Tabla 118. Distribución por grupos de riesgo y SLE esperada en pacientes tratados con protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 (datos obtenidos de dicho protocolo ⁴⁹) vs obtenida en nuestros pacientes tratados con este protocolo.

Grupo riesgo SEHOP-PETHEMA 2013	% pacientes nuestra serie	% pacientes esperables	SLE 5 años nuestra serie	SLE esperable
Riesgo estándar (n=13)	24.1	15	100	95
Riesgo intermedio (n=30)	55.5	65	89.4	80
Alto riesgo (n=11)	20.4	20	63.6	70

Discusión

Por otra parte, con los protocolos de tratamientos previos empleados en la Unidad del HCUVA objetivamos mejores resultados de supervivencia, respecto a las publicaciones de pacientes tratados con dichos protocolos en España (salvo en los pacientes tratados con el protocolo PETHEMA 2001, en cuyo caso obtuvieron una supervivencia mínimamente inferior). En la tabla 119 podemos comprobar estas comparaciones.

Tabla 119. Protocolos PETHEMA SLE descrita en literatura y en nuestra serie.

Protocolo tratamiento	SLE literatura (%)	SLE nuestra serie (%)	SG literatura (%)	SG nuestra serie (%)	Bibliografía
PETHEMA-89 (grupo bajo riesgo)	71	100	86	100	Ortega et al ¹⁷⁹
PETHEMA-93	45	55.6	48	66.7	Ribera et al ²³⁸
PETHEMA-96	80	80	86	87.5	Ribera et al ²⁴³
PETHEMA-2001	90	84.9	93	91.3	SEHOP-PETHEMA 2013 ⁴⁹
PETHEMA-2005	58	58.3	61	75	SEHOP-PETHEMA 2013 ⁴⁹

Nota: * Estimadas supervivencias a los 5 años, salvo en caso de protocolo PETHEMA-89 y PETHEMA-96, estimadas a los 10 años. En todos los casos, se comparan con supervivencias a los mismos años en nuestros pacientes. ** Del protocolo PETHEMA-89 se comparan con los resultados de los pacientes que fueron tratados exclusivamente con la rama de bajo riesgo, puesto que nuestros pacientes de riesgo intermedio o alto se trataron con PETHEMA-96 o PETHEMA-93, respectivamente.

Como se muestra en la tabla 119, el grupo PETHEMA con la aplicación de sus protocolos de tratamiento consiguió que se alcanzara una SLE superior al 80% y SG mayor del 85% en los pacientes de riesgo bajo e intermedio. El protocolo PETHEMA LAL-2001-BR (pacientes de bajo riesgo), en comparación con protocolo que le precedía (PETHEMA-89), introdujo varios cambios: 1) para disminuir la toxicidad acumulativa se bajó la dosis de antraciclínicos (de 180 mg/m² a 120 mg/m²); 2) se incluyó la detección de ERM por CF (especialmente importante al final de la inducción y en la semana 14) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaídas y de esta manera intensificar su tratamiento incluyéndolos en protocolos más intensivos; 3) se omitió el uso de radioterapia cráneo-espinal (sustituida por la profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal); 4) la fase previa al

tratamiento de mantenimiento (reinducción-consolidación) se intensificó y durante la primera etapa del mantenimiento se emplearon varios pulsos de VCR, ASP y corticoterapia durante 7 días. De esta manera, se lograron incrementar las tasas de supervivencia, respecto al protocolo PETHEMA-89: SLE de $90 \pm 8\%$ y la SG del $93 \pm 8\%$ ²⁴³.

Por su parte, el objetivo principal del protocolo PETHEMA LAL 96-RI, para pacientes de riesgo intermedio, fue aumentar la supervivencia en pacientes sin indicación de TPH en primera remisión. Se sustituyó la radioterapia cráneo-espinal por quimioterapia intratecal profiláctica, siendo igual de eficaz, y se intensificó la inducción con Cy la primera semana. Sus principales premisas fueron: la eficacia de la quimioterapia intensiva en la consolidación y de reinducciones durante la primera fase del mantenimiento (con el uso incluido de ASP, basándose en los excelentes resultados obtenidos en el DFCl) ^{170,316}, y que la Cy refuerza la citotoxicidad en la inducción, principalmente en LLA de linaje T. La SLE a los 5 años fue del $80 \pm 6\%$ y la SG del $86 \pm 5\%$.

Por otro lado, en el protocolo PETHEMA LAL-2005-AR para pacientes de alto riesgo, respecto al que le antecedía (PETHEMA-93), el pilar más diferenciador fue añadir el estudio de ERM (mediante CF) para adoptar diferentes actitudes terapéuticas. Así, se consiguió delimitar un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo, con valores de ERM superiores a los recomendables, en los cuales se indicaba alo-TPH en primera remisión, de donante familiar idéntico o, en su ausencia, de donante no emparentado. Desestimándose la indicación de TPH en los pacientes que presentaban una buena eliminación de la ERM, utilizando en ellos quimioterapia exclusivamente. De esta forma, se consiguió disminuir el número de pacientes con indicación de realizar alo-TPH, al no realizarse en los que tenían una buena eliminación de la ERM tras la consolidación. Otra diferencia importante fue que en este protocolo no se contemplaba la opción de realizar auto-TPH (como en PETHEMA 93). Además, se sustituyó la radioterapia cráneo-espinal por quimioterapia intratecal y MTX a altas dosis, siendo igual de eficaz y produciendo menor morbilidad neurológica. Se alcanzó una SLE del 58% y una SG del 61%, superiores a las del protocolo PETHEMA-93 (SLE y SG inferiores al 50%).

5.8 TPH

En nuestra serie, 33 pacientes (19.2% total de muestra) se sometieron a TPH. De ellos, 19 pacientes recibieron TPH en primera RC, por presentar su LLA características de alto riesgo para recaer. Desde hace tiempo se evidenció que hay determinados pacientes que se benefician de TPH en primera RC para disminuir el riesgo de recaídas y mejorar la supervivencia de estos pacientes ³¹⁷. *Saarinen et al.*, a finales del siglo XX, ya demostraron

mejores resultados en pacientes pediátricos con alto riesgo de recaída que se sometían a alo-TPH de donantes compatibles en comparación con quimioterapia ³¹⁸. *Balduzzi et al.* también evidenciaron una mayor supervivencia en pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo que recibían alo-TPH en comparación con pacientes tratados exclusivamente con quimioterapia de alta intensidad. Las diferencias, en cuanto a supervivencia, aumentaban cuando el riesgo de los pacientes era superior ¹⁹⁹. En el resto de nuestros pacientes sometidos a TPH (14 pacientes), la causa fue la recaída de la LLA. Un objetivo de los últimos ensayos clínicos divulgados por los diferentes grupos cooperativos en pacientes recaídos ha sido determinar factores de riesgo que permitieran identificar pacientes recaídos con buenas tasas de SLE con quimioterapia exclusivamente y distinguirlos de aquellos que precisan recibir alo-TPH para obtener una buena tasa de curación. En nuestra serie, objetivamos que los pacientes que realizaron alo-TPH por haber presentado una recaída previa presentaron peor SG ($p=0.040$), respecto a los de alto riesgo en primera RC sometidos a alo-TPH. Se trata de un factor previsible, al tener peor pronóstico los pacientes recaídos que aquellos que no la han hecho, aunque sean de alto riesgo y, por ende, esté indicado el TPH en primera línea de tratamiento.

En 5 pacientes se realizó auto-TPH: un paciente con recaída tardía extramedular en SNC como consolidación y en 4 de ellos en primera RC, siguiendo el esquema terapéutico Pethema-93 (empleado en los pacientes de alto riesgo hasta la instauración del Pethema-2005). Posterior a este protocolo no se realizó ningún auto-TPH, al haberse demostrado una mayor eficacia del alo-TPH para prevenir recaídas. *Gupta et al.* demostraron que el TPH autólogo no aportaba mejoría en la supervivencia en comparación con la quimioterapia, a diferencia del alo-TPH, el cual suponía un incremento en la supervivencia de pacientes de alto riesgo en primera RC ³¹⁹. *Ribera et al.* en el ensayo clínico Pethema-93, no demostraron mejores resultados en pacientes pediátricos de alto riesgo que realizaron auto-TPH, en comparación con los que realizaron quimioterapia exclusivamente, aunque indican varias limitaciones de su estudio, entre las que se encontraban el escaso número de pacientes de alto riesgo. Aunque no hubo diferencias significativas entre las tres opciones terapéuticas post-consolidación, sí se mostró una tendencia favorable de supervivencia con el alo-TPH respecto las otras opciones (auto-TPH y quimioterapia de intensificación-mantenimiento) ²⁴⁴. En nuestro estudio, los pacientes que se sometieron a auto-TPH presentaron mejor SLE y SG en comparación con los que realizaron alo-TPH. Este resultado es contrario a los resultados objetivados en la bibliografía, pero se justifica porque en todos los pacientes en los que el TPH se realizó por recaída, salvo uno, fue alo-TPH. Y como señalamos previamente, los pacientes recaídos sometidos a TPH presentan peor pronóstico respecto a los que se encuentran en primera RC. Además, no se realizó la comparativa de supervivencia,

por el pequeño tamaño muestral, entre autólogo vs alogénico exclusivamente en los pacientes en primera RC con alto riesgo de recaer, como se analizaban en los estudios anteriormente mencionados. Otro factor que posiblemente condicionó mejor pronóstico en los pacientes sometidos a auto-TPH fue que todos presentaron ERM negativa previa al TPH (factor de buen pronóstico en nuestro estudio), a diferencia de los que realizaron alo-TPH.

Previa realización de TPH, es fundamental evaluar la enfermedad con técnicas sensibles que nos permitan realizar el estudio de la ERM. Múltiples estudios han objetivado que la detección de ERM previa al TPH se trata de un factor predictivo de recaída postrasplante, mientras que en aquellos pacientes con ERM negativa la incidencia de recaídas es más baja y la supervivencia superior. *Bader et al.* demostraron, en un estudio en 91 pacientes pediátricos con recaída de LLA, que los pacientes en los que se detectaba ERM $>10^4$ blastos en MO mediante PCR, previo alo-TPH, tenían una peor SLE y mayor IAR ³²⁰. *Gandemer et al.* corroboraron estos resultados en 122 pacientes pediátricos con LLA en primera RC que se sometieron a alo-TPH por presentar alto riesgo de recaída: los pacientes con detección mediante PCR de ERM $>10^3$ en MO antes del TPH presentaban peor pronóstico ³²¹. *Elorza et al.* evidenciaron, en un estudio retrospectivo de pacientes pediátricos con LLA sometidos a alo-TPH, que en los pacientes que se detectaba ERM mediante CF previamente al TPH presentaban mayor IAR y peor SG-SLE ³²². *Bader et al.* también demostraron, en un estudio multicéntrico que incluyó a 616 pacientes menores de 21 años con LLA que recibieron alo-TPH, que la detección de ERM previa al TPH (tanto por CF o PCR) se trata de un factor de riesgo independiente de recaída posterior al TPH ³²³. En nuestra serie, los resultados son equiparables a los de otros grupos, de tal manera que los pacientes sometidos a alo-TPH en los que se detectó ERM mediante CF presentaron menor SLE ($p=0.0025$) y SG ($p=0.025$), es decir, tuvieron mayor riesgo de recaída y fallecimiento, tratándose del principal factor pronóstico en los pacientes que realizaron alo-TPH en nuestro estudio. De hecho, fue el único factor pronóstico independiente estadísticamente significativo, empleando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Por otro lado, *Pulsipher et al.*, en una publicación de pacientes pediátricos, describieron que el uso de NGS, en el estudio de la ERM previa al TPH, es capaz de predecir mejor la recaída y la supervivencia de los pacientes con LLA que con CF, especialmente en aquellos en los que no se detecta ERM con dicha técnica, al ser la NGS más sensible. Este estudio evidenció nuevamente que la detección de ERM previa al TPH se asocia a peores resultados ³²⁴. Por ello, en los próximos años se deberían aunar esfuerzos en realizar las técnicas diagnósticas de mayor sensibilidad en los pacientes con LLA tratados en España, para así poder categorizar mejor a los pacientes y seleccionar de manera más óptima los tratamientos a emplear. Por ejemplo, en

los pacientes que persista la ERM podría utilizarse inmunoterapia como puente al TPH, con el objetivo de eliminar la ERM previa realización del mismo y así obtener mejores resultados.

El acondicionamiento mieloablativo se asocia a mejores tasas de supervivencia respecto a los no mieloblivos. Dentro de estos acondicionamientos, resultados de diversos estudios evidenciaron que los pacientes que recibieron ICT presentaron menos riesgo de recaída y mayor supervivencia ³²⁵. *Davies et al.* analizaron retrospectivamente el riesgo de recaída, en función de si en el acondicionamiento se empleaba ICT o busulfán. La muestra fue de 627 pacientes pediátricos con LLA trasplantados de un donante hermano HLA-idéntico. La supervivencia libre de enfermedad y SG a los 3 años fueron superiores en los pacientes que realizaron ICT, de manera estadísticamente significativa ³²⁶. En otro estudio más reciente, *Peters et al.* demostraron una mayor SG y menor riesgo de recaídas en pacientes en los que se utilizó un acondicionamiento con ICT y etopósido, respecto a pacientes en los que el acondicionamiento mieloablativo fue exclusivamente con quimioterapia. Se analizaron prospectivamente 543 pacientes pediátricos, incluidos en un ensayo clínico que investigaba si el acondicionamiento con quimioterapia combinada podía sustituir los regímenes con ICT ³²⁷. *Bader et al.* también identificaron peor pronóstico en aquellos pacientes en cuyo TPH no se incluyó ICT en el acondicionamiento, aunque el factor pronóstico más relevante fue la detección de ERM previa TPH ³²³. En nuestro estudio, no evidenciamos diferencias estadísticamente significativas de supervivencia referente al uso o no de ICT en el acondicionamiento de los pacientes sometidos a alo-TPH. De hecho, en nuestros pacientes la SLE y SG fue superior en pacientes que no realizaron ICT dentro del régimen de acondicionamiento, lo cual contrasta con lo descrito en gran parte de la literatura. En esta peor supervivencia pudo influir que entre los pacientes que realizaron ICT hubo mayor proporción de pacientes cuya indicación de alo-TPH fue por recaída (peor pronóstico que si la indicación era por tratarse de un paciente de alto riesgo en primera RC) y de pacientes con ERM detectable previa al alo-TPH, en comparación con los que no realizaron ICT. En pacientes con detección previa de ERM, la carga de enfermedad es superior y puede exceder la capacidad de la radioterapia para eliminarla, es decir, en este grupo la ICT puede ser menos protectora.

No analizamos la repercusión pronóstica de los tipos de alo-TPH según donante o fuente de progenitores hematopoyéticos, al haber diversos subgrupos con un tamaño muestral pequeño. Destacar que diversos estudios no evidenciaron diferencias significativas entre el alo-TPH con progenitores obtenidos de SP frente a los extraídos de MO ³²⁸. En cuanto al donante, algunos estudios demostraron que en el resultado en pacientes pediátricos de alto riesgo sometidos a alo-TPH no influye si el donante es emparentado o no emparentado. Por ejemplo, *Peters et al.* compararon la supervivencia en 411 pacientes pediátricos con LLA,

en función de si el donante era emparentado o no relacionado (con al menos compatibilidad HLA de 9/10), sin hallar diferencias estadísticamente significativas ³²⁹.

No hallamos impacto en la supervivencia en los pacientes que presentan EICR crónica (no se pudo calcular con EICR aguda), lo cual podría estar relacionado con el escaso número de pacientes sometidos a alo-TPH en nuestra serie y las distintas variables que influyen, como el grado de EICR. Por ello, no otorgamos mucho valor al hecho de no encontrar diferencias. En estudios con mayor número de pacientes se ha evidenciado que la presencia de EICR, por su efecto injerto frente a leucemia, puede disminuir el riesgo de recaída, pero puede incrementar la MRT. *Yeshurun et al.* analizaron el impacto de la EICR en la supervivencia de una cohorte de 5215 pacientes con LLA registrados en el CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research). Los autores demostraron que los pacientes con EICR crónica tienen menos riesgo de recaída. También evidenciaron que la EICR aguda grado I-II protege frente a las recaídas como los grados más severos, consiguiendo mejores resultados de supervivencia, al no aumentar la MRT, como acontece en los grados III-IV. Concluyen que hasta que no se consiga disminuir la MRT asociada a la EICR aguda severa, la mejoría en la supervivencia se limita a los grados I-II de EICR, debido a su efecto frente a leucemia, sin aumentar la MRT ³³⁰. *Balduzzi et al.* también evidenciaron un menor riesgo de recaída en los pacientes que presentaron EICR aguda, pero relacionándose los grados III-IV con una mayor MRT. La MRT también era superior en los que sufrieron una EICR crónica extensa respecto a los que no la presentaron ³³¹. *Pulsipher et al.* publicaron una mayor SLE en los pacientes con EICR aguda grado I-III, mientras que los que presentaron EICR aguda grado IV presentaron una menor SG, en consonancia con los artículos anteriormente expuestos. No demostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia en los pacientes con EICR crónico ³³². *Bader et al.*, en un estudio multicéntrico de 616 pacientes menores de 21 años con LLA que recibieron alo-TPH, también objetivaron que cuando los pacientes desarrollaban EICR aguda presentaban aproximadamente tres veces menos recaídas respecto a los que no lo presentaron ³²³.

5.9 RECAÍDA

Pese a la mejora en el tratamiento, las recaídas de LLA siguen suponiendo una parte importante de los pacientes pediátricos con cáncer, estimándose en algunos estudios una incidencia similar a la de otros tumores en la edad pediátrica, como tumor de Wilms o rhabdomiosarcoma ². Del total de nuestra cohorte, 22 pacientes presentaron al menos una recaída de la LLA (12.8%), suponiendo un IAR a los 5 años de 12.9% (95% CI 7.4-18.1) y a los 10 años de 14.5% (95% CI 8.7-20.0), resultados similares a los evidenciados por los

grandes grupos cooperativos (tabla 116), estimándose que entre el 10-15% de los pacientes con LLA presentan una recaída con los tratamientos actuales ³³³. Por otro lado, no evidenciamos de manera estadísticamente significativa el mayor riesgo de recaída en pacientes ≥ 10 años ($p=0.74$), aunque el IAR fue mayor en estos pacientes. Múltiples estudios han demostrado la mayor incidencia de recaídas en los pacientes ≥ 10 años ³³⁴.

A pesar de la mejora de la supervivencia en primera línea de tratamiento en las últimas décadas, la SLE en las grandes series de pacientes recaídos sigue siendo muy pobre (35-50%) ^{335,336}. Aunque en los últimos años, debido al éxito de la inmunoterapia, ha habido una revolución en el tratamiento de los pacientes con LLA en recaída. Con estos tratamientos, como anticuerpos monoclonales (blinatumomab e inotuzumab) que facilitan una negativización de la ERM para consolidar la respuesta posteriormente con alo-TPH, o con las terapias de células CAR-T, se espera que estos resultados mejoren ^{253,337}. Nuestros resultados en los pacientes recaídos son equiparables a los publicados por los grandes grupos cooperativos ^{245,249,308,335,336}, pues la SLE a los 5 años fue de 43.1% [26.3; 70.4]. Estos resultados de supervivencia no fueron debidos a un patrón de recaídas más favorable en nuestros pacientes: el 54.5% fueron medulares aisladas y el 72.7% fueron muy precoz/precozes (todas ellas con peor pronóstico), siendo estas proporciones similares a las descritas en los pacientes recaídos tratados por otros grupos cooperativos ²⁴⁹. Por tanto, los pacientes recaídos de LLA tratados en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA dispusieron de similares opciones curativas que los pacientes tratados con los ensayos clínicos promovidos por los grandes grupos cooperativos.

El 90.9% de nuestros pacientes alcanzaron una segunda RC, cifras similares a las descritas ²⁴⁵. Este resultado revela que el principal problema no es alcanzar una nueva remisión citomorfológica de la enfermedad, sino que se mantenga en el tiempo. La cinética de eliminación de la ERM es una herramienta útil para predecir el pronóstico y adecuar el tratamiento según riesgo de recaída. En estudios diferentes, tanto el grupo cooperativo AIEOP como BFM demostraron que la ERM era un factor pronóstico fundamental en los pacientes recaídos de alto riesgo ^{336,338}. Además, la ERM previa al TPH se trata de un factor predictor de recaída tras el mismo, condicionando mejores resultados si era negativa previa al TPH ³³⁹. Actualmente, si no se logra esta reducción de la carga de enfermedad previa al TPH evidenciada con la ERM, se recomiendan tratamientos diferentes (inmunoterapia o terapia dirigida) para negativizar la ERM y así mantener la RC tras el alo-TPH a largo plazo. En nuestra serie, no se monitorizó la ERM en todos los pacientes, puesto que en los pacientes más antiguos no estaba estandarizado su empleo. Sin embargo, en 3 pacientes que alcanzaron 2ª RC se constató persistencia de la ERM en MO mediante CF, de los cuales 2 acabaron progresando y falleciendo por la enfermedad (sin llegar a realizar TPH) y en otro se

consiguió negativizar la ERM con un ciclo de blinatumomab previo al alo-TPH, manteniéndose en RC más de 3 años después. Aunque solo sea un caso, caracteriza la importancia que está adquiriendo la inmunoterapia en pacientes recaídos y el rol fundamental del estudio de ERM.

En los pacientes recaídos de alto riesgo, siguiendo la categorización empleada por el grupo cooperativo BFM (adoptada por la guía de recomendaciones terapéuticas en recaída LAL/SEHOP-PETHEMA 2015), se ha evidenciado que la SG es superior si se realiza alo-TPH³⁰⁸. Sin embargo, en pacientes de riesgo estándar no siempre es necesario, pudiendo ser superior la SG si no se realiza alo-TPH, sino consolidación con quimioterapia. La cinética de eliminación de ERM determina la indicación de alo-TPH en la guía de recomendaciones terapéuticas en recaída “LAL/SEHOP-PETHEMA 2015”.

El 27.3 % de nuestros pacientes presentaron afectación del SNC en el momento del diagnóstico de la recaída, muy similar a la mayoría de series publicadas (aproximadamente el 30% de los pacientes recaídos presentan infiltración de SNC)³⁴⁰. Todos estos pacientes con infiltración de SNC en la recaída realizaron radioterapia cráneo-espinal, salvo en un caso (estaba prevista su realización después de la fecha fin de seguimiento del estudio). En estos pacientes se recomienda realizar radioterapia en SNC, a dosis de 18 Gy en fracciones diarias de 1.5-2 Gy, logrando con dicho enfoque excelentes tasas de supervivencia si la recaída es aislada en SNC¹⁵⁴. En caso de realizar ICT como acondicionamiento de alo-TPH, durante la ICT se incrementaría a la dosis a 18 Gy con un refuerzo (boost) de 6 Gy en SNC. Un estudio del grupo COG intentó demostrar la misma efectividad empleando menos dosis de radioterapia en SNC (12 Gy), sin embargo la SLE fue inferior en estos pacientes³⁴⁰. Previamente ya se demostró que reducir la dosis a 18 Gy era eficaz, disminuyendo las toxicidades asociadas a la radioterapia³⁴¹. Sería de gran interés reducir la dosis de radioterapia empleada por las potenciales secuelas a largo plazo (deterioro cognitivo, tumores secundarios). Estudios futuros podrían incorporar nuevas técnicas para medir la enfermedad en SNC e identificar mejor la dosis óptima de radioterapia en cada paciente.

Los principales factores pronósticos descritos asociados a la recaída son la duración en primera RC, es decir, el momento de la recaída desde el diagnóstico inicial de la enfermedad, y la localización de la misma (medular, extramedular o combinada). La recaída medular precoz está definida por el grupo COG como aquella que sucede < 36 meses desde diagnóstico inicial de LLA. El grupo BFM distingue 3 grupos en función del momento de la recaída: muy precoz (< 18 meses tras el diagnóstico), precoz (\geq 18 meses tras el diagnóstico y < 6 meses tras completar el tratamiento) y tardía (\geq 6 meses tras finalizar el tratamiento). No encontramos diferencias estadísticamente significativas de SLE ni SG en nuestros pacientes en base al momento de la recaída, siguiendo la clasificación BFM. Ello

posiblemente sea debido al escaso número de pacientes en cada grupo, puesto que en diferentes estudios los principales grupos cooperativos han evidenciado que se trata del factor pronóstico más determinante^{245,249,308,333}. Se ha postulado que en las recaídas precoces (peor pronóstico) la expresión génica de los linfoblastos es más parecida a clonas resistentes al tratamiento presentes al debut, mientras que en las recaídas tardías (mejor pronóstico) es más frecuente que haya cambios epigenéticos adquiridos en los linfoblastos^{333,342}. Por otro lado, evidenciamos una SLE inferior cuando la recaída fue medular en comparación cuando fue extramedular, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.036$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre extramedular vs combinada, probablemente por el reducido número de pacientes, pues la tendencia en nuestra serie fue presentar mejor pronóstico las recaídas extramedulares aisladas respecto a las combinadas, tal y como se describe en la literatura. En estudios de los diferentes grupos cooperativos se demostró una supervivencia del 20-30% en los casos de recaída medular aislada frente a aproximadamente el 70% en la extramedular aislada, con un pronóstico intermedio en combinadas^{249,308}.

En nuestra serie, la supervivencia fue mejor en los pacientes recaídos con LLA-T, aunque sin hallar diferencias estadísticamente significativas. Históricamente, estas recaídas han sido de peor pronóstico. Nuestros resultados podrían estar justificados por el hecho de que la mayoría de recaídas con inmunofenotipo T fueron extramedulares aisladas (75%), las cuales presentan mejor pronóstico que cuando hay enfermedad en MO. Por otro lado, *Oskarsson et al.* en un estudio reciente en el que incluyeron 516 pacientes pediátricos con recaída de LLA, objetivaron que el inmunofenotipo T no era un factor de mal pronóstico independiente, solo comportándose como tal si el recuento leucocitario era $\geq 100 \times 10^9/L$ ³⁰⁸.

Otros factores, como edad y biología, no se analizaron por el pequeño tamaño muestral, aunque se ha evidenciado la relevancia de los mismos. De hecho, es previsible que con el mayor conocimiento biológico de la LLA se acaben incluyendo factores biológicos en la estratificación del riesgo en los pacientes recaídos y se empleen algunas alteraciones moleculares como diana de terapias dirigidas.

5.10 MRT

En las últimas décadas el riesgo de recaída se ha reducido, hasta tal punto que el riesgo de MRT se ha equiparado con la mortalidad relacionada con la enfermedad. Por otro lado, a pesar de una mejora constante en el tratamiento de soporte que reciben los pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas, en los últimos años la MRT no ha disminuido

sustancialmente, siendo aún un desafío disminuir la toxicidad relacionada con el tratamiento de la LLA ^{343,344}. En definitiva, la MRT comprende una proporción creciente de mortalidad global en los pacientes con LLA.

No existen definiciones universales de MRT, por ello resulta difícil extrapolar los resultados de las distintas series publicadas. Muchas definiciones solo incluyen a pacientes que se encuentran en RC, excluyendo de MRT a los pacientes en inducción (aún no han alcanzado la RC o no se ha evaluado la respuesta al tratamiento y pueden fallecer por una causa infecciosa o secundaria al empleo de agentes quimioterápicos) o en recaída. Nosotros empleamos una clasificación internacional de mortalidad en oncología pediátrica elaborada por un grupo internacional de expertos en 2014, donde la MRT está definida como cualquier muerte que ocurra en ausencia de enfermedad en progresión, incluyendo pacientes en fase de inducción o recaídos ²⁹¹.

En nuestra muestra, la MRT representó el 63.2% de las muertes, lo cual evidencia la tendencia de tener la misma relevancia en el número de fallecimientos respecto a la mortalidad relacionada con la leucemia. *O'Connor et al.*, en un ensayo clínico que incluyó a 3126 pacientes pediátricos tratados en primera línea de LLA, evidenciaron que el 47% de los fallecimientos se relacionaron con el tratamiento, manifestando el mayor impacto de la MRT en la supervivencia de los pacientes con LLA ²²⁰. *Lund et al.* publicaron un estudio que incluyó a 2735 pacientes pediátricos con LLA tratados con 2 protocolos diferentes del grupo cooperativo NOPHO entre 1992-2008, calculando un 25% de MRT ³⁴⁴. Esta cifra es muy inferior a la nuestra, pero en este estudio incluyeron como relacionados con la enfermedad los fallecimientos en pacientes recaídos y no como MRT, independientemente de que pudieran tener relación con toxicidad asociada al tratamiento. En cambio, nosotros incluimos como MRT a los pacientes recaídos que fallecen en relación con el tratamiento, siempre que la enfermedad no se encuentre en progresión, lo cual podría justificar una mayor proporción de MRT.

Por otro lado, la incidencia acumulada de MRT a los 5 años fue de 6.1% (95% CI 2.3-9.7), superior a la evidenciada en los pacientes tratados por protocolos contemporáneos de los grandes grupos cooperativos (situada en torno al 2-4%) ^{236,343-346}. Esta mayor incidencia consideramos que está en relación con el hecho de incluir en el análisis a pacientes fallecidos con LLA recaída o refractaria sin progresión, en los que su muerte está relacionada con toxicidad asociada al tratamiento (en nuestro estudio, de los 12 pacientes con MRT, 4 fallecieron tras recaída y 1 tras refractariedad al tratamiento de inducción). Estos pacientes no son incluidos en los estudios de los grupos cooperativos con los que comparamos, al no fallecer durante el tratamiento de primera línea. De hecho, la incidencia acumulada de MRT

a los 5 años en primera línea de tratamiento (excluyendo recaídos o refractarios) fue de 4.1% (95% CI 1.1-7.1), más acorde con lo descrito en la literatura. Por su parte, la incidencia acumulada de MRT a los 5 años en pacientes recaídos o refractarios fue de 26.5% (95% CI 2.8-44.4), evidenciando que la mayor MRT del global de nuestra serie fue debida principalmente a la inclusión de estos pacientes en su cálculo. De hecho, la MRT en pacientes recaídos o refractarios se suele analizar de forma independiente al tratamiento de primera línea (peores resultados). *Oskarsson et al.*, en una publicación reciente del grupo cooperativo NOPHO, situaban la incidencia acumulada de MRT en pacientes recaídos en un 10.8%, empleando la misma definición de MRT de nuestra investigación ²⁵⁷. La incidencia acumulada de MRT en los pacientes recaídos de nuestro estudio fue significativamente peor.

En primera línea de tratamiento, la mayoría de muertes relacionadas con el tratamiento acontecieron durante la inducción (en 5 pacientes), posiblemente debido a que la inmunodepresión es más pronunciada por la carga tumoral en sí misma (blastos infiltrando MO y otros tejidos linfoides) y la quimioterapia intensiva (incluyendo corticosteroides).

En los pacientes recaídos el tratamiento empleado generalmente fue de mayor intensidad quimioterápica, incluyendo TPH. Además, se añade la toxicidad acumulada por los tratamientos realizados previamente en primera línea. El tratamiento quimioterápico en estos pacientes podría estar sobreintensificado, dado que las clonas leucémicas en las recaídas suelen ser más quimiorresistentes, dificultando que la quimioterapia mejore notablemente la supervivencia en la LLA recaída. Por ello, en la mayoría de protocolos se indica consolidación del tratamiento con alo-TPH, concretamente en las recaídas de alto riesgo o de riesgo estándar con una mala cinética de eliminación de la ERM, al añadir con el alo-TPH un efecto injerto contra leucemia. Pero la morbilidad y MRT (principalmente por infecciones) asociada al TPH son factores limitantes importantes, indicándose alo-TPH en aquellos pacientes cuyo riesgo de recaída es superior a la MRT relacionada con el TPH ³⁴⁷. Con la introducción de la inmunoterapia, que no causa mielotoxicidad e inmunosupresión tan severa, las complicaciones infecciosas graves son menos frecuentes. La inclusión de estos tratamientos en los pacientes recaídos puede servir para disminuir la toxicidad asociada a la quimioterapia y al alo-TPH (incluyendo las indicaciones del mismo) y, por tanto, también disminuir la MRT, pudiendo alcanzar un tratamiento más óptimo, en el que consigamos disminuir la MRT sin aumentar las tasas de recaídas ^{251-253,348}.

En síntesis, aunque nuestros resultados de MRT en primera línea de tratamiento son reflejo de un tratamiento de soporte adecuado en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA, en los pacientes recaídos-refractarios obtuvimos peores resultados de MRT, al compararse con los estudios de los grandes grupos cooperativos internacionales, pudiendo

encontrarse un punto de mejora en la supervivencia evidenciada en los pacientes tratados en la Unidad. Aunque nuestra muestra es pequeña, con pocos eventos, lo cual es una limitación del análisis y podría influir en la interpretación de una MRT alta en pacientes recaídos-refractarios en comparación con grandes series de pacientes. Para prevenir la MRT habría que intentar reducir la intensidad del tratamiento quimioterápico para disminuir su potencial toxicidad, sin que supusiera un aumento del riesgo de recaídas, e intensificar el tratamiento de soporte. Además, existe la necesidad de un mayor conocimiento de los factores genéticos del paciente que pudieran condicionar una mayor toxicidad y así intentar ajustar la intensidad del tratamiento a las características de cada paciente.

Por otro lado, en nuestra serie no hay diferencias estadísticamente significativas de MRT entre pacientes menores de 10 años y de mayor edad. Aunque en la mayoría de series publicadas, la MRT es claramente superior en mayores de 10 años, al asociar los pacientes adolescentes mayor toxicidad relacionada con el tratamiento²⁵⁶. Otros factores de riesgo que se han relacionado con mayor riesgo de MRT son: sexo femenino, síndrome de Down y TPH en primera RC³⁴⁴. De esta manera, podríamos definir un grupo de pacientes con propensión a presentar toxicidad relacionada con el tratamiento y en los que se debería tener especial vigilancia tras la administración de quimioterapia. Estos factores no fueron analizados por el pequeño tamaño muestral de nuestra serie. Los mecanismos biológicos que justifiquen porqué la edad y el sexo femenino tienen un impacto sobre la MRT no están bien definidos, pudiendo estar en relación con la respuesta del sistema inmune ante infecciones y la farmacocinética de eliminación de la quimioterapia. También se han relacionado las alteraciones citogenéticas desfavorables con la MRT, aunque se desconoce si las células leucémicas con biología desfavorable interaccionan con el sistema inmunológico de manera diferente, conllevando un mayor riesgo infeccioso²⁵⁷. En los pacientes con síndrome de Down está bien documentada la mayor susceptibilidad a presentar infecciones al emplear altas dosis de MTX y antraciclínicos²²². Por ello, en estos pacientes los protocolos están adaptados, disminuyendo la dosis de estos fármacos.

La MRT se subdivide en causada por infecciones y toxicidad orgánica. Las infecciones son la causa más frecuente de MRT, tal y como se describe en la literatura, representando en nuestra serie el 50% de la MRT. La mayoría de muertes ocurren durante fases de mielosupresión severa, cuando el riesgo infeccioso es mayor. En el tratamiento de primera línea los periodos de mayor mortalidad relacionada con infección son: fase de inducción, bloques de poliquimioterapia intensiva empleados en pacientes de alto riesgo o con alo-TPH^{220,257,343,344}. La mitad de fallecimientos por infección en nuestra serie acontecieron durante la fase de inducción. La otra mitad de exitus causados por infección ocurrieron en la recaída (2 casos tras alo-TPH). Los pacientes recaídos también presentan mayor riesgo infeccioso, al

asociar una neutropenia más profunda y persistente. En las últimas décadas, se han dirigido muchos esfuerzos para disminuir la mortalidad relacionada con las infecciones, elaborándose múltiples guías terapéuticas en contexto de neutropenia febril o con el uso de profilaxis antifúngica y antibiótica. La vulnerabilidad en los pacientes recaídos ha supuesto que en muchos centros usen profilaxis antifúngica en los mismos ³⁴⁹. Por otro lado, respecto a la profilaxis antibiótica no hay suficiente evidencia que justifique su empleo para prevenir la aparición de infecciones bacterianas, habiendo estudios con resultados contradictorios ³⁵⁰. En los pacientes recaídos de nuestro estudio la profilaxis fue individualizada, empleando generalmente fluorquinolonas y como profilaxis antifúngica derivados azólicos o equinocandinas (micafungina).

O'Connor et al. analizaron la mortalidad relacionada con infección en el protocolo UKALL2003, siendo del 2.4% (aconteciendo la mitad de estos fallecimientos en la fase de inducción) ²²⁰. *Inaba et al.* describieron una mortalidad relacionada con infección del 1%, con el protocolo Total XV en el Hospital St. Jude ²⁹². *Christensen et al.* realizaron un estudio en 1652 pacientes con LLA tratados con el protocolo NOPHO-ALL92, estimando una MRT de 3.4%, siendo 2/3 partes de los casos causados por infecciones ³⁴⁶. En nuestra serie, el riesgo acumulado de mortalidad relacionada con la infección fue de 3.5 %, ligeramente superior a la de dichos estudios. Sin embargo, sin incluir a los pacientes recaídos el riesgo acumulado de mortalidad relacionada con infección fue de 1.9%, inferior a la descrita (en los estudios indicados anteriormente se incluyeron solamente pacientes tratados en primera línea, es decir, no recaídos ni refractarios). En nuestra muestra, la mitad de los fallecimientos por infección aconteció en pacientes recaídos, en relación con su mayor riesgo infeccioso y de mortalidad asociada. De hecho, *Oskarsson et al.* objetivaron, en su estudio retrospectivo de 483 pacientes pediátricos con LLA en recaída y tratados según esquemas del grupo cooperativo NOPHO, una mortalidad relacionada con infección del 7.9%, evidenciando este mayor riesgo de mortalidad por infecciones en los pacientes recaídos ²⁵⁷.

5.11 TOXICIDADES AGUDAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO

Los efectos tóxicos relacionados con el tratamiento son de enorme relevancia por la morbilidad y mortalidad que pueden asociar, siendo fundamental que los pacientes sean tratados por equipos médicos multidisciplinares con alta experiencia. La toxicidad también puede conllevar a una administración subóptima de la quimioterapia (retrasos en el tratamiento, reducciones u omisiones de dosis), pudiendo aumentar el riesgo de recaída. Por tanto, la necesidad de reducir la toxicidad en la LLA pediátrica es una cuestión vital.

A) INFECCIONES

A pesar de las mejoras en el tratamiento de soporte, las complicaciones infecciosas suponen la toxicidad más frecuente relacionada con el tratamiento de la LLA pediátrica, especialmente durante la fase de inducción, bloques de poliquimioterapia en esquemas de alto riesgo, tras TPH y en pacientes recaídos. La quimioterapia intensiva incrementa la frecuencia y duración de la neutropenia y, por ende, el riesgo infeccioso.

La bacteriemia oculta fue el episodio infeccioso más frecuente en nuestra serie (40.5% del total de infecciones bacterianas microbiológicamente documentadas), seguido por las ITU (29.8%), infecciones gastrointestinales (14.7%) y de piel-partes blandas (10.3%). La incidencia de bacteriemia oculta es similar a las descritas por otras grandes series de pacientes^{292,351,352}. En cambio, nuestra incidencia de ITU es superior a la que se describen en otros estudios, como principal diferencia.

Del global de infecciones bacterianas documentadas microbiológicamente, hubo predominio de infecciones causadas por bacterias Gram negativas (59.2%) respecto a Gram positivas (40.8%). La mayoría de estudios han evidenciado que la mayoría de infecciones bacterianas son por Gram positivas, aunque en muchos de ellos se centran en las detectadas mediante hemocultivos^{292,351,352}. Esta diferencia respecto a nuestra serie, pudo deberse al elevado número de ITU en nuestra muestra. De hecho, la bacteria que más frecuentemente se detectó en los cultivos recogidos en los pacientes fue *Escherichia Coli*, siendo en la mayoría de los casos aislada en una muestra urinaria. En algunos pacientes desconocemos el método de aislamiento de los gérmenes en orina, es decir, si se recogieron las muestras de manera estéril, bien mediante sondaje vesical en los pacientes que no tenían control de esfínteres o mediante la recogida del chorro medio en un frasco estéril en los pacientes con control esfinteriano. Este hecho podría suponer una sobrestimación de las ITU, pues se pudieron aislar gérmenes de manera no adecuada (por ejemplo, mediante bolsas colectoras de orina). No relacionamos la mayor incidencia de ITU con factores hereditarios de susceptibilidad o epidemiológicos, salvo en una paciente que asociaba patología adquirida (vejiga neurógena), lo cual le predisponía a presentar ITU, llegando a desarrollar 16% del total de episodios de ITU en nuestra muestra.

Al contrario, las infecciones bacterianas detectadas exclusivamente en hemocultivos fueron más frecuentes las causadas por Gram positivas (53.5%), en consonancia con los datos publicados en la bibliografía. *Inaba et al.* en su serie describieron un 63.5% de infecciones por Gram positivas en la totalidad de hemocultivos positivos²⁹². *Zawitkowska et al.* en los resultados de su estudio describieron un 57.5% de Gram positivas del total de cultivos positivos en sangre³⁵¹. La bacteria que más frecuentemente se aisló en hemocultivos

fue *Staphylococcus epidermidis*, similar a lo descrito en la mayor parte de la literatura, como en la serie reportada por Inaba *et al*²⁹².

Las fases de tratamiento de mayor incidencia de infecciones bacterianas (recaídas, bloques de poliquimioterapia en pacientes de alto riesgo, alo-TPH e inducción) fueron las previsibles, al tratarse de los periodos de mayor inmunosupresión y aplasia prolongada por la intensidad del tratamiento quimioterápico. Además, en la inducción y recaídas, la infiltración de MO por linfoblastos también supone un factor de riesgo infeccioso, por la propia inmunosupresión que ocasiona³⁵³. Por otro lado, todos los fallecimientos relacionados con infecciones bacterianas fueron ocasionados por bacterias Gram negativas, estando bien descrito que la mortalidad por este tipo de bacterias es muy superior a las producidas por Gram positivas^{345,346}.

Se identificaron en un 9.3% de los pacientes episodios de infección fúngica invasiva, siguiendo los criterios EORTC/MSG. Esta tasa es más baja que la de otro estudio que informó estas infecciones en 30 de 125 (24%) pacientes, siguiendo los criterios EORTC/MSG previos a la actualización reciente de 2019³⁵⁴. Esta diferencia puede ser debido al uso de máscaras de filtración de partículas, utilización de profilaxis antifúngica en pacientes recaídos o sometidos a TPH, empleo precoz de terapia antimicótica empírica de amplio espectro, factores epidemiológicos distintos en nuestro entorno o a la estrecha vigilancia realizada en los pacientes (especialmente en las fases de inducción, de bloques de poliquimioterapia en protocolos de alto riesgo, TPH o en pacientes recaídos). En otro estudio de *Inaba et al.*, realizado en pacientes pediátricos con LLA tratados en el Hospital Sant Jude, la incidencia de IFI fue del 7.6%, mínimamente inferior a nuestros hallazgos, pero no se incluían pacientes recaídos (en nuestro estudio fue el periodo de mayor incidencia de infección fúngica). Tampoco realizaron alo-TPH en esta serie. Es decir, los pacientes del estudio de *Inaba et al.* realizaron tratamientos menos intensivos que los de nuestra serie, lo cual disminuye el riesgo de IFI, al ocasionar una inmunosupresión menos marcada²⁹². En nuestro estudio, observamos un caso de infección fúngica (candidiasis invasiva) relacionada con mortalidad, lo que supone el 16.7% del total de muertes asociadas a infecciones. *O'Connor et al.*, en su serie de 3126 pacientes pediátricos con LLA tratados en primera línea con el protocolo UKALL2003, relacionaron que el 20% de los casos de mortalidad por infección fueron por IFI³⁴⁵. En definitiva, nuestros resultados de IFI, son incluso mejores que los descritos en la literatura.

Por otro lado, el alto riesgo de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* durante el tratamiento de LLA es reconocido por todos los grupos cooperativos, recomendándose la profilaxis con cotrimoxazol en todos los pacientes^{296,355}. Solo evidenciamos un caso de

neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, posiblemente gracias al uso de profilaxis con cotrimoxazol en nuestros pacientes.

Referente a las infecciones víricas, en nuestro estudio no obtuvimos muchos datos, al recolectar exclusivamente las infecciones propias de inmunodeprimidos o de virus comunitarios que ocasionaron infecciones clínicamente relevantes para el personal médico de la Unidad. Además, como limitación importante, el estudio molecular (PCR) para la detección de virus solo se viene realizando en el HCUVA desde agosto de 2008. En la mayor parte de los casos, las infecciones víricas analizadas acontecieron en pacientes en los que se realizó alo-TPH, tanto en primera línea como en recaída. De hecho, los 2 episodios de infecciones víricas relacionadas con mortalidad fueron en pacientes en los que se realizó un alo-TPH. Es bien conocida la morbilidad y mortalidad que producen las infecciones víricas en pacientes pediátricos sometidos a alo-TPH, a pesar de las medidas preventivas que se adoptan para evitar estas infecciones ³⁵⁶.

El riesgo infeccioso tras alo-TPH es elevado y depende de múltiples factores, incluyendo características propias del paciente, la modalidad del TPH y la reconstitución inmune tras el mismo. Las infecciones bacterianas y fúngicas acontecen fundamentalmente en los primeros días de neutropenia, disminuyendo su incidencia si se logra un injerto de neutrófilos sostenido temprano y aumentando en casos de EICR. En el caso de las infecciones víricas suceden principalmente posterior al injerto, principalmente en pacientes con reconstitución tardía de linfocitos T o inmunosupresión mantenida por EICR agudo o crónico. Las infecciones más relevantes son las producidas por CMV (las reactivaciones dependen del estado serológico previo al TPH del receptor y donante), VEB y adenovirus. Se ha descrito que más del 60% de los pacientes que realizan un alo-TPH presentan alguna infección severa ³⁵⁷. En nuestra serie, se evidenciaron infecciones en 24/28 (85.7%) de los pacientes que realizaron alo-TPH, en línea con lo descrito en la literatura. Estas infecciones fueron letales en 2 pacientes. En ambos casos aproximadamente a los 3 meses tras alo-TPH de donante no emparentado: hepatitis fulminante por adenovirus y neumonitis intersticial por VRS. Estos resultados reflejan la predisposición de presentar infecciones víricas severas en una fase más tardía tras alo-TPH y de asociar mayor mortalidad en alo-TPH de donantes no emparentados: *Peters et al.* evidenciaron mayor mortalidad asociada a infecciones si el donante era no emparentado frente a emparentado ³²⁹.

Referente al análisis de las infecciones, la principal limitación deriva del carácter retrospectivo del estudio, siendo posible que infraestimáramos la incidencia de infecciones por no disponer de las mismas técnicas diagnósticas en los primeros años de funcionamiento de la Unidad o por no estar adecuadamente recogidas en la historia clínica del paciente

(también se trata de una limitación en el análisis de incidencia del resto de toxicidades). En cambio, podríamos haber sobreestimado la incidencia de infecciones bacterianas, por la complejidad de distinguir los contaminantes de verdaderas infecciones. Por otro lado, incluimos pacientes recaídos (sometidos a tratamientos de mayor intensidad), pudiendo condicionar un mayor riesgo infeccioso. De todos modos, el análisis de las infecciones se trató de un objetivo secundario de nuestro trabajo y, por lo tanto, los hallazgos obtenidos deben considerarse como generadores de hipótesis.

No analizamos diversos factores de riesgo asociados a la incidencia de infecciones, pudiendo ser un estudio de enorme interés a realizar en el futuro. Han sido diferentes los factores asociados a predisponer infecciones: síndrome de Down (*O'Connor et al.* describieron un riesgo 12 veces superior en estos pacientes de desarrollar sepsis relacionadas con mortalidad ³⁴⁵), sexo femenino, obesidad...

B) TOXICIDADES AGUDAS NO INFECCIOSAS

El grupo de trabajo Ponte di Legno definió 14 toxicidades asociadas al tratamiento de la LLA, caracterizando mejor las mismas que otras escalas disponibles ²⁹⁶. A continuación, se discutirán la mayoría de estas toxicidades que acontecieron en nuestra serie:

La neuropatía periférica fue la toxicidad más frecuente siguiendo esta clasificación (65.5% del total), aunque solo el 10% de los pacientes presentaron un grado ≥ 3 . Aunque es reconocida como un evento adverso común asociado al uso de VCR, pocos estudios han analizado de forma específica la incidencia de neurotoxicidad en los pacientes tratados de LLA. *Smith et al.* analizaron de forma prospectiva la incidencia de neuropatía periférica asociada a VCR en 128 pacientes pediátricos con LLA tratados en varios hospitales de USA, evidenciando una incidencia del 78%. Emplearon protocolos de tratamiento del grupo cooperativo COG, con dosis acumuladas de VCR similares a las de nuestros protocolos ²⁶³. La incidencia posiblemente fue superior a la de nuestra serie por tratarse de un estudio prospectivo cuya finalidad era determinar la misma.

Las altas dosis de MTX son un pilar en el tratamiento de la LLA, aunque su uso puede asociar toxicidades significativas, siendo la nefrotoxicidad y neurotoxicidad (“MTX stroke-like syndrome”) las descritas en la clasificación del consenso del grupo Ponte di Legno. El MTX es eliminado primariamente mediante filtrado renal y si ocasiona nefrotoxicidad puede conllevar a un retraso de su eliminación, lo cual puede derivar en una toxicidad sistémica importante. En nuestra serie, el 12% de los pacientes presentaron retraso en su eliminación, asociando el 3% toxicidad renal \geq grado 3. Algunos estudios han estimado la incidencia de

nefrotoxicidad asociada al MTX, dependiendo de varios factores como la dosis empleada, horas de administración del fármaco o determinados polimorfismos germinales implicados en su eliminación, entre otros factores. *Schmidt et al.* describieron que, en pacientes pediátricos con LLA que recibieron una dosis de 5 gramos/m² en 24 horas (similar a la dosis recibida por muchos de nuestros pacientes), la administración de MTX puede ocasionar alteración en la función renal transitoria en más de un 20% de los pacientes (principalmente grado I-II), aunque el retraso en su eliminación sucede en poco más del 5% de los mismos. Algunos grupos cooperativos han empleado el aumento precoz de creatinina plasmática como biomarcador de la nefrotoxicidad asociada al MTX, incrementando la hidratación y alcalinización urinaria para promover su eliminación renal ³⁵⁸. La incidencia de retraso en la eliminación en nuestros pacientes fue discretamente superior a la descrita. En cambio, la incidencia de toxicidad renal asociada a la administración de altas dosis de MTX fue inferior al 20%, posiblemente porque no se incluyeron los casos de toxicidad renal grado I-II sin retraso de eliminación de MTX. De todos modos, fue infrecuente la toxicidad renal grado 3-4 o sistémica grave por disfunción renal, solo precisando carboxipeptidasa un paciente y depuración extrarrenal dos pacientes. Por otro lado, 3 de nuestros pacientes asociaron episodios compatibles con “MTX stroke-like syndrome”, los cuales fueron autolimitados, pudiendo administrar nuevamente MTX sin reaparecer la sintomatología. La neurotoxicidad secundaria puede generar diversos déficits focales (hemiplejía, alteración de la consciencia, labilidad emocional, cefalea, convulsiones, trastornos del lenguaje...), indistinguibles de la sintomatología que puede ocasionar un accidente cerebrovascular. La clínica suele aparecer 1-2 semanas tras la infusión intratecal o intravenosa de MTX. *Bhojwani et al.* realizaron en estudio prospectivo en 369 pacientes pediátricos con LLA y estimaron la incidencia de episodios sugestivos de “MTX stroke-like syndrome” y los posibles factores de riesgo asociados. La incidencia fue del 3.8%, superior a la de nuestra serie (1,8%), aunque hay que tener presente que de nuestros pacientes no todos completaron las altas dosis de MTX previstas por protocolo (exitus previo) y al tratarse de un estudio retrospectivo pudimos infraestimar la incidencia. Además, *Bhojwani et al.* en su estudio relacionaron la aparición de esta toxicidad con la presencia de diversos polimorfismos genéticos, importantes en la neurogénesis. Al igual que en nuestros pacientes, en la mayoría de casos hubo una resolución completa de la sintomatología, pudiendo continuarse con la administración de MTX a posteriori ²⁶⁵.

Otra toxicidad neurológica evidenciada en nuestra cohorte de pacientes fue el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), aunque su incidencia (2.3%) fue menor que la descrita en otros estudios. *Anastasopoulou et al.* estimaron una incidencia de 3.8% en 1347 pacientes pediátricos con LLA tratados con el protocolo ALL2008 del grupo

cooperativo NOPHO en varios centros nórdicos, siendo más frecuente en niños mayores y adolescentes. En múltiples estudios la HTA es un signo precoz que presentan muchos pacientes con PRES, desconociéndose su rol exacto en la patogénesis (una teoría es el edema vasogénico cerebral que puede desencadenar la HTA) y si un diagnóstico-tratamiento precoz de la HTA sirviera para disminuir su incidencia ²⁶⁷.

La incidencia de HTA fue elevada, precisando antihipertensivos el 25.6% de nuestros pacientes en alguna fase del tratamiento. Aunque, no analizamos las distintas fases del tratamiento en las que acontecieron ni posibles factores de riesgo asociados. Además, al ser un análisis retrospectivo podría haberse infraestimado la incidencia. En la fase de inducción está bien descrita la alta incidencia de HTA asociada al uso de corticoides. *Bakk et al.* analizaron retrospectivamente la incidencia de pacientes que precisaron fármacos antihipertensivos durante la fase de inducción. Incluyeron 5578 pacientes pediátricos, de 40 hospitales pediátricos en USA. Precisaron antihipertensivos aproximadamente el 15% de los pacientes durante la fase inducción, empleando quimioterápicos similares a los utilizados en los distintos protocolos del HCUVA. La edad inferior de 1 año, obesidad y diabetes mellitus fueron los factores de riesgo que relacionaron con la HTA. Los autores de este estudio reconocieron que al haber analizado retrospectivamente y no incluir pacientes hipertensos que no recibieron medicación, podrían haber infraestimado la incidencia de la HTA, de ahí que la incidencia fuera menor a la de otros estudios ³⁵⁹. *Esbenshade et al.* analizaron retrospectivamente la prevalencia de HTA en 183 pacientes diagnosticados de LLA y tratados en un hospital pediátrico en USA, estimando una prevalencia > 40%, aunque sin señalar cuantos pacientes precisaron fármacos antihipertensivos como en nuestro estudio, lo cual podría justificar la mayor prevalencia de HTA en sus resultados. La inducción fue la fase del tratamiento en la que más detectaron HTA ³⁶⁰.

Las convulsiones pueden acontecer por diferentes etiologías: infiltración leucémica, hemorragia o trombosis intracraneal, leucostasis cerebral, alteraciones metabólicas o toxicidades farmacológicas. En nuestro estudio, 10 pacientes (5.8%) experimentaron convulsiones, habiéndose descrito en estudios previos una incidencia que varía del 4% al 44% ³⁶¹.

La hiperlipidemia fue otra complicación asociada al tratamiento que detectamos en el 15.2% de los pacientes. Algo inferior a la descrita en otros estudios, posiblemente debido a la menor detección de casos por el carácter retrospectivo de nuestro estudio. La incidencia estimada de hipertrigliceridemia en pacientes pediátricos sanos es del 0.2%. En cambio, en pacientes con LLA, en relación con el tratamiento de ASP, esta incidencia asciende hasta el 4-19%. Se relaciona más con el tratamiento con PEG-ASP que con *E. Coli* ASP. No está bien

definido que la hipertrigliceridemia incrementa el riesgo de pancreatitis, aunque podría favorecer la aparición de trombosis u osteonecrosis ³⁶². La hiperlipidemia e hipercolesterolemia también son muy frecuentes en los pacientes sometidos a alo-TPH, en relación con el uso de ICT, la presencia de EICR crónico y el uso de corticoides ³⁶³.

La LLA es el tipo de cáncer más asociado a tromboembolismo venoso en la edad pediátrica. Un 5.8% de nuestros pacientes presentaron un episodio trombótico. La incidencia reportada de trombosis en pacientes con LLA es variable, justificándose esta variabilidad por las diferencias en los métodos diagnósticos, protocolos de quimioterapia empleados, diseño del estudio (estudios prospectivos identifican más casos que retrospectivos) ... *Caruso et al.* realizaron un metaanálisis, en el que incluyeron 17 estudios prospectivos, determinando que el riesgo de trombosis sintomática era del 5.2% en pacientes pediátricos con LLA ³⁶⁴.

La propia enfermedad genera un estado de hipercoagulabilidad, pudiendo aumentar factores de coagulación o reducir la producción de proteínas inhibitoras de la coagulación, como la proteína C y S o la antitrombina III. Estas alteraciones también pueden desencadenarse por los fármacos empleados, fundamentalmente corticoides y ASP. Otro factor de riesgo son los catéteres venosos que suelen portar estos pacientes ³⁶⁵. Desde la instauración del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, en la unidad de Oncohematología del HCUVA se realiza estudio de trombofilia en los pacientes con LLA al debut de la enfermedad (repetiéndose posteriormente en caso de alteración). Su utilidad radica en determinar los pacientes con mayor riesgo potencial de desarrollar episodios trombóticos y que puedan beneficiarse de realizar profilaxis con anticoagulante, coincidiendo con el efecto de la ASP. La amplia mayoría (78.4%) de los 51 pacientes en los que se realizó el estudio, presentaron alguna alteración. En el 75% se normalizó la alteración detectada al debut, antes de la siguiente fase de tratamiento en la que se iba a emplear ASP. Prácticamente en la totalidad de los pacientes se acabó normalizando el estudio (solo 3 casos presentaron una alteración permanente), evidenciado que estas alteraciones tenían un carácter transitorio, relacionado con la LLA y el tratamiento citostático. En general, los pacientes de nuestra serie con alteración en el estudio de trombofilia recibieron HBPM profiláctica, coincidiendo con el tratamiento con ASP, al ser un fármaco con efectos procoagulantes, para disminuir el potencial riesgo trombótico. No hay consenso internacional referente a la utilidad de administrar anticoagulantes coincidiendo con el efecto de la ASP. Aunque algunos estudios han evidenciado que la profilaxis con HBPM redujo la incidencia de tromboembolismo venoso clínicamente significativo y grave, en pacientes con trombofilia hereditaria ³⁶⁶. Se deben realizar ensayos clínicos prospectivos con el objetivo de identificar pacientes que deban realizar profilaxis con anticoagulante durante el tratamiento de la LLA para prevenir eventos

trombóticos. Además, con la introducción de nuevos anticoagulantes orales podría ser más aplicable dicha profilaxis en la práctica clínica.

En el periodo de 20 años del estudio hubo 4 casos de SOS (2.3% del total de la muestra). Aunque la mayoría de los artículos publicados se han realizado en pacientes post-TPH, existen múltiples estudios que relacionan la aparición de SOS con diferentes fármacos empleados en el tratamiento de la LLA, como VCR, tioguanina,³⁶⁷.... Aunque puede ser difícil asegurar que fármaco desencadena el SOS, al ser un tratamiento en el que se emplean varios fármacos concomitantes. En nuestra serie, 3 casos se asociaron a un tratamiento con diferentes agentes quimioterápicos y en un caso con altas dosis de MTX. Este último caso es de especial interés, pues no hemos encontrado reportado en la literatura ningún caso de SOS asociado a altas dosis de MTX, aunque su hepatotoxicidad es bien conocida. Ningún caso aconteció tras alo-TPH, contexto en el que la incidencia suele ser superior, sin hallar justificación a este hallazgo, pues ningún paciente trasplantado realizó profilaxis con defibrotide. El pronóstico es sombrío, siendo vital realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, habiéndose demostrado que el uso de defibrotide mejora la supervivencia en pacientes pediátricos que desarrollan SOS tras alo-TPH. En nuestra serie, se realizó tratamiento con defibrotide en $\frac{3}{4}$ de los casos y fallecieron el 75% por esta complicación, similar a los resultados de estudios en los que emplearon defibrotide en pacientes pediátricos con esta complicación³⁶⁸.

Otra toxicidad frecuente asociada al tratamiento es la osteonecrosis, habiéndose detectado en un 4.7% de los pacientes de nuestra serie, incidencia similar a otros estudios. *Kunstreich et al.* analizaron la incidencia de osteonecrosis en 22 ensayos clínicos publicados de pacientes pediátricos con LLA. Fue variable la incidencia asociada a cada ensayo (1.6%-17.6%), probablemente en relación con los diferentes métodos diagnósticos y protocolos de tratamiento empleados. La edad fue el principal factor de riesgo encontrado, siendo los pacientes > 10 años los que mayor incidencia de osteonecrosis presentaron. Los corticoides son el principal fármaco relacionado con la aparición de osteonecrosis. En algunos estudios el uso de dexametasona se asociaba más con osteoporosis que la prednisona, aunque otros estudios no evidenciaron dicha relación. También se han obtenido resultados inconsistentes sobre la influencia de la obesidad. Al igual que en otras toxicidades, se han identificado determinados polimorfismos genéticos que podrían predisponer a la osteonecrosis³⁶⁹.

Mención aparte merecen las toxicidades relacionadas con ASP. Dicho fármaco es uno de los pilares en la terapia de la LLA desde hace 60 años, habiéndose relacionado su uso con mejores tasas de supervivencia. Aunque toxicidades derivadas de su empleo, como la

Discusión

alergia o pancreatitis, pueden limitar su utilización, condicionando un empeoramiento en las curvas de supervivencia ³⁷⁰.

La incidencia de pancreatitis ha sido estudiada en múltiples protocolos de tratamiento de pacientes con LLA, situándose entre el 1.5%-18%, en función de la dosis acumulada de ASP empleada o diferentes factores de riesgo. La incidencia en nuestra población fue de 3.5%, dentro del rango de incidencia descrito en la literatura ³⁷¹. Aunque al tratarse de un estudio retrospectivo pudo infraestimarse su incidencia, si no se diagnosticó adecuadamente a los pacientes con clínica compatible. Por ejemplo, pudieron identificarse erróneamente casos de pancreatitis como sepsis de origen abdominal, si no se determinaron las enzimas pancreáticas.

Múltiples estudios constataron una mayor incidencia de pancreatitis en los pacientes que recibieron dosis acumuladas superiores de ASP. Por ejemplo, en el ensayo clínico UKALL-2003 demostraron una mayor incidencia de pancreatitis en los pacientes en los que se emplearon dosis mayores de ASP (12000 vs 3000-4000 UI/m²). En dicho ensayo se evidenció una incidencia de pancreatitis del 1.5%, inferior a la de otros protocolos de tratamiento, en los que emplearon mayor dosis acumulada de ASP ³⁷². En cambio, la formulación de ASP empleada no ha demostrado influir en la incidencia de pancreatitis, aunque en nuestro estudio acontecieron más casos con el empleo de PEG-ASP, a pesar de que *E. Coli* ASP fue la formulación más utilizada. No encontramos justificación para este hallazgo.

Otros estudios evidenciaron una mayor incidencia de pancreatitis en los pacientes adolescentes, sin conocer la razón de ello. La morbilidad en este grupo de pacientes también suele ser mayor ³⁷¹. Diversos estudios han identificado determinados polimorfismos genéticos que predisponen a la aparición de pancreatitis en relación con la administración de ASP. La reexposición a ASP debe considerarse teniendo en cuenta la gravedad del primer episodio de pancreatitis y el riesgo de recaída, al ser un fármaco relevante por haber demostrado aumentar la supervivencia ³⁷⁰.

La alergia a ASP es uno de los principales motivos de no poder completar el tratamiento con dicho fármaco. Diversos estudios mostraron que la incidencia de alergia con la formulación PEG-ASP es inferior al compararla con las cohortes históricas en las que se empleó *E. Coli* ASP ^{155,373}. Aunque hay pocos estudios prospectivos en los que se haya comparado la incidencia de alergia entre ambas formulaciones. *Place et al.*, en un ensayo clínico en el que se comparó *E. Coli* ASP vs PEG-ASP, no objetivaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la incidencia de alergia entre ambas formulaciones ¹⁷³.

Discusión

Los pacientes de nuestro estudio recibieron diferentes formulaciones, incluso de forma secuencial en su tratamiento. Al comparar con las publicaciones más recientes de los grandes grupos cooperativos en los que se empleó PEG-ASP (incidencias entre el 3-24%), la incidencia de alergia en primera línea de tratamiento en nuestra población fue más elevada (31%). Aunque otros estudios históricos revelaron tasas de alergia superiores con *E. Coli* ASP (en algunos estudios la incidencia de alergia fue del 75%)^{155,373,374}. Por tanto, esta elevada incidencia de alergia podría estar en relación con el uso en la mayoría de nuestros pacientes de la formulación de *E. Coli* ASP.

De hecho, evidenciamos que los pacientes que recibieron *E. Coli* ASP presentaron una incidencia de alergia mayor respecto a los que recibieron PEG-ASP, de forma estadísticamente significativa (39.8% alergia con *E. Coli* ASP vs 0% alergia con PEG-ASP; $p=0.0015$). Aunque como principal factor limitante de este resultado, señalar que los pacientes fueron tratados con distintos protocolos terapéuticos, por lo que las dosis y fármacos empleados concomitantemente no fueron exactamente iguales. Por ello, nuestros resultados podrían estar sesgados por otras variables. Se ha demostrado en diversos estudios que en la incidencia de alergia, además de la formulación empleada, intervienen otros factores como los fármacos que se administran concomitantemente (por ejemplo, corticoides), la exposición intermitente al fármaco (su administración de forma prolongada, sin pausas en el tratamiento, se ha relacionado con menor incidencia de alergia) o protocolos de alto riesgo con quimioterapia más intensiva (también se han asociado con mayor riesgo de alergia)^{374,375}. En este sentido, los pacientes que siguieron las guías terapéuticas PETHEMA presentaron más interrupciones en el uso de *E. Coli* ASP, lo cual pudo favorecer la aparición de alergia. Por ejemplo, en el mantenimiento de los protocolos PETHEMA, los pacientes recibían una dosis de *E. Coli* ASP en ciclos que se repetían cada 6 semanas. Ello suponía que entre cada ciclo los niveles plasmáticos de *E. Coli* ASP desaparecieran, al tener una vida media corta, por lo que los pacientes volvían a exponerse frecuentemente al fármaco, con el mayor riesgo de hipersensibilización que ello suponía. En el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, la introducción de PEG-ASP cada 2 semanas en el mantenimiento, permite que en cada reexposición al fármaco persistan niveles plasmáticos del fármaco, disminuyendo la posibilidad de alergia. Al contrario, sucede con el empleo de corticoides concomitante, lo cuales pueden disminuir la aparición de alergia y se empleaban en los protocolos PETHEMA durante el mantenimiento, mientras que con el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 no se usan en la fase de mantenimiento. Otro factor de riesgo independiente relacionado en la literatura con una mayor incidencia de alergia son los protocolos quimioterápicos empleados en pacientes de alto riesgo³⁷⁴. Esto no parece que fuera un factor que influyera en nuestros resultados de mayor incidencia de alergia con *E. Coli* ASP, pues la

proporción de pacientes tratados con protocolos PETHEMA de alto riesgo (se empleaba exclusivamente *E. Coli* ASP) fue inferior a la proporción de pacientes de alto riesgo tratados con SEHOP-PETHEMA 2013 (combinación o PEG-ASP exclusivamente).

En cambio, no pudimos demostrar estadísticamente que la incidencia de alergia fuera mayor en los pacientes que recibieron ambas formulaciones durante el tratamiento de primera línea, en comparación con los que recibieron PEG-ASP exclusivamente. Aunque la incidencia de alergia a la combinación en nuestra serie fue del 10 % (2 casos) frente al 0 % con PEG-ASP, no pudiendo alcanzar significación estadística posiblemente por el reducido número de pacientes en ambos subgrupos. Estos pacientes seguían el mismo protocolo de tratamiento (SEHOP-PETHEMA 2013), solo modificándose el esquema de administración de ASP (*E. Coli* ASP seguida de PEG-ASP frente a PEG- ASP exclusiva). Por ello, al comparar ambos grupos, el uso de otros fármacos concomitantes no interviene como sesgo, al emplear los mismos en ambos grupos. El grupo SEHOP-PETHEMA comprobó que con su plan terapéutico inicial del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, en el cual se combinaban *E. Coli* ASP y PEG-ASP, la incidencia de alergia era alta, lo cual se atribuyó al uso secuencial de ambas formulaciones. De hecho, se realizó una enmienda de seguridad, por la cual desde noviembre 2016 se comenzó a administrar exclusivamente PEG-ASP. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo de 126 pacientes tratados con el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 en un único centro español (Hospital Sant Joan de Déu), en el cual se objetivó una mayor incidencia acumulada de alergia en los pacientes que realizaron el esquema secuencial de administración de *E. Coli* ASP y PEG-ASP, en comparación con los que recibieron solo PEG-ASP, de forma estadísticamente significativa ($p = 0.0085$)³⁷⁶.

Referente al momento en el que acontecieron las reacciones de hipersensibilidad, nuestros resultados fueron similares a los reportados en la literatura: la mayoría de las reacciones ocurrieron tras la reexposición a ASP después de largos periodos sin administrarse, siendo en nuestra serie la reinducción la etapa en la que más alergias se objetivaron, al tratarse de la fase en la que se empleaba ASP tras más tiempo sin haberse administrado (aproximadamente 2 meses en los diversos protocolos). Se ha demostrado que las exposiciones continuas y prolongadas a ASP reducen la probabilidad de desarrollar reacciones de hipersensibilidad³⁷³.

Las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes con PEG-ASP en pacientes que han presentado alergia a *E. Coli* ASP previamente, al derivar de la misma bacteria y presentar reacciones cruzadas. Por ello, en estos pacientes se recomienda cambiar a *Erwinia* ASP, habiéndose evidenciado que la mayoría pueden completar de esta forma la terapia con ASP. En nuestra serie, el 60 % de los pacientes con alergia a *E. Coli* ASP que continuaron

con PEG-ASP (por no disponer de *Erwinia* ASP en ese momento) presentaron nuevamente alergia. En cambio, solo el 7.5% de los que continuaron con *Erwinia* ASP presentaron alergia. Esta diferencia de incidencia está acorde con los hallazgos descritos en la literatura: tras la alergia con *E. Coli* ASP si se continúa con PEG-ASP la incidencia de alergia es muy elevada, mientras que esta incidencia es menor si se continúa con *Erwinia* ASP ³⁷⁷.

Se ha demostrado la relevancia de la ASP en el tratamiento de LLA, impactando negativamente en la supervivencia el hecho de no poder completar el tratamiento con este fármaco ^{170,378}. Por este motivo, en los pacientes que presentan alergia a *E. Coli* ASP o PEG-ASP (ambos derivan de la misma bacteria) se recomienda continuar con *Erwinia* ASP. En la literatura se ha evidenciado que en caso de continuar con *Erwinia* ASP, en los pacientes con alergia a *E. Coli* ASP, el pronóstico no empeora ³⁷⁷. Para evitar una interrupción prolongada en la depleción de ASP, los pacientes con alergia a formulaciones de ASP derivadas de la bacteria *Escherichia Coli*, deberían continuar con *Erwinia* ASP lo antes posible. En nuestra serie, la mayoría de pacientes con alergia a *E. Coli* ASP continuaron con *Erwinia* ASP, en base a estos hallazgos.

Todos los pacientes recibieron las distintas formulaciones de ASP mediante vía intramuscular, por el potencial mayor riesgo de alergia cuando se administra de forma intravenosa. Pero diferentes estudios han demostrado un perfil de toxicidad similar con la administración intravenosa de PEG-ASP ¹⁷³. Por ello, podría valorarse cambiar la vía de administración en los pacientes del HCUVA, ya que los pacientes suelen tener un catéter venoso central fijo, permitiendo su administración intravenosa y así ahorrar el dolor producido por la inyección intramuscular.

En resumen, en nuestro estudio confirmamos que los pacientes que reciben *E. Coli* ASP presentan mayor incidencia de alergia clínica, de forma estadísticamente significativa, en comparación con los que reciben PEG-ASP o ambas formulaciones. Estos hallazgos están en concordancia con los hallazgos de otras grandes series de pacientes, en los que se emplea PEG-ASP y comparan la incidencia de alergia con series históricas en las que utilizaban *E. Coli* ASP ^{155,373}. Con todo, admitimos que nuestro estudio presenta algunas limitaciones como el escaso número de pacientes analizados, los diferentes protocolos seguidos, la falta de aleatorización entre las distintas modalidades de tratamiento y su naturaleza retrospectiva.

Otra limitación importante es que no se monitorizaron los niveles de ASP, no permitiendo detectar casos de inactivación silente (hipersensibilidad subclínica), caracterizado por el desarrollo de anticuerpos frente a ASP, ocasionando una reducción significativa de los niveles de actividad de ASP. Se ha asociado con mejores resultados de supervivencia cambiar la formulación de ASP cuando se demuestra inactivación silente con

otra formulación ¹⁵⁵. Además, hubo muchos pacientes que presentaron reacciones locales tras su administración, en los que se cambió la formulación por sospecha de alergia. Pero se ha demostrado que muchas reacciones locales no son alérgicas y ello se podría haber confirmado con el estudio de los niveles de ASP (en caso de alergia están significativamente disminuidos) ³⁷⁹. Por tanto, es probable que hayamos analizado reacciones locales como alergia a ASP, sin realmente serlo, pudiendo haber sobreestimado la incidencia de alergia. Ello podría haberse evitado si se hubieran monitorizando los niveles de ASP, al permitir identificar las verdaderas reacciones alérgicas. En los últimos años, en la unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA se está implementando la determinación de los niveles de ASP, aunque no de forma sistemática y protocolizada, siendo de enorme interés su determinación para detectar casos de inactivación silente y confirmar verdaderas alergias a ASP, que podrían tener implicaciones pronósticas, tratándose de un punto de mejora en la Unidad.

Por otra parte, acorde a la escala CTCAEv5.0, las alteraciones hepáticas, gastrointestinales (principalmente mucositis) y metabólicas (síndrome de lisis tumoral y alteraciones del metabolismo de la glucosa) fueron las toxicidades grado ≥ 3 más frecuentes. En el caso de las alteraciones del metabolismo glucídico, los eventos adversos más frecuentes fueron la hipoglucemia (principalmente en la fase de mantenimiento, en relación con el tratamiento con MP, bien descrito en la literatura ³⁶¹) e hiperglucemia (fundamentalmente en relación con el tratamiento con corticoides).

5.12 SECUELAS

En las últimas décadas, con los avances en el tratamiento, ha aumentado la supervivencia prolongada de los pacientes, poniéndose de manifiesto diferentes secuelas físicas, psíquicas y sociales. Es decir, se ha incrementado el riesgo de presentar problemas de salud crónicos en relación con el tratamiento recibido. Por ello, se han reducido las indicaciones de tratamientos como la radioterapia y se procura no superar las dosis totales de algunos agentes quimioterápicos (antraciclínicos, alquilantes...).

Sin embargo, a pesar de los conocidos efectos tardíos en estos pacientes, en muchos países el seguimiento a largo plazo no está bien organizado. Fue a mitad de los años 80 cuando, en Estados Unidos, se fueron implementando unidades para el seguimiento a largo plazo de los pacientes que habían sobrevivido a un cáncer en la infancia ³⁸⁰. En el HCUVA, desde el año 2013 se implementó la Unidad de largo seguimiento de supervivientes de cáncer pediátrico. El objetivo fundamental de la Unidad es que todos los pacientes supervivientes de

cáncer pediátrico tuvieran las mejores opciones diagnósticas y terapéuticas sobre los efectos tardíos, y preventivas de factores de riesgo carcinogénicos. En la mayoría de nuestros pacientes (63.4%) el seguimiento a largo plazo fue realizado en esta Unidad, generalmente tras 5 años desde el diagnóstico de la LLA. Enfatizar que se visitan también pacientes adultos, pues la mayoría de los efectos tardíos aparecen a esta edad y si no se realiza el seguimiento por un experto podrían infradiagnosticarse muchas secuelas del tratamiento de la LLA.

Empleamos la escala del estudio St. Jude Lifetime Cohort (SJLIFE), diseñada para identificar y graduar los efectos adversos a largo plazo, al ser recomendable su uso en el seguimiento a largo plazo de los supervivientes, incluyendo en edad adulta ²⁹⁹.

En nuestra cohorte de pacientes, la mayoría presentaron alguna secuela (66.7%). Las endocrinológicas fueron las más prevalentes, acorde a lo descrito en otras grandes series de pacientes ^{279,381}, con el siguiente orden según incidencia: obesidad/sobrepeso, hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. La incidencia de las secuelas fueron variables en función de la intensidad del tratamiento quimioterápico, siendo más frecuentes en pacientes que realizaron protocolos de alto riesgo y recaídos (más dosis acumuladas de quimioterapia y alo-TPH en muchos de ellos). *Muffly et al.* demostraron que los pacientes con LLA que recibieron alo-TPH presentaban más riesgo de asociar efectos tardíos relacionados con el tratamiento ³⁸¹. En nuestros pacientes, en el análisis multivariante el antecedente de alo-TPH no tuvo impacto de manera estadísticamente significativa, no pudiendo evidenciar que per se incrementara el riesgo de presentar un mayor número de secuelas. Por otro lado, el principal factor de riesgo asociado a presentar secuelas fue haber realizado radioterapia durante el tratamiento (ICT o radioterapia cráneo-espinal). Salvo en las secuelas músculo-esqueléticas, ni la edad al diagnóstico ni el sexo de los pacientes influyeron en la aparición de las mismas.

Evidenciamos una baja estatura, asociada a un déficit de hormona de crecimiento, en relación con haber realizado radioterapia. No demostrándose, en el análisis multivariante, su asociación con otros factores de riesgo. Este hallazgo concuerda con lo determinado en estudios previos, en los que el principal factor contribuyente a la aparición de talla baja en supervivientes de LLA pediátrica fue la radioterapia, siendo la administración de quimioterapia exclusiva un factor de riesgo menos influyente ³⁸². Por otro lado, el uso de corticoides prolongado puede inhibir la producción de hormona de crecimiento e influir en el metabolismo óseo, lo cual puede resultar en un retraso del crecimiento durante el tratamiento, aunque suele ir seguido de un período de “catch-up” o recuperación del crecimiento tras finalizar el tratamiento ³⁸³.

Discusión

Está bien definido que el riesgo de disfunción tiroidea, entre los supervivientes de LLA pediátrica, es mucho mayor en los pacientes tratados con radioterapia ³⁸⁴, similar a los hallazgos obtenidos en nuestra serie de pacientes, en los que la radioterapia fue el principal factor de riesgo para presentar hipotiroidismo, de forma estadísticamente significativa. En el análisis multivariante, ni la intensidad del tratamiento quimioterápico ni otras variables tuvieron significación estadística.

La prevalencia de sobrepeso (15.4%) y obesidad (18.7%) fue elevada en los supervivientes, aunque no superior a la descrita en estudios recientes a nivel nacional, en los que aproximadamente el 40% de los niños presentaban sobrepeso u obesidad según criterios de la OMS (los empleados en nuestro estudio) ³⁸⁵. Empleamos los estándares de la OMS debido a su aplicabilidad internacional y a su calidad metodológica. Aunque pueden sobreestimar la prevalencia de obesidad respecto a gráficas dirigidas exclusivamente a la población española, como la de Carrascosa, se consideran más útiles para el diagnóstico precoz de sobrepeso ³⁸⁶. Se trata de la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y la adolescencia en nuestro medio, habiendo aumentado en las últimas décadas de forma progresiva y alarmante. En Europa, la tasa de obesidad en niños y jóvenes ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Actualmente los países del sur de Europa son los que expresan mayor incidencia de sobrepeso y obesidad frente a los países nórdicos. Está bien descrita la asociación de obesidad con el uso de radioterapia craneal en el tratamiento de la LLA, al afectar a la función hipofisiaria. *Zhang et al.* realizaron un metaanálisis en el que incluyeron supervivientes de LLA pediátrica, en el cual evidenciaron que la obesidad era más prevalente en esta población, siendo independiente de las características relacionadas con el paciente y el tratamiento. Sin embargo, *Lindemulder et al.* en su estudio realizado en supervivientes de LLA que no realizaron radioterapia, no evidenciaron mayor incidencia de obesidad, argumentando en contra del metaanálisis descrito anteriormente que en el mismo se incluyeron pacientes en los que se realizó radioterapia craneal (mayor riesgo de obesidad) y que los datos con los que realizaban la comparación de incidencia no reflejaban la prevalencia tan elevada de obesidad que hay en la población actual ³⁸⁷. A pesar de su relación con la irradiación, en nuestro estudio no encontramos de forma estadísticamente significativa ningún factor de riesgo asociado a la obesidad, pudiendo influir el pequeño tamaño muestral y otros factores no estudiados que pudieran predisponer a un mayor IMC. Recalcar que el IMC es una medida validada, pero hay otros aspectos de la composición corporal como la masa muscular magra o la masa grasa que pueden contribuir a la morbilidad más allá del IMC, pudiendo ser un área importante a estudiar en futuros trabajos. Por otro lado, aunque la prevalencia fue similar a la población general, al debut de la LLA solo el 14,6% de nuestros pacientes presentaba sobrepeso u obesidad, pudiendo desempeñar un rol el tratamiento de

la misma en el incremento de la incidencia. Aunque hay que tener presente que al diagnóstico un síntoma habitual es la pérdida de peso, pudiendo actuar como sesgo en el cálculo de la incidencia de obesidad al debut.

También relacionamos la mayor intensidad en el tratamiento con una mayor incidencia de alteraciones cardiovasculares, aunque en el análisis multivariante solo el tratamiento en pacientes recaídos se relacionó de forma estadísticamente significativa (mayor dosis acumulada de quimioterapia). En la literatura está bien definido que la mayor dosis acumulada de antraciclínicos (fundamentalmente dosis ≥ 300 mg/m² de doxorubicina o daunorrubicina), una menor edad al diagnóstico y el uso de radioterapia se asocian con efectos cardiotóxicos superiores ³⁸⁸. Por otro lado, la hiperlipidemia (principal secuela cardiovascular) y la resistencia insulínica también fueron detectadas en nuestros pacientes. Ambas entidades junto con la obesidad se asocian al síndrome metabólico, el cual es más prevalente en los supervivientes de LLA: está muy relacionado con el empleo de radioterapia, pero también se ha descrito en pacientes que realizaron quimioterapia exclusivamente ³⁸⁹.

Las disfunciones gonadales-reproductivas fueron otro de los efectos tardíos hallados, asociadas a una mayor intensidad de tratamiento y al uso de radioterapia (en el análisis multivariante fue el único factor de riesgo estadísticamente significativo). Está bien estudiado que las supervivientes femeninas expuestas a tratamientos de elevada intensidad tienen mayor riesgo de presentar fallo ovárico prematuro. La radioterapia se relaciona claramente con alto riesgo de disfunción gonadal central ²⁸³.

Otras secuelas frecuentes detectadas en nuestros pacientes fueron las alteraciones oculares, principalmente la presencia de cataratas. Diversos estudios evidenciaron que el uso prolongado de corticoides y la radioterapia son factores de riesgo asociados a la aparición de cataratas ³⁹⁰. Aunque en el análisis univariante la intensidad de tratamiento recibido y el alo-TPH se asociaban con mayor riesgo de alteraciones oculares, en el multivariante la radioterapia fue el único factor relacionado ($p=0.013$).

Dentro de la categoría de alteraciones osteomusculares, las más prevalentes fueron las alteraciones dentales (microdoncia, hipoplasia del esmalte...). Los factores relacionados con este tipo de alteraciones no han sido bien descritos. *Wilberg et al.* reflejaron que los pacientes diagnosticados con menos de 5 años y que recibieron una dosis acumulativa de antraciclínicos (equivalente a doxorubicina) superior a 120 mg/m² presentaron más riesgo de asociar alteraciones dentales a largo plazo ³⁹¹. En nuestra serie, el sexo femenino y la edad entre 10-14 años se relacionaron de forma estadísticamente significativa con asociar secuelas musculoesqueléticas. Ello podría sugerir una contribución de factores hormonales y

del crecimiento en la patogenia, como sucede en los casos de osteonecrosis (las niñas entre 10-14 años tienen más riesgo de presentar dicha complicación)³⁶⁹.

Los problemas psicológicos se evidenciaron en un 8.1% de los pacientes. Diferentes partes del tratamiento se han relacionado con deterioro neurocognitivo, como la radioterapia craneal, dexametasona, altas dosis de MTX y la quimioterapia intratecal ³⁹². Por ello, es importante realizar un seguimiento neurocognitivo regular en todos los supervivientes de LLA pediátrica, para que se pueda realizar una intervención temprana en caso de precisarse.

Los pacientes supervivientes de LLA tienen mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia que la población general. Por ello, es fundamental conocer los factores del tratamiento y medioambientales que pueden predisponer al desarrollo de segundas neoplasias. En nuestra serie, 3 pacientes presentaron una segunda neoplasia maligna en el seguimiento (melanoma, carcinoma papilar de tiroides y sarcoma fibromixoide). La incidencia fue relativamente baja, en comparación a la descrita en otras series (1-10 % en función del estudio), pudiendo estar relacionado con un periodo más corto de seguimiento desde el diagnóstico de la LLA en muchos de nuestros pacientes y con el menor uso de radioterapia cráneo-espinal y de epipodofilotoxinas respecto a series de pacientes más antiguas. El riesgo de segundas neoplasias se ha relacionado con diferentes agentes empleados en el tratamiento de la LLA: radioterapia, inhibidores de la topoisomerasa II, alquilantes, tiopurinas, ASP ^{285,393-395}.

Schmiegelow et al., en una gran serie de 642 neoplasias secundarias en supervivientes de LLA, evidenciaron que las neoplasias hematológicas y de SNC fueron las más frecuentes, seguidas por carcinomas y sarcomas (en nuestro estudio, hubo un paciente con carcinoma de tiroides y otro con sarcoma fibromixoide). Solo un 1.7% de los casos se trataron de melanomas (en nuestra cohorte de supervivientes una de las neoplasias malignas secundarias fue un melanoma). De nuestros pacientes con segunda neoplasia, dos de ellos habían realizado previamente radioterapia, poniendo de manifiesto el riesgo que supone para la aparición de segundas neoplasias ²⁸⁵. El uso reducido de irradiación del SNC en primera línea de tratamiento ha disminuido la incidencia de tumores cerebrales secundarios. También es esperable que el riesgo de segundas neoplasias mieloides con reordenamiento MLL sea menor en las cohortes actuales de pacientes supervivientes de LLA, debido al escaso uso de inhibidores de la topoisomerasa II (epipodofilotoxinas) con los protocolos de tratamiento contemporáneos ²⁸⁵. Los tumores cerebrales secundarios que se desarrollan tras irradiación del SNC, suelen tener peor pronóstico, lo cual está relacionado con varios factores: presentan una biología más agresiva; suponen una mayor dificultad para realizar una resección

macroscópica completa tumoral al estar localizados en regiones previamente irradiadas; y condiciona una limitación en la dosis de una eventual radioterapia (por la irradiación previa).

En nuestra serie, en 3 pacientes acontecieron recaídas tardías entre 5-9 años desde el diagnóstico (2.4% de los pacientes con seguimiento > 5 años). Por otro lado, la mortalidad tardía (5 años tras el diagnóstico) sucedió en 2 pacientes que recayeron tardíamente y posteriormente fallecieron a causa de infecciones durante el tratamiento de la recaída (MRT). Estos hallazgos son consistentes con lo publicado, pues entre los 5-9 años desde el diagnóstico, las recaídas ocurren aproximadamente en 3% de los pacientes y la causa más frecuente de mortalidad es la reaparición de la LLA ²⁷⁹. Ningún paciente superviviente presentó una recaída ≥ 10 años desde el diagnóstico, aunque tuvimos un pequeño número de pacientes cuyo seguimiento fuera superior a 10 años. De todos modos, está bien descrito en la literatura que la tasa de recaídas de LLA a partir de los 10 años desde el diagnóstico es prácticamente inexistente ³⁹⁵.

En el estudio de efectos tardíos en los supervivientes, destacan varias limitaciones específicas: al ser retrospectivo se pudo infraestimar la incidencia de secuelas y la mediana de seguimiento fue corta, probablemente insuficiente para evaluar la totalidad de secuelas que pueden acontecer con el paso del tiempo. Aunque, de forma similar al análisis de toxicidades, fueron objetivos secundarios y, por lo tanto, los resultados deben considerarse generadores de hipótesis.

En síntesis, nuestro estudio ha demostrado una significativa incidencia de secuelas en supervivientes de LLA pediátrica, principalmente endocrinológicas, siendo la irradiación el principal factor de riesgo. Sería de enorme utilidad que existieran guías en nuestro país que indicaran pautas específicas de seguimiento en los supervivientes de cáncer infantil y que todas las regiones dispusieran de Unidades para el seguimiento a largo plazo de estos pacientes (incluyendo en edad adulta), como hay en la Región de Murcia.

5.13 LIMITACIONES GENERALES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones del estudio derivan de su carácter retrospectivo, abarcando un periodo de tiempo prolongado, en el cual se han ido modificando los protocolos de tratamiento con criterios de inclusión distintos, y del pequeño número de pacientes en comparación con los estudios realizados por los grandes grupos cooperativos. Si el tamaño muestral hubiera sido superior, algunos resultados no estadísticamente significativos podrían haber adquirido validez estadística. Al ser un estudio retrospectivo en el que se realizan comparaciones con cohortes históricas, puede haber sesgos intrínsecos de las mismas.

Además, las técnicas diagnósticas (pruebas moleculares para determinar biología de la LLA y CF para estudio de ERM) se han ido desarrollando, siendo más sensibles, específicas y de mayor calidad con el paso del tiempo. De hecho, no se logró conocer las características biológicas de aproximadamente 1/3 de las LLA-B y en algunos pacientes no se realizó la determinación de la ERM en determinados momentos de interés pronóstico, al no estar estandarizado su empleo en los primeros años de funcionamiento de la Unidad. Además, en los últimos años los conocimientos biológicos de la enfermedad son mayores, habiendo adquirido relevancia determinadas alteraciones cromosómicas que eran desconocidas en los primeros años de funcionamiento de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA.

La principal fortaleza del estudio radica en que nos permite revisar todos los pacientes tratados de LLA por un equipo homogéneo de profesionales en la Región de Murcia, en los diferentes rangos de edad pediátrica, desde la creación de la Unidad de Oncohematología Pediátrica del HCUVA en 1998, permitiéndonos comparar la mayoría de los resultados con los publicados en la literatura. Al obtener tasas de supervivencia equiparables a las reportadas en las grandes series de pacientes, se pone en evidencia la importancia de tratar estos pacientes en centros pediátricos de referencia, siguiendo protocolos de tratamiento específicos y similares a los empleados por los grandes grupos cooperativos. Además, al tratarse de un estudio unicéntrico facilita que se puedan identificar posibles mejoras en el área asistencial, y de gestión de calidad dentro del mismo centro. Por otro lado, se pudo registrar la mayor parte de información relevante de los pacientes, a pesar del largo periodo de estudio y de que las fuentes de información en los primeros pacientes diagnosticados fueron historias clínicas en papel, lo cual podría haber contribuido a la pérdida significativa de datos. De tal manera que, tras un ingente trabajo documental, se pudo incluir en la investigación a todos los pacientes pediátricos diagnosticados de LLA en la Región de Murcia durante el periodo del estudio.

Además, incluir pacientes diagnosticados en un periodo tan largo de tiempo (>20 años) nos permite tener una visión histórica de la enfermedad, comprobando los cambios que han habido en el tratamiento de la LLA en las últimas décadas (como la eliminación de radioterapia cráneo-espinal en primera línea de tratamiento y de auto-TPH, o la introducción de nuevas terapias) y apreciar las mejoras en las pruebas diagnósticas para conseguir un mejor conocimiento biológico de la enfermedad y una mejor estratificación del riesgo de los pacientes.

5.14 PERSPECTIVAS FUTURAS

- Valorar reducir la intensidad de la quimioterapia con la utilización de nuevas terapias dirigidas o inmunoterapia sin comprometer los resultados de supervivencia del tratamiento, lo cual podría conducir a una disminución de las toxicidades agudas, MRT y secuelas. También de especial interés, limitar aún más el uso de la radioterapia, claramente relacionada con la aparición de efectos secundarios tardíos.
- Implementar técnicas diagnósticas de mayor sensibilidad en la detección de la ERM para categorizar el riesgo de recaída mejor en los pacientes y así seleccionar de manera más óptima los tratamientos a emplear.
- Caracterizar el valor pronóstico de nuevos conocimientos biológicos de la enfermedad que nos permitan redefinir y mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes, tanto en el diagnóstico inicial como en la recaída, ajustando e individualizando el tratamiento, pudiendo además servir estas características biológicas como diana de terapias dirigidas. De hecho, en el ensayo clínico europeo “ALLTogether”, en el que previsiblemente se incorporarán los pacientes pediátricos con LLA tratados en España, combinan diferentes alteraciones biológicas de la LLA con la determinación de la ERM, para detectar con mayor precisión los pacientes con menor o mayor riesgo de recaída y adecuar el tratamiento a dicho riesgo.
- Realizar guías en el ámbito nacional que aconsejen pautas específicas para el seguimiento a largo plazo de los supervivientes de cáncer infantil, las cuales podrían servir para identificar mejor las secuelas en estos pacientes, y crear Unidades específicas de seguimiento para los mismos (incluyendo en época adulta).
- Este estudio puede ser el origen de futuras investigaciones:
 - Estudios en grandes series de pacientes que permitan clarificar mejor el papel pronóstico del recuento plaquetario y de la cifra de Hb al diagnóstico, fundamentalmente en LLA-T.
 - Estudios que identifiquen la relación entre el perfil biológico de LLA-B y el recuento plaquetario al diagnóstico de la enfermedad.
 - Estudios prospectivos en los que se analicen potenciales factores de riesgo infecciosos.

Discusión

- Estudios multicéntricos con un periodo de seguimiento más prolongado, para identificar con mayor exactitud los efectos tardíos que pueden presentar estos pacientes en la vida adulta.
- Estudios en otros centros que permitan revisar sus propios resultados en búsqueda de mejorar la asistencia a sus pacientes.

6. CONCLUSIONES

Conclusiones

Conclusiones

1) Identificamos los siguientes factores relacionados con el pronóstico de la LLA pediátrica:

- Un recuento leucocitario al diagnóstico $\geq 50 \times 10^9/L$, acorde a la clasificación del grupo NCI, se asoció con una menor SLE.
- En los pacientes con LLA-T, la SLE fue menor si asociaban al diagnóstico anemia moderada-grave (Hb < 10 g/dl) o un recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$, siendo la cifra plaquetaria un factor pronóstico de mayor impacto.
- Los pacientes cuya LLA-B asociaba la t (4;11) presentaron peor supervivencia.
- Los pacientes incluidos en protocolos alto riesgo obtuvieron peor supervivencia.
- Confirmamos que la respuesta al tratamiento es un factor pronóstico fundamental:
 - La SLE fue inferior en los pacientes con mala respuesta en SP tras una semana de tratamiento con corticoides y en MO tras 2 semanas de terapia de inducción (tanto mediante estudio citomorfológico como con ERM por CF).
 - El estudio en MO de la ERM al final de la inducción y tras una primera parte del tratamiento de consolidación fueron los factores pronósticos más relevantes, impactando tanto en la SG como en la SLE.
- En los pacientes sometidos a alo-TPH, la detección de ERM por CF previa al TPH fue el principal factor pronóstico. La indicación del mismo por recaída de la enfermedad también se relacionó con menor SG.
- Las recaídas en MO tuvieron menor SLE que las extramedulares.

2) La supervivencia de los niños con LLA tratados en el HUCVA fue equiparable a la referida en las grandes series internacionales y otros centros españoles que usaron protocolos similares, demostrando la gran efectividad del tratamiento utilizado tanto en primera línea como en recaída.

Conclusiones

3) Los pacientes con LLA-T fueron principalmente varones y asociaron al diagnóstico: un mayor recuento leucocitario; cifra de hemoglobina más alta; mayor presencia de hepatoesplenomegalia, adenopatías y masa mediastínica; y criterios NCI de alto riesgo. Además, en la LLA-T se evidenció una cinética de eliminación de la ERM más lenta que la LLA-B durante la fase de inducción.

4) Los pacientes con LLA-B hiperdiploide presentaron un recuento plaquetario inferior al diagnóstico.

5) La MRT en primera línea de tratamiento fue similar a la reportada en los estudios de los grandes grupos cooperativos, reflejando una terapia de soporte adecuada, aunque la MRT en pacientes recaídos fue peor en nuestra serie respecto a la descrita en la literatura.

6) Las infecciones fueron la principal toxicidad asociada al tratamiento. Las bacterias Gram negativas causaron la mayoría de infecciones, salvo en bacteriemias (mayor incidencia de Gram positivas), y fueron la principal etiología de mortalidad relacionada con infecciones.

7) La alergia con *E. Coli* ASP fue mayor que con PEG-ASP.

8) Las secuelas endocrinológicas fueron las más frecuentes a largo plazo.

9) El antecedente de radioterapia fue el principal factor de riesgo relacionado con la aparición de secuelas, seguido por la intensidad del tratamiento quimioterápico (más riesgo con protocolos de alto riesgo y en recaídos). En el caso de las secuelas musculo-esqueléticas, asociaron mayor riesgo los pacientes entre 10-14 años y de sexo femenino.

7. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

Bibliografía

1. Hunger, S. P. & Mullighan, C. G. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1541–1552 (2015).
2. Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B. & Jemal, A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin.* **64**, 83–103 (2014).
3. Mohseni, M., Uludag, H. & Brandwein, J. M. Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications. *Am. J. Blood Res.* **8**, 29–56 (2018).
4. Bhojwani, D., Yang, J. J. & Pui, C. H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Clin. North Am.* **62**, 47–60 (2015).
5. Atienza, A. L. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integr.* **20**, 380–389 (2016).
6. Raetz, E. A. & Teachey, D. T. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematol. Am Soc Hematol Educ Progr.* **1**, 580–588 (2016).
7. Stiller, C. A. & Parkin, D. M. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Br. Med. Bull.* **52**, 682–703 (1996).
8. Bourdeaut, F. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): An epidemiological study: Commentary. *Arch. Pediatr.* **12**, 465–467 (2005).
9. Shah, A. & Coleman, M. P. Increasing incidence of childhood leukaemia: A controversy re-examined. *Br. J. Cancer* **97**, 1009–1012 (2007).
10. Moorman, A. V. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* **101**, 407–416 (2016).
11. Inaba, H., Greaves, M. & Mullighan, C. G. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **381**, 1943–1955 (2013).
12. Martín-Lorenzo, A. *et al.* Loss of Pax5 exploits sca1-BCR-ABLp190 susceptibility to confer the metabolic shift essential for pB-ALL. *Cancer Res.* **78**, 2669–2679 (2018).
13. Mori, H. *et al.* Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 8242–8247 (2002).
14. Greaves, M. Darwin and evolutionary tales in leukemia. *Hematology* **2009**, 3–12 (2009).
15. Cavé, H. *et al.* Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. *Eur. J. Med. Genet.* **59**, 173–178 (2016).
16. Stiller, C. A., Chessells, J. M. & Fitchett, M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: A population-based UKCCSG study. *Br. J. Cancer* **70**, 969–972 (1994).
17. Schoenaker, M. H. D., Suarez, F., Szczepanski, T., Mahlaoui, N. & Loeffen, J. L. Treatment of acute leukemia in children with ataxia telangiectasia (A-T). *Eur. J. Med. Genet.* **59**, 641–646 (2016).
18. Alter, B. P. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* **97**, 425–440 (2003).
19. Mezei, G., Sudan, M., Izraeli, S. & Kheifets, L. Epidemiology of childhood leukemia in the presence and absence of Down syndrome. *Cancer Epidemiol.* **38**, 479–489 (2014).
20. Meyr, F. *et al.* Outcomes of treatment for relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome. *Br. J. Haematol.* **162**, 98–106 (2013).
21. Comeaux, E. Q. & Mullighan, C. G. TP53 mutations in hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **7**, 1–16 (2017).
22. Xu, H. *et al.* ARID5B genetic polymorphisms contribute to racial disparities in the incidence and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **30**, 751–757 (2012).
23. Brisson, G. D., Alves, L. R. & Pombo-De-Oliveira, M. S. Genetic susceptibility in childhood acute

Bibliografía

- leukaemias: A systematic review. *Ecancermedicalscience* **9**, (2015).
24. Treviño, L. R. *et al.* Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* **41**, 1001–1005 (2009).
 25. Sherborne, A. L. *et al.* Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Nat. Genet.* **42**, 492–494 (2010).
 26. Junk, S. V., Klein, N., Schreek, S., Zimmermann, M., Möricke, A., Bleckmann, K., Alten, J., Dagdan, E., Cario, G., Kratz, C. P., Schrappe, M., & Stanulla, M. TP53, ETV6 and RUNX1 germline variants in a case series of patients developing secondary neoplasms after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* **104**, 402–405 (2019).
 27. Greaves, M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* **18**, 471–484 (2018).
 28. Kroll, M. E., Swanson, J., Vincent, T. J. & Draper, G. J. Childhood cancer and magnetic fields from high-voltage power lines in England and Wales: A case-control study. *Br. J. Cancer* **103**, 1122–1127 (2010).
 29. Boothe VL, Boehmer TK, Wendel AM, Y. F. Residential Traffic Exposure and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med.* **46**, 413–422 (2014).
 30. Bithell, J. F. *et al.* Leukaemia in young children in the vicinity of British nuclear power plants: A case-control study. *Br. J. Cancer* **109**, 2880–2885 (2013).
 31. Bunch, K. J., Keegan, T. J., Swanson, J., Vincent, T. J. & Murphy, M. F. G. Residential distance at birth from overhead high-voltage powerlines: Childhood cancer risk in Britain 1962-2008. *Br. J. Cancer* **110**, 1402–1408 (2014).
 32. Ross, J. A. *et al.* Evaluating the relationships among maternal reproductive history, birth characteristics, and infant leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *Ann. Epidemiol.* **7**, 172–179 (1997).
 33. Petridou, E. T. *et al.* Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. *Eur. J. Epidemiol.* **33**, 965–976 (2018).
 34. Karalexi, M. A. *et al.* Maternal fetal loss history and increased acute leukemia subtype risk in subsequent offspring: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* **28**, 599–624 (2017).
 35. Hijya, N., Ness, K. K., Ribeiro, R. C. & Hudson, M. M. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: Current findings and issues. *Cancer* **115**, 23–35 (2009).
 36. Perrillat, F. *et al.* Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: A multicentre French case-control study. *Br. J. Cancer* **86**, 1064–1069 (2002).
 37. Ma, X., Urayama, K., Chang, J., Wiemels, J. L. & Buffler, P. A. Infection and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cells, Mol. Dis.* **42**, 117–120 (2009).
 38. Gilham, C. *et al.* Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: Findings from UK case-control study. *Br. Med. J.* **330**, 1294–1297 (2005).
 39. Bennett, J. M. *et al.* The Morphological Classification of Acute Lymphoblastic Leukaemia: Concordance among Observers and Clinical Correlations. *Br. J. Haematol.* **47**, 553–561 (1981).
 40. Pui, C. H. & Jeha, S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Rev. Drug Discov.* **6**, 149–165 (2007).
 41. Bene, M. C., Castoldi, G., Knapp, W., Ludwig, W. D., Matutes, E., Orfao, A., Veer van't, M. B. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* **9**, 1783–1786 (1995).
 42. Ratei, R. *et al.* Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: Results of the ALL-BFM 2000 trial. *Klin. Padiatr.* **225**, 34–39 (2013).

Bibliografía

43. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., ... & Vardiman, J. W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* **127**, 2391–2405 (2016).
44. Iacobucci, I. & Mullighan, C. G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **35**, 975–983 (2017).
45. Bernal, M. G. & Serra, I. B. Leucemia en la infancia: Signos de alerta. *An. Pediatr. Contin.* **10**, 1–7 (2012).
46. Pui, C. H., Mullighan, C. G., Evans, W. E. & Relling, M. V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Where are we going and how do we get there? *Blood* **120**, 1165–1174 (2012).
47. Millot, F. *et al.* Cutaneous involvement in children with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics* **100**, 60–64 (1997).
48. Goldberg, J. M. *et al.* Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium experience. *J. Clin. Oncol.* **21**, 3616–3622 (2003).
49. Badell Serra, I., Díaz de Heredia Rubio, C., Dapena Díaz, J., Lassaletta Atienza, A. & Rives Sola, S. Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013. Versión 2.0. *Soc. Española Hematol. y Oncol. Pediátrica* (2014).
50. Thastrup, M. *et al.* Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Leukemia* **34**, 336–346 (2020).
51. Short, N. J. & Jabbour, E. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: How to Recognize and Treat It. *Curr. Oncol. Rep.* **19**, (2017).
52. Rubnitz, J. E. *et al.* Acute mixed lineage leukemia in children: The experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood* **113**, 5083–5089 (2009).
53. Rachieru-Sourisseau, P. *et al.* DNA Index in childhood acute lymphoblastic leukaemia: A karyotypic method to validate the flow cytometric measurement. *Int. J. Lab. Hematol.* **32**, 288–298 (2010).
54. Van Dongen, J. J. M., Van Der Velden, V. H. J., Brüggemann, M. & Orfao, A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* **125**, 3996–4009 (2015).
55. González, M. *et al.* Utilidad en la práctica clínica de la detección de la enfermedad mínima residual. **96**, 3–7 (2011).
56. Gaipa, G. *et al.* Time point-dependent concordance of flow cytometry and real-time quantitative polymerase chain reaction for minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* **97**, 1586–1593 (2012).
57. van der Velden, V. H. J. *et al.* Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: Guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia* **21**, 604–611 (2007).
58. Calabria, I. *et al.* El nuevo reto en oncología: la secuenciación NGS y su aplicación a la medicina de precisión. *An. Pediatría* **85**, 273.e1-273.e7 (2016).
59. Mullighan, C. G. *et al.* Genomic Analysis of the Clonal Origins of Relapsed. *NIH Public Access* **322**, 1377–1380 (2009).
60. Ma, X. *et al.* Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Commun.* **6**, 1–12 (2015).
61. Brüggemann, M. *et al.* Standardized next-generation sequencing of immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations for MRD marker identification in acute lymphoblastic leukaemia; a EuroClonality-NGS validation study. *Leukemia* **33**, 2241–2253 (2019).

Bibliografía

62. Knecht, H. *et al.* Quality control and quantification in IG/TR next-generation sequencing marker identification: protocols and bioinformatic functionalities by EuroClonality-NGS. *Leukemia* **33**, 2254–2265 (2019).
63. Eckert, C. *et al.* Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia-Long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur. J. Cancer* **49**, 1346–1355 (2013).
64. Brüggemann, M. *et al.* Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **107**, 1116–1123 (2006).
65. Gökbuget, N. *et al.* Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* **120**, 1868–1876 (2012).
66. Ribera, J. M. *et al.* Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: Final results of the PETHEMA . *J. Clin. Oncol.* **32**, 1595–1604 (2014).
67. Chen, X. & Wood, B. L. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. Re: Treatment and prognosis? *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **30**, 237–248 (2017).
68. Brüggemann, M. & Kotrova, M. Minimal residual disease in adult ALL: Technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv.* **1**, 2456–2466 (2017).
69. O'Connor, D. *et al.* Genotype-Specific minimal residual disease interpretation improves stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **36**, 34–43 (2018).
70. Tasian, S. K., Loh, M. L. & Hunger, S. P. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. *Cancer* **121**, 3577–3590 (2015).
71. Anderson, K. *et al.* Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature* **469**, 356–361 (2011).
72. Moorman, A. V. *et al.* A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia (*Blood* (2010), 115, 2, (206-214)). *Blood* **116**, 1017 (2010).
73. Dastugue, N. *et al.* Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results. *Blood* **121**, 2415–2423 (2013).
74. Vora, A. *et al.* Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **14**, 199–209 (2013).
75. Paulsson, K. *et al.* Genetic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 21719–21724 (2010).
76. Holmfeldt, L. *et al.* The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* **45**, 242–252 (2013).
77. Nachman, J. B. *et al.* Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **110**, 1112–1115 (2007).
78. Forestier, E. *et al.* Cytogenetic patterns in ETV6/RUNX1-positive pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: A Nordic series of 245 cases and review of the literature. *Genes Chromosom. Cancer* **46**, 440–450 (2007).
79. Enshaei, A. *et al.* Long-term follow-up of ETV6-RUNX1 ALL reveals that NCI risk, rather than secondary genetic abnormalities, is the key risk factor. *Leukemia* **27**, 2256–2259 (2013).
80. Andersen, M. K. *et al.* Paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with t(1;19)(q23;p13): Clinical and cytogenetic characteristics of 47 cases from the Nordic countries treated according to NOPHO protocols. *Br. J. Haematol.* **155**, 235–243 (2011).
81. Mullighan, C. G. *et al.* Molecular genetics of BCP-ALL. *J. Clin. Invest.* **122**, 3407–3415 (2012).

Bibliografía

82. Muntean, A. G. & Hess, J. L. The Pathogenesis of Mixed-Lineage Leukemia. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* **7**, 283–301 (2012).
83. Gale, K. B. *et al.* Backtracking leukemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 13950–13954 (1997).
84. Dreyer, Z. E. *et al.* Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr. Blood Cancer* **62**, 419–26 (2015).
85. Schultz, K. R. *et al.* Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's oncology group study AALL0031. *Leukemia* **28**, 1467–1471 (2014).
86. Biondi, A. *et al.* Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): A randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol.* **13**, 936–945 (2012).
87. Chang, B. H. *et al.* Imatinib resistant BCR-ABL1 mutations at relapse in children with Ph +ALL: A Children's Oncology Group (COG) study. *Br. J. Haematol.* **157**, 507–510 (2012).
88. Van Der Veer, A. *et al.* IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood* **123**, 1691–1698 (2014).
89. Olsson, L. & Johansson, B. Ikaros and leukaemia. *Br. J. Haematol.* **169**, 479–491 (2015).
90. Harrison, C. J. *et al.* An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): Cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia* **28**, 1015–1021 (2014).
91. Attarbaschi, A. *et al.* Minimal residual disease values discriminate between low and high relapse risk in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia and an intrachromosomal amplification of chromosome 21: The Austrian and German Acute Lymphoblastic Leukemia Berl. *J. Clin. Oncol.* **26**, 3046–3050 (2008).
92. Russell, L. J. *et al.* 1453-1462 IGH@ translocations are prevalent in teenagers and young adults with acute lymphoblastic leukemia and are associated with a poor outcome. *J. Clin. Oncol.* **32**, 1453–1462 (2014).
93. Schmah, J. *et al.* Molecular characterization of acute lymphoblastic leukemia with high CRLF2 gene expression in childhood. *Pediatr. Blood Cancer* **64**, 1–8 (2017).
94. Ofran, Y. & Izraeli, S. BCR-ABL (Ph)-like acute leukemia—Pathogenesis, diagnosis and therapeutic options. *Blood Rev.* **31**, 11–16 (2017).
95. Boer, J. M. & den Boer, M. L. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: From bench to bedside. *Eur. J. Cancer* **82**, 203–218 (2017).
96. Roberts, K. G. *et al.* Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J. Clin. Oncol.* **32**, 3012–3020 (2014).
97. Tasian, S. K., Loh, M. L. & Hunger, S. P. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **130**, 2064–2072 (2017).
98. Zaliova, M. *et al.* ETV6/RUNX1-like acute lymphoblastic leukemia: A novel B-cell precursor leukemia subtype associated with the CD27/CD44 immunophenotype. *Genes Chromosom. Cancer* **56**, 608–616 (2017).
99. Lilljebjörn, H. *et al.* Identification of ETV6-RUNX1-like and DUX4-rearranged subtypes in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Commun.* **7**, (2016).
100. Stanulla, M. *et al.* IKZF1 plus De fine s a New Minimal Residual Disease – Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. **36**, (2019).
101. Beldjord, K. *et al.* Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **123**, 3739–3749 (2014).

Bibliografía

102. Carrasco Salas, P. *et al.* The role of CDKN2A/B deletions in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Hematol. Oncol.* **33**, 415–422 (2016).
103. Smeenk, L. *et al.* Molecular role of the PAX 5- ETV 6 oncoprotein in promoting B-cell acute lymphoblastic leukemia. *EMBO J.* **36**, 718–735 (2017).
104. Bastian, L. *et al.* PAX5 biallelic genomic alterations define a novel subgroup of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **33**, 1895–1909 (2019).
105. Schwab, C. *et al.* Intragenic amplification of PAX5: A novel subgroup in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia? *Blood Adv.* **1**, 1473–1477 (2017).
106. Patrick, K. & Vora, A. Update on biology and treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Curr. Opin. Pediatr.* **27**, 44–49 (2015).
107. De Keersmaecker, K. & Ferrando, A. A. TLX1-induced T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Cancer Res.* **17**, 6381–6386 (2011).
108. Van Vlierberghe, P. *et al.* PHF6 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* **42**, 338–342 (2010).
109. Ferrando, A. A. The role of NOTCH1 signaling in T-ALL. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 353–361 (2009).
110. Paganin, M. & Ferrando, A. Molecular pathogenesis and targeted therapies for NOTCH1-induced T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.* **25**, 83–90 (2011).
111. Coustan-Smith, E. *et al.* Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* **10**, 147–156 (2009).
112. Patrick, K. *et al.* Outcome for children and young people with Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. *Br. J. Haematol.* **166**, 421–424 (2014).
113. Zhang, J. *et al.* The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* **481**, 157–163 (2012).
114. Vlierberghe, P. Van, Ferrando, A., Vlierberghe, P. Van & Ferrando, A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia Find the latest version : Review series The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Invest.* **122**, 3398–3406 (2012).
115. Treanor, L. M. *et al.* Interleukin-7 receptor mutants initiate early t cell precursor leukemia in murine thymocyte progenitors with multipotent potential. *J. Exp. Med.* **211**, 701–713 (2014).
116. Jan, M. & Majeti, R. Clonal evolution of acute leukemia genomes. *Oncogene* **32**, 135–140 (2013).
117. Yang, J. J. *et al.* Genome-wide interrogation of germline genetic variation associated with treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **301**, 393–403 (2009).
118. Teachey, D. T. & Hunger, S. P. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* **162**, 606–620 (2013).
119. Tzoneva, G. *et al.* Activating mutations in the NT5C2 nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL. *Nat. Med.* **19**, 368–371 (2013).
120. Irving, J. *et al.* Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood* **124**, 3420–3430 (2014).
121. Hof, J. *et al.* Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3185–3193 (2011).
122. Vora, A. *et al.* Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk

Bibliografía

- acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **15**, 809–818 (2014).
123. Möricke, A. *et al.* Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: Data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin. Padiatr.* **217**, 310–320 (2005).
 124. Forestier, E. & Schmiegelow, K. The incidence peaks of the childhood acute leukemias reflect specific cytogenetic aberrations. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **28**, 486–495 (2006).
 125. Pieters, R. *et al.* A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* **370**, 240–250 (2007).
 126. Borowitz, M. J. *et al.* Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: A Children's Oncology Group study. *Blood* **111**, 5477–5485 (2008).
 127. Grace, R. F. *et al.* The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br. J. Haematol.* **152**, 452–459 (2011).
 128. Liu, C. *et al.* Clinical and genetic risk factors for acute pancreatitis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **34**, 2133–2140 (2016).
 129. Rytting, M. E., Jabbour, E. J., O'Brien, S. M. & Kantarjian, H. M. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Cancer* **123**, 2398–2403 (2017).
 130. Vaitkevičienė, G. *et al.* High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: Biological background and prognostic impact. Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies. *Eur. J. Haematol.* **86**, 38–46 (2011).
 131. Hunger, S. P. *et al.* Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* **30**, 1663–1669 (2012).
 132. Conter, V. *et al.* Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children treated in AIEOP centres with AIEOP-BFM protocols: A retrospective analysis. *Lancet Haematol.* **3**, e80–e86 (2016).
 133. McNeer, J. L. *et al.* Hematopoietic stem-cell transplantation does not improve the poor outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: A report from children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* **37**, 780–789 (2019).
 134. Schultz, K. R. *et al.* Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome - Positive acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* **27**, 5175–5181 (2009).
 135. Biondi, A. *et al.* Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. *Lancet Haematol.* **5**, e641–e652 (2018).
 136. Heerema, N. A. *et al.* Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk children's oncology group studies: A report from the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* **31**, 3397–3402 (2013).
 137. Moorman, A. V. *et al.* Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: A comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. *J. Clin. Oncol.* **31**, 3389–3396 (2013).
 138. Clappier, E. *et al.* IKZF1 deletion is an independent prognostic marker in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, and distinguishes patients benefiting from pulses during maintenance therapy: Results of the EORTC Children's Leukemia Group study 58951. *Leukemia* **29**, 2154–2161 (2015).

Bibliografía

139. Schrappe, M. *et al.* Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1371–1381 (2012).
140. Panzer-Grumayer ER, Schneider M, Panzer S, *et al.* Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **95**, 790–794 (2000).
141. Borowitz, M. J. *et al.* Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: A report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* **126**, 964–971 (2015).
142. Möricke, A. *et al.* Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* **127**, 2101–2112 (2016).
143. Hough, R. *et al.* Efficacy and toxicity of a paediatric protocol in teenagers and young adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: Results from UKALL 2003. *Br. J. Haematol.* **172**, 439–451 (2016).
144. Pulte, D., Gondos, A. & Brenner, H. Trends in 5- and 10-year survival after diagnosis with childhood hematologic malignancies in the United States, 1990-2004. *J. Natl. Cancer Inst.* **100**, 1301–1309 (2008).
145. Toft, N. *et al.* Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **32**, 606–615 (2018).
146. Vrooman, L. M. *et al.* Refining risk classification in childhood b acute lymphoblastic leukemia: Results of DFCI ALL consortium protocol 05-001. *Blood Adv.* **2**, 1449–1458 (2018).
147. Pui, C. H. *et al.* Long-term results of st jude total therapy studies 11, 12, 13a, 13b, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **24**, 371–382 (2010).
148. Möricke, A. *et al.* Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* **24**, 265–284 (2010).
149. Gaynon, P. S. *et al.* Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: A children's oncology group report. *Leukemia* **24**, 285–297 (2010).
150. Tsurusawa, M. *et al.* Long-term results of the Japanese childhood cancer and leukemia study group studies 811, 841, 874 and 911 on childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **24**, 335–344 (2010).
151. Abdelmabood, S., Fouda, A. E., Boujettif, F. & Mansour, A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J. Pediatr. (Rio. J.)*. (2018).
152. Douamba, S. *et al.* Acute lymphoblastic leukemia among children in Ouagadougou (Burkina Faso): The results of treatment according to the protocol of the Franco-African pediatric oncology group 2005. *Pan Afr. Med. J.* **29**, 1–5 (2018).
153. Jaime-Pérez, J. C. *et al.* Real-world outcomes of treatment for acute lymphoblastic leukemia during adolescence in a financially restricted environment: Results at a single center in Latin America. *Pediatr. Blood Cancer* **64**, 1–8 (2017).
154. Pui, C. H. *et al.* Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N. Engl. J. Med.* **360**, 2730–2741 (2009).
155. Vrooman, L. M. *et al.* Postinduction dexamethasone and individualized dosing of escherichia coli l-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: Results from a randomized study - Dana-Farber Cancer Institute ALL. *J. Clin. Oncol.* **31**, 1202–1210 (2013).
156. Conter, V. *et al.* Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study. *Blood* **115**, 3206–3214 (2010).

Bibliografía

157. Mitchell, C., Richards, S., Harrison, C. J. & Eden, T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001. *Leukemia* **24**, 406–418 (2010).
158. Schmiegelow, K. *et al.* Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **24**, 345–354 (2010).
159. Farber, S., Diamond, L. K., Mercer, R. D., Sylvester Jr, R. F. & Wolff, J. A. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N. Engl. J. Med.* **238**, 787–793 (1948).
160. Pinkel, D. *et al.* Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. *Cancer* **27**, 247–256 (1971).
161. Pui, C. H. *et al.* Failure of Late Intensification Therapy to Improve a Poor Result in Childhood Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Res.* **44**, 3593–3598 (1984).
162. Pui, C. *et al.* Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children’s Research Hospital. **104**, 2690–2696 (2004).
163. Silverman, L. B. *et al.* Long-term results of dana-farber cancer institute all consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* **24**, 320–334 (2010).
164. Tubergen, B. D. G. *et al.* With Acute Lymphoblastic Leukemia and Intermediate. **1**, 527–537 (1993).
165. Escherich G, Zimmermann M, Janka-Schaub G, *et al.* Doxorubicin or Daunorubicin Given Upfront in a Therapeutic Window are Equally Effective in Children With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. A Randomized Comparison in Trial CoALL 07-03. *Pediatr. Blood Cancer* **60**, 254–257 (2013).
166. Bostrom, B. C. *et al.* Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children’s Cancer Group. *Blood* **101**, 3809–3817 (2003).
167. Mitchell, C. D. *et al.* Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: Results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br. J. Haematol.* **129**, 734–745 (2005).
168. Larsen, E. C. *et al.* Dexamethasone and high-dose methotrexate improve outcome for children and young adults with high-risk B-acute lymphoblastic leukemia: A report from children’s oncology group study AALL0232. *J. Clin. Oncol.* **34**, 2380–2388 (2016).
169. Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, *et al.* Four-Agent Induction and Intensive Asparaginase Therapy for Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **315**, 657–663 (1986).
170. Silverman, L. B. *et al.* Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* **97**, 1211–1218 (2001).
171. Silverman, L. B. *et al.* Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **115**, 1351–1353 (2010).
172. Avramis, V. I. *et al.* A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A Children’s Cancer Group study. *Blood* **99**, 1986–1994 (2002).
173. Place, A. E. *et al.* Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): A randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **16**, 1677–1690 (2015).
174. Salzer, W. L. *et al.* Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: A report from the Children’s Oncology Group. *Blood* **122**, 507–514 (2013).

Bibliografía

175. Pieters, R. *et al.* L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* **117**, 238–249 (2011).
176. Matloub, Y. *et al.* Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children ' s Oncology Group. *Blood* **118**, 243–252 (2016).
177. Mo, A. *et al.* Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival : treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* **111**, 4477–4490 (2016).
178. Seibel, N. L. *et al.* Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children ' s Oncology Group Early postinduction intensification therapy improves survival for childr. *Blood* **111**, 2548–2555 (2014).
179. Pieters, R. *et al.* Successful Therapy Reduction and Intensi fi cation for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring : Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* **34**, 2591–2601 (2016).
180. Hann, I. *et al.* Benefit of intensified treatment for all children with acute lymphoblastic leukaemia : results from MRC UKALL XI and MRC ALL97 randomised trials. *Leukemia* **44**, 356–363 (2000).
181. Ortega, J. J. *et al.* Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia. Final results of the prospective randomized PETHEMA ALL-89 TRIAL. *Haematologica* **86**, 586–595 (2001).
182. Nachman, James B., et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N. Engl. J. Med.* **338**, 1663–1671 (1998).
183. Arico, M. *et al.* Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. *Blood* **100**, 420–426 (2002).
184. Chauvenet, A. R. *et al.* Antimetabolite therapy for lesser-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood : a report from Children ' s Oncology Group Study P9201. *Blood* **110**, 1105–1112 (2016).
185. Bowman, W. P. *et al.* Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *N. Engl. J. Med.* **360**, 2730–41 (2009).
186. Pession, A., Valsecchi, M. G., Masera, G., Kamps, W. A. & Magyarosy, E. Long-Term Results of a Randomized Trial on Extended Use of High Dose L -Asparaginase for Standard Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* **23**, 7161–7167 (2020).
187. Fond, A. M. *et al.* Treatment of acute lymphoblastic leukaemia : effect of variation in length of treatment on duration of remission Report to the Medical Research Council by the Working Party on Leukaemia in Childhood. *Br. Med. J.* **2**, 495–497 (1977).
188. Database, A. H. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **347**, 1783–1788 (1996).
189. Bhatia, S. *et al.* Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in hispanic and non-hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* **30**, 2094–2101 (2012).
190. Bhatia, S. *et al.* 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. *Blood* **124**, 2345–2353 (2014).
191. Schmiegelow, K. *et al.* Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **19**, 102–109 (1997).
192. Landier, W. *et al.* Mercaptopurine ingestion habits, red cell thioguanine nucleotide levels, and

Bibliografía

- relapse risk in children with acute Lymphoblastic Leukemia: A report from the children's Oncology group study AALL03N1. *J. Clin. Oncol.* **35**, 1730–1736 (2017).
193. Relling, M. V *et al.* Mercaptopurine Therapy Intolerance and Heterozygosity. *J Natl Cancer Inst.* **91**, 2001–2008 (1999).
 194. Yang, J. J. *et al.* Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **33**, 1235–1242 (2015).
 195. Escherich, G., Richards, S., Stork, L. C. & Vora, A. J. Meta-analysis of randomised trials comparing thiopurines in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* **25**, 953–959 (2011).
 196. Vora, A. *et al.* Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet* **368**, 1339–1348 (2006).
 197. Stork, L. C. *et al.* Oral 6-mercaptopurine versus oral 6-thioguanine and veno-occlusive disease in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Report of the Children's Oncology Group CCG-1952 clinical trial. *Blood* **115**, 2740–2748 (2010).
 198. Yetgin, S. *et al.* Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - An individual patient data meta-analysis involving 5659 children. *Br. J. Haematol.* **149**, 722–733 (2010).
 199. Balduzzi, A. *et al.* Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: Comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* **366**, 635–642 (2005).
 200. Schrauder, A. *et al.* Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95. *J. Clin. Oncol.* **24**, 5742–5749 (2006).
 201. Merli, P., Algeri, M., Del Bufalo, F. & Locatelli, F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* **14**, 94–105 (2019).
 202. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, *et al.* Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1371–81 (2012).
 203. Coustan-Smith, E. *et al.* Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **100**, 52–58 (2002).
 204. Borgmann, A. *et al.* Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: A matched-pair analysis. *Blood* **101**, 3835–3839 (2003).
 205. Chessells, J. M. *et al.* Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* **123**, 396–405 (2003).
 206. Eapen, M. *et al.* Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission after an isolated central nervous system relapse: A collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center . *Leukemia* **22**, 281–286 (2008).
 207. Pui, C. H. *et al.* Outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: A retrospective multinational study. *J. Clin. Oncol.* **37**, 770–779 (2019).
 208. Mann, G. *et al.* Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: Results from the Interfant-99 Study. *Blood* **116**, 2644–2650 (2010).
 209. Oliansky, D. M. *et al.* Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: Update of the 2005 evidence-based review. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **18**, 505–522 (2012).
 210. Zhang, M. J. *et al.* Comparison of Outcomes after HLA-Matched Sibling and Unrelated Donor Transplantation for Children with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol. Blood Marrow*

Bibliografía

- Transplant.* **18**, 1204–1210 (2012).
211. Gragert, L. *et al.* HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N. Engl. J. Med.* **371**, 339–348 (2014).
 212. Locatelli, F. *et al.* Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after ab T-cell and B-cell depletion. *Blood* **130**, 677–685 (2017).
 213. Bertaina, A. *et al.* Unrelated donor vs HLA-haploidentical a/b T-cell- and B-cell-depleted HSCT in children with acute leukemia. *Blood* vol. 132 (2018).
 214. Rocha, V. *et al.* Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* **97**, 2962–2971 (2001).
 215. Eapen, M. *et al.* Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* **369**, 1947–1954 (2007).
 216. Rives, S. *et al.* Longer follow-up confirms major improvement in outcome in children and adolescents with Philadelphia chromosome acute lymphoblastic leukaemia treated with continuous imatinib and haematopoietic stem cell transplantation. Results from the Spanish Cooperati. *Br. J. Haematol.* **162**, 419–421 (2013).
 217. Slayton, W. B. *et al.* Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results of children's oncology group trial AALL0622. *J. Clin. Oncol.* **36**, 2306–2313 (2018).
 218. Reshmi, S. C. *et al.* Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: A study from the Children's Oncology Group. *Blood* **129**, 3352–3361 (2017).
 219. Schwab, C. *et al.* EBF1-PDGFRB fusion in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): Genetic profile and clinical implications. *Blood* **127**, 2214–2218 (2016).
 220. O'Connor, D. *et al.* Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: An analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* **124**, 1056–1061 (2014).
 221. Patrick, K. *et al.* Outcome of Down syndrome associated acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol. *Br. J. Haematol.* **165**, 552–555 (2014).
 222. Buitenkamp, T. D. *et al.* Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: A retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* vol. 123 (2014).
 223. Bohnstedt, C. *et al.* Physicians compliance during maintenance therapy in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **27**, 866–870 (2013).
 224. Buitenkamp, T. D. *et al.* Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: Role of IKZF1 deletions and CRLF2 aberrations. *Leukemia* **26**, 2204–2211 (2012).
 225. Meyer, C. *et al.* The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia* **32**, 273–284 (2018).
 226. Andersson, A. K. *et al.* The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat. Genet.* **47**, 330–337 (2015).
 227. Van der Velden, V. H. J. *et al.* Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* **23**, 1073–1079 (2009).
 228. Dreyer, Z. A. E. *et al.* Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and mll gene rearrangements: A report from the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* **29**, 214–222 (2011).
 229. Engelhardt, S., Patkar, S. & Ogunshola, O. O. Cell-specific blood-brain barrier regulation in health and disease: A focus on hypoxia. *Br. J. Pharmacol.* **171**, 1210–1230 (2014).
 230. Pereira, M. L. & Garcia E Costa, F. The blood-testis barrier as a target of some chemotherapeutic agents. *Chemotherapy* **53**, 446–448 (2007).

Bibliografía

231. Pui, C. H. & Howard, S. C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol.* **9**, 257–268 (2008).
232. Gajjar, A. *et al.* Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **96**, 3381–3384 (2000).
233. Bürger, B. *et al.* Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: Significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J. Clin. Oncol.* **21**, 184–188 (2003).
234. Veerman, A. J. *et al.* Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol.* **10**, 957–966 (2009).
235. Richards, S., Pui, C. H. & Gayon, P. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* **60**, 185–195 (2013).
236. Winter, S. S. *et al.* Improved survival for children and young adults with t-lineage acute lymphoblastic leukemia: Results from the children's oncology Group AALL0434 methotrexate randomization. *J. Clin. Oncol.* **36**, 2926–2934 (2018).
237. Mahoney, D. H. *et al.* Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: An association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy - A Pediatric Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* **16**, 1712–1722 (1998).
238. Matloub, Y. *et al.* Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: Results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **108**, 1165–1173 (2006).
239. Hijjiya, N. *et al.* Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: Lack of the therapeutic role of local irradiation. *Leukemia* **19**, 1399–1403 (2005).
240. Sirvent, N. *et al.* Overt testicular disease (OTD) at diagnosis is not associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the EORTC CLG Study 58881. *Pediatr. Blood Cancer* **49**, 344–348 (2007).
241. Badell, I. *et al.* Long-term results of two consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia performed by the Spanish Cooperative Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SHOP) from 1989 to 1998. *Clin. Transl. Oncol.* **10**, 117–124 (2008).
242. Rives, S. *et al.* T-cell pediatric acute lymphoblastic leukemia: Analysis of survival and prognostic factors in 4 consecutive protocols of the Spanish cooperative study group SHOP. *Med. Clin. (Barc)*. **139**, 141–149 (2012).
243. Ribera, J. M. *et al.* Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the programa Español de tratamiento en hematología pediátrica-based protocol ALL-96. *J. Clin. Oncol.* **26**, 1843–1849 (2008).
244. Ribera, J. M. *et al.* Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial. *J. Clin. Oncol.* **25**, 16–24 (2007).
245. Tallen, G. *et al.* Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: Results of trial ALL-REZ BFM 90. *J. Clin. Oncol.* **28**, 2339–2347 (2010).
246. van den Berg H, de Groot-Kruseman HA, Damen-Korbijn CM, de Bont ES, Schouten-van Meeteren AY, H. P. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leucemia: A report based on the Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) Relapse ALL 98 Protocol. *Pediatr. Blood Cancer* **57**, 210–216 (2011).
247. Parker, C. *et al.* Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapses: long-term follow-up of the ALLR3 open-label

Bibliografía

- randomised trial. *Lancet Haematol.* **6**, e204–e216 (2019).
248. Freyer, D. R. *et al.* Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: A report from the Children's Oncology Group. *Blood* **117**, 3010–3015 (2011).
249. Nguyen, K. *et al.* Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. *Leukemia* **22**, 2142–2150 (2008).
250. Irving, J. A. E. *et al.* Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **128**, 911–922 (2016).
251. Von Stackelberg, A. *et al.* Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **34**, 4381–4389 (2016).
252. Bhojwani, D. *et al.* Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **33**, 884–892 (2019).
253. Maude, S. L. *et al.* Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **378**, 439–448 (2018).
254. Basara, N. *et al.* High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia / lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* **118**, 3504–3511 (2011).
255. Dunsmore, K. P. *et al.* Children's oncology group AALL0434: A phase III randomized clinical trial testing nelarabine in newly diagnosed t-cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **38**, 3282–3293 (2020).
256. Rubnitz, J. E. *et al.* Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: The St. Jude experience. *Cancer* **101**, 1677–1684 (2004).
257. Oskarsson, T. *et al.* Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* **65**, 1–10 (2018).
258. Wilson, F. P. & Berns, J. S. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **21**, 18–26 (2014).
259. Otmani, N. *et al.* Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: A prospective study. *Int. J. Paediatr. Dent.* **21**, 210–216 (2011).
260. Tuckuviene, R. *et al.* Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: A Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J. Thromb. Haemost.* **14**, 485–494 (2016).
261. Caruso, V. *et al.* Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. **108**, 2216–2222 (2006).
262. Payne, J. H. & Vora, A. J. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* **138**, 430–445 (2007).
263. Lavoie Smith, E. M. *et al.* Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Peripher. Nerv. Syst.* **20**, 37–46 (2015).
264. Diouf, B. *et al.* Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **313**, 815–823 (2015).
265. Bhojwani, D. *et al.* Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **32**, 949–959 (2014).
266. Kim, S. J. *et al.* Predisposing factors of posterior reversible encephalopathy syndrome in acute childhood leukemia. *Pediatr. Neurol.* **47**, 436–442 (2012).
267. Anastasopoulou, S. *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease.

Bibliografía

- Pediatr. Blood Cancer* **66**, 1–10 (2019).
268. Kamdem, L. K. *et al.* Genetic predictors of glucocorticoid-induced hypertension in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet. Genomics* **18**, 507–514 (2008).
269. Widemann, B. C. *et al.* Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase G2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy. *Pharmacotherapy* **34**, 427–439 (2014).
270. Prusakowski, M. K. & Cannone, D. Pediatric Oncologic Emergencies. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **31**, 959–980 (2017).
271. Rensen, N., Gemke, R. J. B. J., van Dalen, E. C., Rotteveel, J. & Kaspers, G. J. L. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, (2017).
272. Schmiegelow, K., Nielsen, S. N., Frandsen, T. L. & Nersting, J. Mercaptopurine/methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical facts and fiction. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **36**, 503–517 (2014).
273. Toksvang, L. N. *et al.* Hepatic sinusoidal obstruction syndrome during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with continuous asparaginase therapy and mercaptopurine metabolites. *Pediatr. Blood Cancer* **64**, 1–8 (2017).
274. Wolthers, B. O. *et al.* Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol.* **18**, 1238–1248 (2017).
275. Tong, W. H. *et al.* A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **123**, 2026–2033 (2014).
276. Mattano, L. A. *et al.* Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: Results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol.* **13**, 906–915 (2012).
277. Iyer, N. S., Balsamo, L. M., Bracken, M. B. & Kadan-Lottick, N. S. Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: A review and meta-analysis. *Blood* **126**, 346–353 (2015).
278. Jacola, L. M. *et al.* Longitudinal assessment of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on a contemporary chemotherapy protocol. *J. Clin. Oncol.* **34**, 1239–1247 (2016).
279. Essig, S. *et al.* Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* **15**, 841–851 (2014).
280. Zhang, F. F. *et al.* Obesity in pediatric ALL survivors: A meta-analysis. *Pediatrics* **133**, (2014).
281. Chow, E. J. *et al.* Decreased Adult Height in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Pediatr.* **150**, 370–375 (2007).
282. Oudin, C. *et al.* Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood* **117**, 4442–4448 (2011).
283. Mostoufi-Moab, S. *et al.* Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* **34**, 3240–3247 (2016).
284. Asselin, B. L. *et al.* Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: A report of the Children's Oncology Group randomized trial Pediatric Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* **34**, 854–862 (2016).
285. Schmiegelow, K. *et al.* Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **31**, 2469–2476 (2013).

Bibliografía

286. Meadows, A. T. *et al.* Second neoplasms in survivors of childhood cancer: Findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J. Clin. Oncol.* **27**, 2356–2362 (2009).
287. Smith, M. *et al.* Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **14**, 18–24 (1996).
288. Brown, P. *et al.* Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **18**, 81–112 (2020).
289. Rowlings, P. A. *et al.* IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: Retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br. J. Haematol.* **97**, 855–864 (1997).
290. Filipovich, A. H. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **11**, 945–956 (2005).
291. Alexander, S. *et al.* Classification of treatment-related mortality in children with cancer: A systematic assessment. *Lancet Oncol.* **16**, e604–e610 (2015).
292. Inaba, H. *et al.* Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann. Oncol.* **28**, 386–392 (2017).
293. Gorschlüter, M. *et al.* Neutropenic enterocolitis in adults: Systematic analysis of evidence quality. *Eur. J. Haematol.* **75**, 1–13 (2005).
294. Raso, S. M. & Cortés, B. *PROTOSCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA.* (2020).
295. Donnelly, J. P. *et al.* Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 1–10 (2019).
296. Schmiegelow, K. *et al.* Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol.* **17**, e231–e239 (2016).
297. *NIH National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 27, 2017.*
298. Hewitt, M., Weiner, S. L. & Simone, J. V. *The epidemiology of childhood cancer. In Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. National Academies Press (US)* (2003).
299. Hudson, M. M. *et al.* Approach for classification and severity grading of long-term and late-onset health events among childhood cancer survivors in the St. Jude lifetime cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **26**, 666–674 (2017).
300. Sather, H. N. Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* **14**, 166–172 (1986).
301. Alvarez, A. E. B., Rubio, A. J., Gonzalez, M. A. & Eiring, A. M. Blood cancer health disparities in the United States Hispanic population. *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.* **7**, 1–16 (2021).
302. Clarke, R. T. *et al.* Clinical presentation of childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* **101**, 894–901 (2016).
303. Hann, I. *et al.* Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: Results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. *Br. J. Haematol.* **113**, 103–114 (2001).
304. Teuffel, O. *et al.* Anemia and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* **93**, 1652–1657 (2008).
305. Möricke, A., Reiter, A., Zimmermann, M. & Al., E. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: Treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95 (Blood (2008) 111, (4477-4489)). *Blood* **111**, 4477–4489 (2008).

Bibliografía

306. Shuster, J. *et al.* Prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* **75**, 166–173 (1990).
307. Zhang, A. L. *et al.* Clinical features and prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia and different platelet levels. *Chinese J. Contemp. Pediatr.* **21**, 766–771 (2019).
308. Oskarsson, T. *et al.* Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: Prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica* **101**, 68–76 (2016).
309. Toft, N. *et al.* Risk group assignment differs for children and adults 1-45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *Eur. J. Haematol.* **90**, 404–412 (2013).
310. Mansur, M. B. *et al.* Distinctive genotypes in infants with T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* **171**, 574–584 (2015).
311. Lauten, M. *et al.* Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: Differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica* **97**, 1048–1056 (2012).
312. Willemse, M. J. *et al.* Detection of minimal residual disease identifies differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL. *Blood* **99**, 4386–4393 (2002).
313. Schrappe, M. *et al.* Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: Results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* **118**, 2077–2084 (2011).
314. Domenech, C. *et al.* Dexamethasone (6 mg/m²/day) and prednisolone (60 mg/m²/day) were equally effective as induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial. *Haematologica* **99**, 1220–1227 (2014).
315. Jeha, S. *et al.* Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. *J. Clin. Oncol.* **37**, 3377–3391 (2019).
316. Chessells, J. M., Bailey, C. C. & Richards, S. M. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. *Lancet* **345**, 143–148 (1995).
317. Peters, C. *et al.* Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia: The BFM/IBFM/EBMT concepts. *Bone Marrow Transplant.* **35**, S9–S11 (2005).
318. Saarinen, U. M. *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: a retrospective case-control study in the Nordic countries. Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Bone Marrow Transplant.* **17**, 357–363 (1996).
319. Gupta, V., Richards, S. & Rowe, J. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: An individual patient data meta-analysis. *Blood* **121**, 339–350 (2013).
320. Bader, P. *et al.* Prognostic value of Minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.* **27**, 377–384 (2009).
321. Gandemer, V. *et al.* Clinical value of pre-transplant minimal residual disease in childhood lymphoblastic leukaemia: The results of the French minimal residual disease-guided protocol. *Br. J. Haematol.* **165**, 392–401 (2014).
322. Elorza, I. *et al.* Relationship between minimal residual disease measured by multiparametric flow cytometry prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* **95**, 936–941 (2010).
323. Bader, P. *et al.* More precisely defining risk peri-HCT in pediatric ALL: Pre- vs post-MRD measures, serial positivity, and risk modeling. *Blood Adv.* **3**, 3393–3405 (2019).

Bibliografía

324. Pulsipher, M. A. *et al.* IgH-V (D) J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant de fi nes very low- and very high-risk ALL patients. *Blood* **125**, 3501–3508 (2015).
325. Bunin, N. *et al.* Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: A pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant.* **32**, 543–548 (2003).
326. Davies, S. M. *et al.* Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **18**, 340–347 (2000).
327. Peters, C. *et al.* Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood all: A multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J. Clin. Oncol.* **39**, 295–307 (2021).
328. Anasetti, C. *et al.* Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1487–1496 (2012).
329. Peters, C. *et al.* Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia:A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J. Clin. Oncol.* **33**, 1265–1274 (2015).
330. Yeshurun, M. *et al.* The impact of the graft-versus-leukemia effect on survival in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* **3**, 670–680 (2019).
331. Balduzzi, A. *et al.* Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia from a Matched Donor versus an HLA-Identical Sibling: Is the Outcome Comparable? Results from the International BFM ALL SCT 2007 Study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **25**, 2197–2210 (2019).
332. Pulsipher, M. A. *et al.* The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: A phase 3 children’s oncology group/pediatric blood and marrow transplant consortium trial. *Blood* **123**, 2017–2025 (2014).
333. Bhojwani, D. & Pui, C. H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* **14**, e205–e217 (2013).
334. Zhang, R. *et al.* Risk factors for relapse of childhood b cell acute lymphoblastic leukemia. *Med. Sci. Monit.* **26**, 1–7 (2020).
335. Sun, W. *et al.* Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia* **32**, 2316–2325 (2018).
336. Eckert, C. *et al.* Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials. *Eur. J. Cancer* **151**, 175–189 (2021).
337. Contreras, C. F. *et al.* Clinical utilization of blinatumomab and inotuzumab immunotherapy in children with relapsed or refractory B-acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* **68**, 1–10 (2021).
338. Paganin, M. *et al.* Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed ‘high-risk’ acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **22**, 2193–2200 (2008).
339. Eckert, C. *et al.* Improving stratification for children with late bone marrow b-cell acute lymphoblastic leukemia relapses with refined response classification and integration of genetics. *J. Clin. Oncol.* **37**, 3494–3506 (2019).
340. Hastings, C. *et al.* Late isolated central nervous system relapse in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with intensified systemic therapy and delayed reduced dose cranial radiation: A report from the Children’s Oncology Group study AALL02P2. *Pediatr. Blood Cancer* **68**, 1–10 (2021).
341. Barredo, J. C. *et al.* Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: A pediatric oncology group study. *J. Clin.*

Bibliografía

- Oncol.* **24**, 3142–3149 (2006).
342. Bhojwani, D. *et al.* Biologic pathways associated with relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. *Blood* **108**, 711–717 (2006).
343. Prucker, C. *et al.* Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia* **23**, 1264–1269 (2009).
344. Lund, B. *et al.* Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr. Blood Cancer* **56**, 551–559 (2011).
345. O'Connor, D. *et al.* Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: An analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* **124**, 1056–1061 (2014).
346. Christensen, M. S. *et al.* Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br. J. Haematol.* **131**, 50–58 (2005).
347. Shouval, R. *et al.* Prediction of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Related Mortality-Lessons Learned from the In-Silico Approach: A European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party Data Mining Study. *PLoS One* **11**, 1–14 (2016).
348. Bonifant, C. L., Jackson, H. J., Brentjens, R. J. & Curran, K. J. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol. Ther. - Oncolytics* **3**, 16011 (2016).
349. Sun, W. *et al.* Treatment-related adverse events associated with a modified UK ALLR3 induction chemotherapy backbone for childhood relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* **63**, 1943–1948 (2016).
350. Sulis, M. L. *et al.* Effectiveness of antibacterial prophylaxis during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* **65**, 1–8 (2018).
351. Zawitkowska, J. *et al.* Infectious profile in children with ALL during chemotherapy: A report of study group for infections. *J. Infect. Chemother.* **25**, 774–779 (2019).
352. Li, M. J. *et al.* Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan Pediatric Oncology Group protocol: A 16-year tertiary single-institution experience. *Pediatr. Blood Cancer* **64**, 1–9 (2017).
353. Lücking, V. & Rosthoj, S. Prediction of bacteremia in children with febrile episodes during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Hematol. Oncol.* **30**, 131–140 (2013).
354. Sahbudak Bal, Z. *et al.* Proven and probable invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from an university hospital, 2005-2013. *Mycoses* **58**, 225–232 (2015).
355. Levinsen, M. *et al.* Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis during maintenance therapy influences methotrexate/6-mercaptopurine dosing but not event-free survival for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur. J. Haematol.* **88**, 78–86 (2012).
356. Srinivasan, A. *et al.* Timeline, Epidemiology, And Risk Factors for Bacterial, Fungal, And Viral Infections in Children and Adolescents after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **19**, 94–101 (2013).
357. Pichler, H. *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors is associated with higher infection rates in children with acute lymphoblastic leukemia—A prospective international multicenter trial on behalf of the BFM-SG and the EBMT-PDWP. *Am. J. Hematol.* **94**, 880–890 (2019).
358. Schmidt, D. *et al.* Plasma creatinine as predictor of delayed elimination of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia: A Danish population-based study. *Pediatr. Blood Cancer* **66**, (2019).
359. Bakk, I., Koch, T., Stanek, J., O'Brien, S. H. & Reed, S. Steroid-induced Hypertension during Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in US Children's Hospitals. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **40**, 27–30 (2018).

Bibliografía

360. Esbenshade, A. J. *et al.* Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* **56**, 372–378 (2011).
361. Öztürk, A. P., Koç, B. & Zülfiyar, B. Acute Complications and Survival Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 15-year Experience. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* **21**, e39–e47 (2021).
362. Finch, E. R., Smith, C. A., Yang, W., Liu, Y., Kornegay, N. M., Panetta, J. C., Crews, K. R., Molinelli, A. R., Cheng, C., Pei, D., Ramsey, L. B., Karol, S. E., Inaba, H., Sandlund, J. T., Metzger, M., Evans, W. E., Jeha, S., Pui, C. H., & Relling, M. V. Asparaginase formulation impacts hypertriglyceridemia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* **67**, e28040 (2020).
363. Gokcebay, D. G. *et al.* Evaluation of endocrine & metabolic dysfunctions after hematopoietic stem cell transplantation in children: A study from Turkey. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **30**, 683–691 (2017).
364. Caruso, V. *et al.* Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* **108**, 2216–2222 (2006).
365. Levy-Mendelovich, S., Barg, A. A. & Kenet, G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. *Thromb. Res.* **164**, S94–S97 (2018).
366. Barzilai-Birenboim, S. *et al.* Thrombophilia screening and thromboprophylaxis may benefit specific ethnic subgroups with paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* **184**, 994–998 (2019).
367. Kernan, N. A. *et al.* Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome following nontransplant-associated chemotherapy: Final results from a post hoc analysis of data from an expanded-access program. *Pediatr. Blood Cancer* **65**, 1–17 (2018).
368. Kernan, N. A. *et al.* Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br. J. Haematol.* **181**, 816–827 (2018).
369. Kunstreich, M., Kummer, S., Laws, H. J., Borkhardt, A. & Kuhlen, M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* **101**, 1295–1305 (2016).
370. Gibson, A. *et al.* Asparaginase-Associated Pancreatitis in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Perspectives. *Pediatr. Drugs* **23**, 457–463 (2021).
371. Rank, C. U. *et al.* Asparaginase-associated pancreatitis in acute lymphoblastic leukemia: Results from the NOPHO ALL2008 treatment of patients 1-45 years of age. *J. Clin. Oncol.* **38**, 145–154 (2020).
372. Samarasinghe, S. *et al.* Incidence and outcome of pancreatitis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. *Br. J. Haematol.* **162**, 710–713 (2013).
373. Rizzari, C. *et al.* Incidence of Hypersensitivity Reactions (HSR) Reactions (HSR) to Peg-Asparaginase (PEG-ASP) in 6136 Patients Treated in the AIEOP-BFM ALL 2009 Study Protocol. *Blood* **134**, 2589–2589 (2019).
374. Hijjiya, N. & Van Der Sluis, I. M. Asparaginase-Associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma* **57**, 748–757 (2016).
375. Kawahara, Y. *et al.* Monitoring of anti-l-asparaginase antibody and l-asparaginase activity levels in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia and hypersensitivity to native escherichia coli l-asparaginase during desensitization courses. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **36**, 2013–2015 (2014).
376. Mesegué, M. *et al.* Lower incidence of clinical allergy with PEG-asparaginase upfront versus the sequential use of native E. coli asparaginase followed by PEG-ASP in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol. Oncol.* (2021).

Bibliografía

377. Vrooman, L. M. *et al.* Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* **54**, 199–205 (2010).
378. Raetz, E. A. & Salzer, W. L. Tolerability and Efficacy of L-Asparaginase Therapy in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* **32**, 554–563 (2010).
379. Lenz, H.-J. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *Oncologist* **12**, 601–609 (2007).
380. Wallace, W. H. B. *et al.* Regular review: Developing strategies for long term follow up of survivors of childhood cancer. *Br. Med. J.* **323**, 271–274 (2001).
381. Muffly, L., Maguire, F. B., Li, Q., Kennedy, V. & Keegan, T. H. Late effects in survivors of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia. *JNCI Cancer Spectr.* **4**, (2021).
382. Gurney, J. G. *et al.* Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* **107**, 1303–1312 (2006).
383. Nathan, P. C., Wasilewski-Masker, K. & Janzen, L. A. Long-term Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **23**, 1065–1082 (2009).
384. Chow, E. J. *et al.* Risk of Thyroid Dysfunction and Subsequent Thyroid Cancer Among Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr. Blood Cancer* **53**, 432–437 (2010).
385. Moreno Aznar, L. A. & Lorenzo Garrido, H. Obesidad infantil. in *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica* 843–850 (2021).
386. Lasarte-Velillas, J. J. *et al.* Estimación de la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en un sector sanitario de Zaragoza utilizando diferentes estándares de crecimiento. *An. Pediatria* **82**, 152–158 (2015).
387. Lindemulder, S. J. *et al.* Survivors of standard risk acute lymphoblastic leukemia do not have increased risk for overweight and obesity compared to non-cancer peers: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer* **62**, 1035–1041 (2015).
388. Zerra, P., Cochran, T. R., Franco, V. I. & Lipshultz, S. E. An expert opinion on pharmacologic approaches to reducing the cardiotoxicity of childhood acute lymphoblastic leukemia therapies. *Expert Opin. Pharmacother.* **14**, 1497–1513 (2013).
389. Trimis, G., Moschovi, M., Papassotiriou, I., Chrousos, G. & Tzortzatou-Stathopoulou, F. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **29**, 309–314 (2007).
390. Alloin, A. L. *et al.* Prevalence and risk factors of cataract after chemotherapy with or without central nervous system irradiation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: An LEA study. *Br. J. Haematol.* **164**, 94–100 (2014).
391. Wilberg, P. *et al.* Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7–40 years after diagnosis. *Support. Care Cancer* **24**, 1497–1506 (2016).
392. Van Der Plas, E. *et al.* Sex-Specific Associations between Chemotherapy, Chronic Conditions, and Neurocognitive Impairment in Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* **113**, 588–596 (2021).
393. Nielsen, S. N. *et al.* Children with low-risk acute lymphoblastic leukemia are at highest risk of second cancers. *Pediatr. Blood Cancer* **64**, 1–9 (2017).
394. Alonso, C. N. *et al.* Second Neoplasms in Children Following a Treatment for Acute Leukemia and/or Lymphoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **39**, e406–e412 (2017).
395. Robison, L. L. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0–20 years of age. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 238–242 (2011).