



## **LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN NIÑOS. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES PRONÓSTICO.**

*Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y  
el Desarrollo*

**AUTOR: JORDI SORRIBES I ESTORCH**

**TUTORES: DRA. CARMEN RODRÍGUEZ-VIGIL**

**PROF. FELICIANO J. RAMOS**



**TÍTULO:** Leucemia aguda linfoblástica en niños. Epidemiología y factores pronóstico.

**AUTOR:** Jordi Sorribes i Estorch. DNI 46987557Y.

**TUTOR ACADÉMICO:** Prof. Feliciano J. Ramos Fuentes.

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:** Desarrollo del Sistema Inmune, Inmunonutrición, Inmunogenética e Inmunoambiente.

**CENTRO DE REALIZACIÓN DEL TRABAJO:** Hospital Infantil Universitario 'Miguel Servet' de Zaragoza, Universidad de Zaragoza.

**RESUMEN:** La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en niños. En Aragón no existía ninguna revisión sobre los niños afectos por esta enfermedad.

Se ha realizado un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico desde el año 2001 al 2012, revisando las historias clínicas de los pacientes, recogiendo variables epidemiológicas, clínicas, analíticas y de seguimiento. Se ha clasificado a los pacientes según criterios del grupo PETHEMA.

Un total de 67 pacientes han sido estudiados. La edad media ha sido de 6,05 años ( $DS \pm 4,06$ ) con una relación 1,48:1 casos varones respecto mujeres. La fiebre ha sido el síntoma de presentación más frecuente, sobretodo en los niños más pequeños. La citomorfología más común según la FAB ha sido L2 y la mutación genética más frecuente la t(12;21). Los datos recogidos son similares a los publicados en la literatura.

La supervivencia libre de eventos (SLE) del total de pacientes ha sido de 80,6%, con una media de seguimiento de 140,6 meses ( $DS \pm 7,48$ ), siendo algo peor para los varones. El grupo de bajo riesgo presenta una SLE de 83,8%, el de riesgo intermedio de 80% y el de alto riesgo del 60%, diferencias no significativas. Tampoco existen diferencias significativas según datos analíticos al diagnóstico ni según ingresos producidos por neutropenia febril.

Estos datos reflejan la similitud de nuestra muestra con las publicadas. Futuros estudios son necesarios para comparar estos datos con los actuales y poder desarrollar nuevos protocolos que aumenten aún más la supervivencia y disminuyan los efectos secundarios producidos por el tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia; Pediatría; PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología Maligna); Citomorfología; Clasificación FAB; Riesgo; Protocolo; Supervivencia libre de eventos; Supervivencia global.

**ABSTRACT:** Acute lymphoblastic leukemia is the most common cancer in children. In Aragon there was no review of children suffering from this disease.

We performed a retrospective, descriptive and analytical study from 2001 to 2012, reviewing the medical records of patients, collecting epidemiologic, clinical, laboratory and follow up diseases. The patients has been classified according to criteria PETHEMA group.

A total of 67 patients have been studied. The mean age was 6.05 years ( $SD \pm 4.06$ ) with ratio 1.48: 1 male cases for women. Fever was the most common presenting symptom, especially in younger children. The most common cytomorphology according to FAB was L2 and the most frequent genetic mutation the t(12;21). The collected data are similar to those reported in the literature.

The event-free survival (EFS) of all patients was 80.6% with a mean follow-up of 140.6 months ( $SD \pm 7.48$ ), still worse for boys. The low risk group has a EFS of 83.8%, the intermediate risk 80% and the high risk group, 60%, no significant differences. There are no significant differences according to the diagnostic laboratory data or follow up diseases as neutropenic fever.

These data reflect the similarity of our sample with those published. Future studies are needed to compare these data with existing and to develop new protocols to further increase survival and decreased secondary effects caused by treatment.

**KEYWORDS:** Leukemia; Pediatrics; PETHEMA (Spanish program in malignant hematology treatments); Cytomorphology; FAB Classification; Risk; Protocol; Event-free survival; Overall survival.

## ÍNDICE

	Página
<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Justificación del tema .....</b>	<b>4</b>
<b>4. Revisión Bibliográfica .....</b>	<b>5</b>
4.1. Definición, etiopatogenia e histopatología .....	5
4.2. Epidemiología .....	9
4.3. Diagnóstico .....	10
4.4. Grupos de riesgo .....	11
4.5. Tratamiento .....	13
<b>5. Metodología .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Resultados .....</b>	<b>20</b>
6.1. Características de los pacientes .....	20
6.2. Síntomas y diagnóstico .....	22
6.3. Tratamiento y efectos secundarios .....	26
6.4. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global..	28
<b>7. Discusión .....</b>	<b>34</b>
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>39</b>
<b>9. Consideraciones finales, recomendaciones y futuras     Investigaciones .....</b>	<b>40</b>
<b>10. Bibliografía .....</b>	<b>41</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad infrecuente en niños, con una incidencia anual aproximada de unos 16,5 casos / 100.000 niños menores de 18 años. Aunque la supervivencia a 5 años de la enfermedad ha mejorado en los últimos años hasta situarse por encima del 80%, las neoplasias malignas siguen siendo la segunda causa de mortalidad infantil. En la edad pediátrica, a diferencia con los adultos, existen dos picos de incidencia, uno en la primera infancia y otro en la adolescencia. Entre los 2 y los 5 años de edad los tumores que predominan son los tumores embrionarios, las leucemias agudas, los linfomas no-Hodgkin y los gliomas. En cambio, según crecen los niños aumenta la incidencia de los tumores óseos, de la enfermedad de Hodgkin y las neoplasias de células germinales y otros carcinomas.

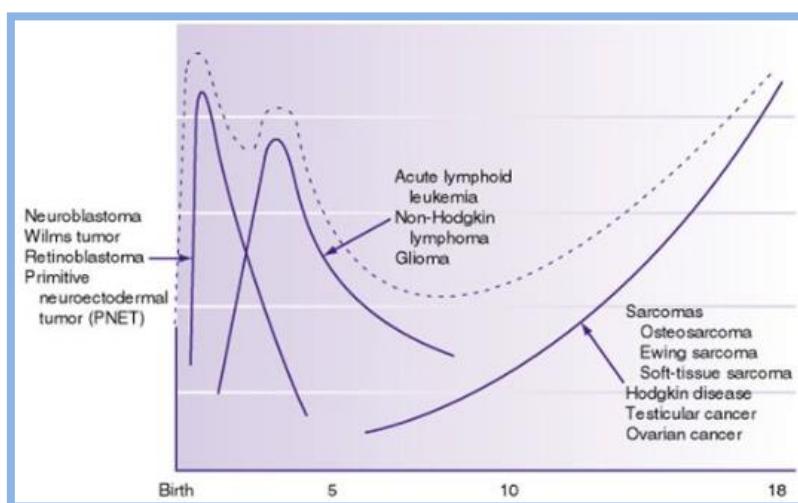


Figura 1.1. Incidencia general distintos tipos de cáncer (Nelson Tratado Pediatría, 2009)

Las neoplasias linfohematopoyéticas (leucemias agudas, crónicas y linfomas) suponen aproximadamente un 40% del total, situándose como el cáncer pediátrico más frecuente, seguido por los tumores del sistema nervioso central. Presentan una incidencia anual de 4,5 casos nuevos / 100.000 niños. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) supone un 77% de los casos de leucemia infantil, la mieloide aguda (LMA) un 11% y la mieloide crónica (LMC) un 2-3%.

Las leucemias se pueden definir como un grupo de enfermedades malignas en la que los trastornos genéticos de una determinada célula hematopoyética dan lugar a una proliferación clonal no regulada de dichas células. Estas células presentan una mayor velocidad de proliferación y menor incidencia de apoptosis espontánea que los elementos celulares normales, produciendo una interrupción de la función medular normal y, en consecuencia, una insuficiencia medular que marca la clínica de estos pacientes (1).

La LLA infantil ha representado el modelo de neoplasia para determinar los principios de diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer infantil. Suponen un grupo heterogéneo de neoplasias malignas debidas a distintas alteraciones genéticas que determinan un comportamiento clínico y una respuesta al tratamiento muy variables.

El primer informe referido a la enfermedad a Velpeau, escrito en 1827. En 1847 Virchow definió el término leucemia y lo dividió como dos afecciones: una esplénica y otra linfática. En 1913 las leucemias se clasificaron en agudas y crónicas, además de en mieloides y linfoides, y en 1917 se reconoció el aumento de su prevalencia entre niños de uno a cinco años de edad. También se inició el intento de los médicos por tratarla de forma paliativa con químicos. Desde entonces, el tratamiento de la leucemia infantil ha mejorado exponencialmente hasta conseguir unas cifras de supervivencia global a 5 y 10 años del diagnóstico superiores al 80%.

Los distintos grupos científicos mundiales, europeos y españoles están estudiando constantemente las poblaciones afectas de LAL y su respuesta a los distintos protocolos empleados para así poder ir mejorando progresivamente las terapéuticas utilizadas. Últimamente, se están focalizando los esfuerzos en mejorar la calidad de vida de estos pacientes, para que presenten menores efectos secundarios, menores tasas de segundos tumores y una mejor calidad de vida en la edad adulta.

## **2. OBJETIVOS**

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y anatomo-patológicas de la población infantil diagnosticada de LAL atendida en la Unidad de Oncohematología de un hospital de referencia.
2. Describir la respuesta al tratamiento de forma global, en cada grupo terapéutico y en función de cada uno de los protocolos.
3. Describir el número de complicaciones derivadas de los distintos tratamientos, de forma global y en función de cada uno de los protocolos.
4. Determinar la supervivencia y la supervivencia libre de eventos en cada grupo de pacientes, de forma global y en función de cada grupo de riesgo.
5. Determinar la significación pronóstica de determinados factores clínicos y analíticos antes del tratamiento y durante el mismo.

### **3. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

La leucemia aguda linfoblástica es el tumor más frecuente en la edad pediátrica y no existía en nuestro centro una revisión y recogida de datos sobre los pacientes atendidos. Hasta 2012 se utilizaron los protocolos del grupo español PETHEMA pasando posteriormente a utilizar los protocolos del grupo SEHOP. De este modo, era una buena oportunidad para realizar una síntesis de la gran mayoría de pacientes atendidos por estos tres protocolos (LAL-BR 2001, LAL-RI 1996 y LAL-AR 2005 ó 1993) y de la historia de la LAL pediátrica en Aragón.

La intención principal de este trabajo es describir la población pediátrica que ha sido diagnosticada de LAL en un periodo de 12 años y así poder hacerse una idea global de la forma de presentación que tiene la enfermedad y de las características epidemiológicas de la población afecta.

Se valorará también las cifras analíticas, clínicas, citomorfológicas y genéticas en nuestra población y su relación como factores pronóstico.

También realizar un análisis de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de nuestros pacientes, así como valorar los efectos adversos del tratamiento y las implicaciones pronósticas de diversos factores así como la comparación de los distintos grupos de riesgo y poderlos comparar con las cifras publicadas y ver si nuestra población se comporta de forma similar.

## 4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 4.1. Definición, etiopatogenia e histopatología

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), como se ha mencionado con anterioridad, se caracteriza por una proliferación clonal de una determinada célula hematopoyética causando una insuficiencia medular. La etiopatogenia de la LLA se desconoce prácticamente en la totalidad de los casos, aunque a lo largo de la historia se han relacionado varios factores, tanto genéticos como ambientales, predisponentes de la enfermedad. También ha habido múltiples publicaciones que han mostrado acúmulos de incidencia en según qué zonas geográficas, lo que hace sospechar en la probable existencia de factores ambientales precipitantes de la enfermedad aunque hasta el momento muchos de ellos no se han podido determinar. Si que se ha demostrado en países en vías de desarrollo, una asociación entre la infección del virus de Epstein-Barr y la LLA de células B (2).

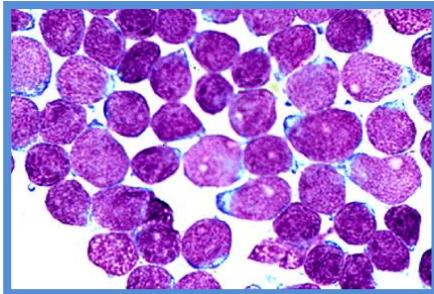
TRASTORNOS GENÉTICOS FACTORES AMBIENTALES	
Síndrome de Down Síndrome de Fanconi Síndrome de Bloom Anemia de Blackfan-Diamond Síndrome de Schwachman Síndrome de Klinefelter Síndrome de Turner Neurofibromatosis Tipo 1 Ataxia-Talangiectasia Inmunodeficiencia combinada severa Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndrome de Li-Fraumeni	Radiación ionizante Fármacos Alquilantes Nitrosurea Epipodofilotoxina Exposición al benceno Edad avanzada de la madre

Tabla 4.1. Factores predisponentes de LAL (Buffer PA et al. 2005)

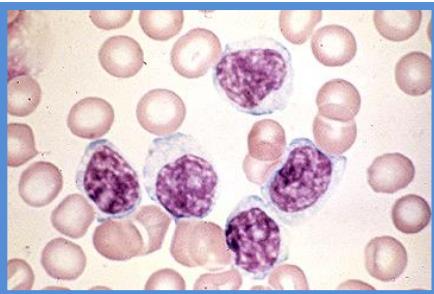
La clasificación de la LLA depende de la morfología, el fenotipo, los marcadores de membrana y las características moleculares y citogenéticas de las células malignas de la médula ósea.

Para la **clasificación morfológica** de la LAL históricamente se ha utilizado el sistema FAB (Francés-American-Británico) que clasifica las células neoplásicas extraídas mediante un aspirado de médula ósea según su tamaño, cantidad de citoplasma y prominencia de los nucléolos. De acuerdo con el sistema FAB podemos clasificar las leucemias según (3):

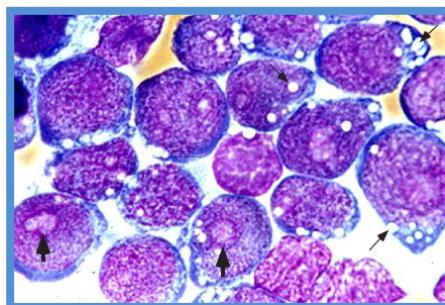
- **L1:** Linfoblastos pequeños con escaso citoplasma, cromatina condensada sin poder distinguir los nucléolos.



- **L2:** Linfoblastos grandes con moderado citoplasma, cromatina dispersa y múltiples nucléolos.



- **L3:** Linfoblastos con citoplasma basófilo y vacuolado. Éste es el fenotipo menos común, afectando <1% de los casos y es de peor pronóstico.



Figuras 4.1, 4.2, 4.3. Tenzah MH et al. 2014.

Las células leucémicas también se clasifican según su **inmunofenotipo**, es decir, según los marcadores de superficie que expresan. Estos anticuerpos monoclonales de membrana sirven para distinguir si la LLA deriva de progenitores B, o de las células T (4). El subtipo inmunológico del tumor se utiliza en la clasificación de los subgrupos de riesgo de LAL como veremos más adelante.

Entre un 70-80% de los pacientes presentan LAL pre-B o que deriva de células B, expresando típicamente los marcadores CD10+, CD19+ y CD20+. En cambio, las LAL de linfocitos T, que representan un 10-15% del total, expresan normalmente los siguientes anticuerpos: CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+ y CD8+.

	cCD22	CD19	CD79a	CD34	CD10	TdT	sCD22	CD20	CD38	CD45	C $\mu$	Slg
<b>Pro-B</b>	+	$\pm$	+	+	-	+	$\pm$	-	++	$\pm$	-	-
<b>Común</b>	+	+	+	$\pm$	++	+	+	$\pm$	+	$\pm$	-	-
<b>Pre-B</b>	+	+	+	-	+	+	+	+	$\pm$	+	+	- / $\pm$
<b>B maduras</b>	+	$\pm$	+	-	$\pm$	$\pm$	$\pm$	+	$\pm$	+	-	+

Tabla 4.2. Leucemias linfoblásticas de línea B. Extraído de PETHEMA, 2005.

	citCD3	SCD3	CD7	CD1a	TdT	CD2	CD5	CD4/CD8
<b>Pro-T</b>	+	-	+	-	+ o $\pm$	-	-	-/-

Pre-T	+	±	+	-	+ o ±	+	+	-/- o +/+
Tímica cortical	+	+	+	+	±	+	+	± / ±
Tímica madura	+	+	+	-	± o -	+	+	+/- o -/+

Tabla 4.3. Leucemias linfoblásticas de línea T. Extraído de PETHEMA, 2005.

Las **alteraciones citogenéticas** son comunes en los niños afectos de LAL y tienen mucha implicación como factores pronóstico y en la clasificación de los grupos de riesgo (5). Dentro del estudio de estos pacientes se debe realizar un cariotipo estándar, así como análisis moleculares más específicos. Es indispensable determinar el número de cromosomas de las células blásticas, la tasa de replicación y anomalías genéticas específicas.

Según el número de cromosomas podemos clasificar las LLA en:

- *Hiperdiploide*: Generalmente cuando presentan más de 50 copias cromosómicas. Suelen asociarse a un mejor pronóstico y, además, aquellos pacientes que presentan trisomías de los cromosomas 4, 10 y 17 también se ha visto que presentan mejores resultados y pueden ser candidatos de terapias menos agresivas (6).
- *Diploide*: No presentan alteraciones numéricas en los cromosomas. También se asocian a un pronóstico favorable.
- *Aneuploides o hipodiploides*: Presentan menos de 46 cromosomas. Es un indicador de peor pronóstico y, además, conforme el número de cromosomas es menor, de más alto riesgo es la leucemia.

Las anomalías estructurales de los genes incluyen translocaciones, delecciones, inserciones e inversiones. Las siguientes anomalías son las mas frecuentes y las que tienen una mayor implicación pronóstica:

- *t(12;21)*: Esta translocación crea el gen de fusión *TEL-AML1* (también conocido com *ETV6-RUNX1*). Se asocia con un buen pronóstico, pudiendo asignar a los pacientes que la presentan a un grupo de bajo riesgo. No obstante, estos pacientes tienen mayor riesgo de recidiva a largo plazo aunque son excelentes respondedores a tratamientos quimioterápicos.
- *t(9;22)*: También se conoce como ‘cromosoma Philadelphia’. Esta anomalía, que se encuentra en un 4% de los pacientes aproximadamente, crea la proteína de fusión *BCR-ABL*. Se asocia con un mal pronóstico de la enfermedad, asignando a los pacientes que la presentan a grupos de alto riesgo. Últimamente existen terapias con anticuerpos monoclonales específicos

(Imatinib®) para el tratamiento de estos pacientes que han conseguido mejorar la supervivencia.

- **Reordenamiento MLL 11q23:** Estos pacientes presentan una elevada expresión de FLT3. Se ha asociado a un mal pronóstico. Existe una terapia específica con inhibidores de la FLT3 (Lestaurtinib®) pero que aún no ha demostrado resultados favorables.
- **iAMP21:** Estos sujetos presentan una amplificación intracromosómica del cromosoma 21. Esta anomalía se asocia a un riesgo muy elevado de recidiva, por lo que estos pacientes se benefician de tratamientos más intensivos.

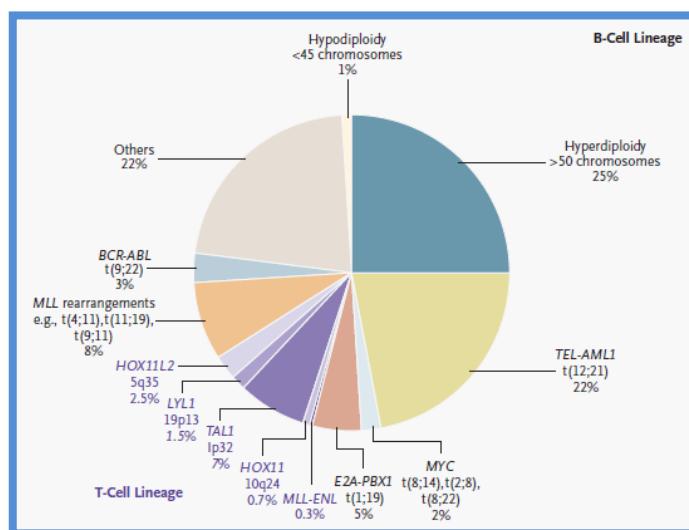


Figura 4.4. Alteraciones genéticas más frecuentes LAL-B y LAL-T (7).

PRONÓSTICO	ALTERACIÓN CROMOSÓMICA	Especificaciones	Frecuencia (%)
BUENO	t(12;21)(p13;q22)*/ETV6-RUNX1	2/3 presentan pérdida del alelo normal del gen ETV6 20-25% trisomía 21 15-20% Duplicación der (21)	25
	Alta HIPERDIPLOIDÍA (Heh) 51 a 65/67 cromosomas	Trisomías X, 4, 6, 10, 17, 18 / Tetrasomías 14 y 21 Índice de DNA 1,10-1,44	30
INTERMEDIO	t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	50% desequilibrada der(19)t(1;19)	3-5
	t11q23 / MLL reordenado <i>Excluyendo la t(4;11), que es de mal pronóstico</i>	t(11;19)(q23;p13.3) / MLL-ENL Otros partners: 6q27 (MLLT4/AF6), 9p21 (MLLT3/AF9), 10p12 (MLLT10/AF10), 1p32(EPS15)	9
	IAMP21**	Amplificación de 21q22.11-21q22.12	3-5
	Cariotipo normal	Mínimo 20 metáfases analizadas	
	Otros	Alteraciones estructurales, 45 cromosomas, no crecimiento, etc.	
MALO	HIPODIPLOIDÍA <45 cromosomas Índice de DNA <0,8	Alta HIPODIPLOIDÍA 40-44 cromosomas	0,1
		Baja HIPODIPLOIDÍA 30-39 cr. / casi triploidía 60-78 cr.	3-5
		Casi HAPLOIDÍA < 30 cromosomas	< 30 cromosomas Se retienen los cr X/Y, 10, 14, 18, 21 suelen doblar hasta 54 cr
	t(4;11)(q21;q23) / MLL-AFF1 (AF4)		2-3
	t(17;19)(q22;p13)/ TCF3-HLF (E2A-HLF)		0,1

Figura 4.5. Alteraciones genéticas y moleculares con valor pronóstico en LAL (Extraído de LAL/SEHOP PETHEMA 2013)

Otro parámetro utilizado es la tasa de replicación de ADN o índice mitótico. Es un indicador del porcentaje de células que presentan mitosis entre el total de la muestra. Es un estimador de la velocidad de crecimiento tisular.

## 4.2. Epidemiología

La LLA es la forma más común de cáncer infantil. En España se diagnostican alrededor de 30 nuevos casos por millón de habitantes y año. El sexo masculino es más frecuente que el femenino con una relación de 1,5:1. Esta diferencia entre sexos, también se aprecia en todas las razas (8).

Según datos del registro nacional de tumores, las leucemias suponen un 27% del total de tumores diagnosticados en niños. La máxima incidencia se produce entre los 1 y los 4 años con un 44,7% de los diagnósticos en este grupo de edad. El subtipo más común es la leucemia B de células precursoras o pre-B, hasta un 96,6% del total de casos.

Afecta con mayor frecuencia a niños que presentan ciertos trastornos genéticos como el Síndrome de Down (9). También se ha apreciado una asociación bastante fuerte entre gemelos, de modo que, cuando un gemelo enferma de leucemia, el riesgo que presenta su gemelo idéntico aumenta respecto a la población general, con independencia de que sean mono o bioriales.

La supervivencia actual se sitúa alrededor del 80% de los casos, habiendo apreciado una mejoría clara estos últimos años (10).

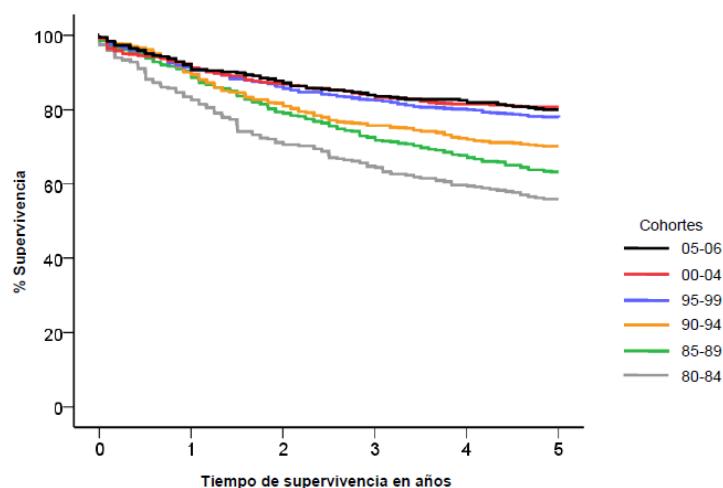


Figura 4.5. Supervivencia de niños afectos de LAL a 5 años según cohorte de diagnóstico. (Extraído de Registro Nacional de tumores Infantiles. 2013)

#### **4.3. Diagnóstico**

La LLA suele presentarse de forma inespecífica y relativamente rápida. Con frecuencia estos pacientes presentan síndromes febriles más o menos prolongados, incluso intermitentes, junto con una sintomatología inespecífica de astenia, anorexia o cansancio. También puede aparecer dolor óseo, sobretodo en extremidades inferiores, síntomas de sangrado mucoso o petequias, y palidez generalizada.

La exploración física puede revelar palidez, lesiones petequiales o hematomas, síntomas correspondientes con la insuficiencia medular acompañante. También, dado el carácter proliferativo de esta enfermedad, podemos encontrar adenopatías y visceromegalias (más frecuentemente esplenomegalia). Es muy rara la afectación del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico. A veces también se puede presentar como dificultad respiratoria debido a grandes masas mediastínicas, complicación más habitual en adolescentes y en LLA de tipo T.

Dentro del estudio inicial de un paciente que diagnosticamos de LAL debemos realizar (11):

1. Historia clínica completa.
2. Examen físico incluyendo exploración neurológica completa y de sitios afectados o sospechosos, ganglios, hígado, bazo y testículos.
3. Hemograma con recuento diferencial: Según diversos estudios la mediana del recuento leucocitario al diagnóstico es de 33.000, aunque el 75% de los pacientes presentan cifras de leucocitos por debajo de 20.000. También, hasta un 75% de los pacientes presentan trombopenia.
4. Estudio de hemostasia básica: Tiempo de protrombina (TP), tiempo de céfalina (TTPa), fibrinógeno, dímero-D.
5. Estudios de trombofilia (altamente recomendables): Proteína S, proteína C, niveles de antitrombina III (ATIII), mutación FV Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina.
6. Bioquímica completa: Sodio, potasio, creatinina, AST, ALT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, urea, calcio, fósforo.
7. Serologías víricas de hepatitis (B, C), CMV, VEB y HIV.
8. Análisis de orina (tira reactiva).
9. Test de embarazo en adolescentes con menarquia.
10. Cultivo de localizaciones infecciosas si existe fiebre o sospecha de infección.

**11. Aspirado de médula ósea:** Se requiere el aspirado de médula ósea para el diagnóstico (si imposibilidad para la técnica se debe realizar biopsia ósea). El diagnóstico de LAL se establece cuando se demuestra que más del 25% de las células medulares corresponden a una población homogénea de linfoblastos. Si se obtiene suficiente celularidad se realizarán las siguientes técnicas de la muestra del mielograma:

- a) Morfología +/- citoquímica
- b) Citometría de flujo
- c) Citogenética convencional + FISH
- d) Biología molecular
- e) Se recomienda guardar parte de la muestra en un Biobanco de suero.

**12.** Punción lumbar antes de iniciar la prefase citorreductiva: Es muy importante esta prueba para descartar afectación o diseminación del sistema nervioso central.

**13.** Radiografía de tórax.

**14.** Se realizará TC y/o RM craneal/abdominal en caso de observarse masas y según criterio clínico.

**15.** Ecografía de abdomen (y en otros territorios, testículos, cuello, etc., según clínica)

**16.** Electrocardiograma y ecocardiografía.

#### **4.4. Grupos de riesgo**

Los distintos protocolos de actuación frente a LAL tienen como objetivo dividir a los niños según sus grupos de riesgo con el objetivo de reducir la toxicidad hematológica en aquellos pacientes de bajo riesgo y asegurarse terapias más agresivas y apropiadas para aquellos pacientes de alto riesgo. Esta clasificación en grupos de riesgo y la terapia preventiva de afectación del sistema nervioso central ha servido estas últimas décadas para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes afectos de LAL (12).

Típicamente se han usado los siguientes criterios para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo: número de leucocitos inicial en sangre periférica, edad, citogenética y número de copias de ADN de células blásticas, inmunofenotipo y la velocidad de citorreducción (o presentar EMR negativa al finalizar la fase de

inducción). Otros parámetros como el sexo, la morfología según FAB, presencia de masas mediastínicas, adenopatías o organomegalias, cifra hemoglobina, raza, cifra de plaquetas... también se han utilizado para la subdivisión de los grupos de riesgo (13).

Para realizar nuestro trabajo se han dividido los pacientes según las recomendaciones del grupo español del Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas (PETHEMA) de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

#### 4.4.1. Bajo Riesgo

Tienen que cumplir los siguientes requisitos (14):

- Datos iniciales de la LAL:
  - o Edad 1-9 años
  - o Leucocitos totales sangre periférica <50.000/mm<sup>3</sup>
  - o Ausencia de infiltración del SNC
  - o Fenotipo común o pre-B
  - o Ausencia de hipodiploidía, de t(9;22) o de reordenamientos en 11q23 (gen MLL)
- Datos de respuesta al tratamiento:
  - o Menos de 1.000 blastos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica el día +8 de tratamiento.
  - o Menos de 20% de blastos en examen de médula del día +14.
  - o Menos del 5% de blastos y <1% de enfermedad mínima residual (EMR) el día +35.

#### 4.4.2. Riesgo intermedio

Tienen que cumplir los siguientes requisitos:

- Edad mayor de 10 años.
- No cumplir ninguna característica de las del grupo de bajo riesgo ni alto riesgo.
- Leucocitos totales al diagnóstico en sangre periférica <30.000/mm<sup>3</sup>.
- Ausencia de t(9;22), t(1;19), t(4;11) o cualquier reordenamiento del gen MLL (11q23)

#### 4.4.3. Alto Riesgo

Presencia de una o más de las siguientes características (15):

- Edad inferior a 1 año y reordenamiento MLL ó CD10 (-) o nº de leucocitos  $>100 \times 10^9/L$ .
- t(4;11) a cualquier edad.
- t(9;22) o reordenamiento BCR/ABL.
- Pobre respuesta al tratamiento de inducción en pacientes catalogados previamente como de riesgo bajo o intermedio y caracterizada por: Más de 5% blastos en aspirado de M.O. el día +14 y fenotipo T o cifra inicial de leucocitos  $>100 \times 10^9/L$  (dos factores).
- Más de 20% blastos en M.O. el día +14 aun en ausencia de otros factores.
- Presentar Enfermedad Mínima Residual positiva al día +35 de tratamiento.

#### **4.5. Tratamiento**

A partir de la década de 1930-1940 se inició el tratamiento de los niños afectos de LAL. El primer fármaco en utilizarse fue la aminopterina. En 1949 se introdujo el tratamiento con 6-mercaptopurina y la terapia con alopurinol para la prevención del síndrome de lisis tumoral. No fue hasta 1962 cuando se sugirió el tratamiento actual de la leucemia dividido en 4 fases: inducción, consolidación, mantenimiento y terapia intratecal o preventiva del SNC. Gracias a esta terapia que se va revisando constantemente y también a la introducción del trasplante de médula ósea, ha mejorado espectacularmente la supervivencia global de los pacientes afectos de LAL situándose hoy en día por encima del 80%. Actualmente, estos protocolos terapéuticos ocupan de 2 a 3 años para completarse (16).

En el momento del diagnóstico, la gran mayoría de pacientes requieren soporte transfusional, así como tratamiento antibiótico y tratamiento preventivo del síndrome de lisis tumoral (con hiperhidratación y terapias específicas). En muy raras ocasiones es preciso realizar leucoaféresis para controlar la hiperleucocitosis.

##### **4.5.1. Terapia de inducción**

Es la fase inicial de tratamiento. El objetivo de esta fase es conseguir presentar  $<20\%$  de blastos en MO el día +14 y una enfermedad mínima residual negativa al día +35 de haber iniciado la terapia, definida como la presencia de  $<5\%$  de blastos en el aspirado de médula ósea. La gran mayoría de los pacientes, más del 90%, consiguen este objetivo sin importar el grupo de riesgo de clasificación de la LAL (17, 18).

Los quimioterápicos que con más frecuencia se utilizan en esta fase son: la vincristina, la asparraginasa, la doxorrubicina y la terapia citoreductora con corticoesteroides. Los pacientes con la t(9;22) pueden beneficiarse de terapias específicas de inhibidores de la tirosin-quinasa (imatinib ®) (19).

La desaparición de blastos en sangre periférica, la eliminación de blastos en la médula ósea y la enfermedad mínima residual negativa son los indicadores más importantes de buena respuesta en esta fase (20).

Los pacientes con síndrome de Down son más susceptibles a los efectos adversos de los tratamientos desarrollando mayores complicaciones sobretodo infecciosas y, en consecuencia, aumentando la mortalidad. Para reducir estos efectos, a veces se incluye a este tipo de pacientes en protocolos de baja intensidad sin haber demostrado una peor tasa de mortalidad (21).

En esta fase de tratamiento el efecto adverso más frecuente es el síndrome de lisis tumoral. Son una serie de alteraciones metabólicas producidas por la rápida destrucción de las células tumorales. Típicamente encontramos: hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hipertotassemia y fallo renal agudo (debido a la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales). La edad superior a 10 años, esplenomegalia, masa mediastínica y recuento inicial de leucocitos en sangre periférica  $>20.000 / \text{mm}^3$  son factores relacionados con el riesgo de padecer síndrome de lisis tumoral. El tratamiento consiste básicamente en hiperhidratar a los pacientes y administrar medicaciones que reduzcan la producción de ácido úrico (alopurinol o rasburicasa). Si estas terapias no son efectivas, puede ser necesaria la hemodiálisis temporal (22).

#### 4.5.2. Consolidación o intensificación

Es la segunda fase del tratamiento y tiene que iniciarse lo antes posible una vez alcanzada la remisión completa. Los objetivos principales de esta fase son prevenir la recidiva medular, reducir la carga tumoral residual y prevenir la aparición de resistencias quimioterápicas. La necesidad de esta terapia se debe a que los pacientes presentan múltiples subclones genéticos con potencial leucémico (indetectables con la enfermedad mínima residual) a parte de la clona principal que supuestamente ya ha sido eliminada (23).

La fase de consolidación suele tener una duración entre 4 y 8 meses. Se utilizan diversos tratamientos quimioterápicos con distintos mecanismos de acción que aquellos fármacos usados en la fase de inducción.

Las terapias de intensificación se utilizan en según qué subgrupos de riesgo y se trata de la administración de altas dosis de quimioterapia en periodos de 4 a 8 semanas. Estos pacientes, en consecuencia, tendrán mayor riesgo de padecer neutropenias febres y enfermedades infecciosas invasivas.

Mención aparte merece el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). En los pacientes de alto riesgo seleccionados o en aquellos que han recidivado, el TPH es una opción terapéutica siempre que se consiga una remisión completa. Las indicaciones claras de TPH son la hipodiploidía grave, los pacientes con reordenamientos del gen MLL y los pacientes afectos de LAL menores de 1 año. Existen otras indicaciones como la recidiva de la enfermedad después de la fase de consolidación, pero no han demostrado tanta mejoría en la supervivencia. El TPH de donante emparentado es el preferible ya que ha demostrado menores tasas de enfermedad injerto contra huésped y menos infecciones graves (24).

#### 4.5.3. Terapia de mantenimiento

Es la última fase del tratamiento de la LAL. Se basa en la administración de 6-mercaptopurina oral con la administración de vincristina o asparraginasa semanal, metotrexate intramuscular y terapia intratecal.

#### 4.5.4. Terapia intratecal

Antes de iniciar los tratamientos preventivos de afectación del SNC hasta un 80% de los pacientes afectos de LAL que ya estaban en remisión completa podían presentar afectación leucémica del líquido cefalorraquídeo o ‘meningitis leucémica’. Inicialmente se utilizó la radioterapia craneoespinal para la prevención y/o tratamiento de esta dolencia. No obstante, se apreció que estos pacientes presentaban mayores efectos secundarios como disminución progresiva de la atención, calcificaciones intracraneales, segundos tumores del SNC, etc., y se decidió cambiar de protocolo y pasar a administrar altas dosis de terapia quimioterápica intratecal.

Los fármacos que se emplean normalmente son la citarabina, el metotrexate y la hidrocortisona. Esta terapia se ha relacionado con problemas de neurotoxicidad aguda, pudiendo asemejar un ictus cerebral, normalmente de carácter autolimitado (25).

#### 4.5.5. Efectos secundarios

Durante el tratamiento de la LAL, los pacientes son sometidos, sobretodo en las fases de inducción y de consolidación, a un mayor riesgo de sufrir enfermedades infecciosas potencialmente muy graves. Por ello, se instauró la terapia profiláctica antibiótica normalmente con ciprofloxacino vía oral así como otras recomendaciones higiénico-dietéticas. Gracias a estas medidas se ha conseguido disminuir notablemente los episodios de enfermedades invasivas (26).

Últimamente también se está prestando atención a todas las alteraciones psiquiátricas que puede acarrear para el enfermo y para su entorno. En un estudio se ha apreciado que los niños afectos de LAL pueden tener ansiedad, sobretodo los primeros meses después del diagnóstico. También estos pacientes, y su entorno, tienen mayor riesgo de sufrir episodios de depresión, con mayor riesgo que la población general (27).

## **5. METODOLOGÍA**

Se ha realizado un estudio retrospectivo y observacional, mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes afectos de LAL atendidos en la Unidad de Oncopediatría del Hospital Infantil Universitario ‘Miguel Servet’ entre enero de 2001 y diciembre de 2012.

Se establecieron los siguientes datos de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
  - o Edad comprendida entre 1 y 18 años.
  - o Diagnóstico de LAL según los criterios diagnósticos de los protocolos del grupo PETHEMA.
  - o Haber presentado un seguimiento y un tratamiento de acuerdo con el grupo de riesgo asignado.
- Criterios de exclusión:
  - o Edad menor de un año por seguir otro esquema de tratamiento.
  - o Edad superior a 18 años por no realizarse el seguimiento en dicha unidad.
  - o Pacientes que no han presentado un tratamiento o un seguimiento adecuados, por ejemplo por traslado a su país de origen.

Los pacientes incluidos recibieron tratamiento según los distintos protocolos de actuación del grupo PETHEMA:

- Bajo riesgo: Protocolo PETHEMA LAL-BR 2001 o PETHEMA LAL-BR 1989.
- Riesgo intermedio: Protocolo PETHEMA LAL-RI 1996.
- Alto riesgo: Protocolo PETHEMA LAL AR 2005 o PETHEMA LAL-AR 1993.

De todos los pacientes incluidos se recogieron los siguientes datos:

- Epidemiológicos:
  - o Sexo
  - o Edad al diagnóstico
  - o Mes y año de diagnóstico
  - o Antecedentes familiares y personales de interés.
- Datos clínicos y analíticos del debut de la enfermedad:
  - o Síntoma principal y secundario de presentación.
  - o Cifra total de leucocitos y porcentaje de células blásticas en sangre periférica.
  - o Cifra de hemoglobina, hematocrito y número de plaquetas.

- Aparición de síndrome de lisis tumoral.
- Datos diagnósticos y grupo de riesgo asignado:
  - Aspirado médula ósea: Clasificación FAB (L1, L2, L3), línea celular (B o T), número de blastos en médula ósea.
  - Citogenética: número de cromosomas (haploide, diploide, hiperdiploide), mutaciones genéticas específicas (*t(12;21)*, *t(9;22)*...), tasa proliferativa ADN o tasa mitótica.
  - Grupo de riesgo asignado y protocolo asignado.
- Datos de seguimiento:
  - Enfermedad Mínima Residual (EMR): Después de la fase de inducción, después de la fase de consolidación.
  - Recidiva de la LAL.
  - Cambio protocolo de actuación, intensificación, trasplante médula ósea.
  - Número de complicaciones más frecuentes: Neutropenias febriles, bacteriemias, etc.
  - *Exitus*: Motivo y edad.
  - Tiempo de seguimiento y tiempo libre de enfermedad.

Se consideró que un paciente era de Alto Riesgo cuando: presentara al diagnóstico alguna característica del grupo de AR o presentara una EMR positiva al finalizar la fase de inducción.

Se ha realizado un estudio descriptivo y analítico mediante el programa SPSS versión 22.0. Se han obtenido tablas resumen para todas las variables en función de la variable explicativa principal según: Variables cualitativas (frecuencias), variables cuantitativas (media, mediana, desviación típica, etc.) y variables tiempo (recuento de eventos observados y censurados). El valor de significación estadística ha sido de  $p=0,05$ .

Para buscar la asociación entre variables cualitativas se han usado el test de Chi-cuadrado y el test de Fischer. Para establecer relación entre variables cualitativas y cuantitativas se ha utilizado la *t* de Student. Previamente se han utilizado los tests de Kolmogorov y Sapiro para determinar la normalidad o no de las distintas variables.

Se definió como supervivencia libre de eventos (SLE) el tiempo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la aparición de: Recidiva, aparición de segundo tumor o muerte (lo primero que ocurriese). Se definió como supervivencia global (SG) el tiempo en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de *exitus* o la última fecha de seguimiento.

Para realizar el análisis, ya sea univariante o bivariante se ha analizado el tiempo SLE y el tiempo de SG respecto los distintos factores clínicos, analíticos y pronóstico, mediante curvas de Kaplan-Meier y expresando las diferencias entre estas mediante el test estadístico de Log-Rank con un valor de significación estadística de 0,05. Se ha estudiado la SLE y la SG según: Sexo, edad al diagnóstico, presencia de blastos o leucocitosis, alteraciones hematológicas, cuantificación numérica ADN, tasa replicación de ADN, grupo de riesgo de clasificación de LAL, y presencia o no de ingreso por neutropenia febril.

## 6. RESULTADOS

Entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2012 se han atendido un total de 72 pacientes afectos de LAL en la Unidad de Oncopediatría del Hospital Infantil Universitario ‘Miguel Servet’ de Zaragoza. Dos pacientes eran menores de un año por lo que no han sido incluidos en el trabajo y otros 3 no han presentado un seguimiento en dicha unidad ya que se han trasladado a otro centro o otros países. De tal modo que queda una muestra total de 67 pacientes.

### 6.1 Características de los pacientes

Ha habido un total de 67 pacientes en 12 años analizados, con lo que hay 5,58 nuevos pacientes / año. Los años que ha habido más números de debuts son: el 2003 con nueve debuts y el 2001 y 2009 con 7 debuts cada uno.

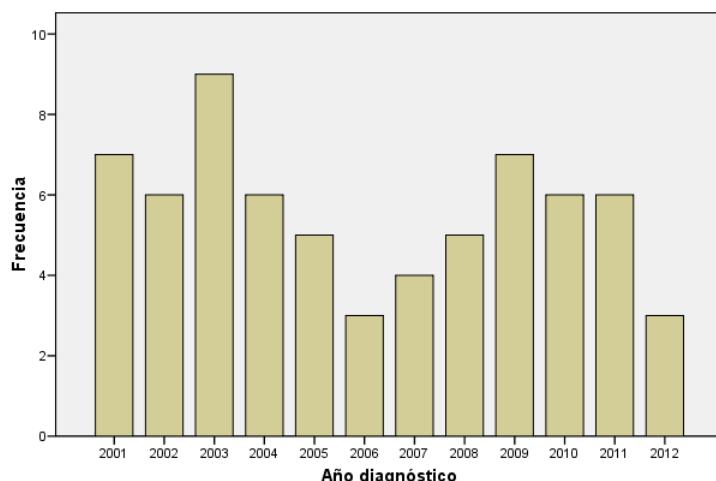


Figura 6.1. Tabla de frecuencias de la distribución de casos según el año de diagnóstico.

Analizando los pacientes por meses de diagnóstico, se puede apreciar que hay mayor número de diagnósticos en los meses o estaciones frías del año, otoño e invierno, siendo el mes que más diagnósticos presenta, hasta 10, el mes de enero.

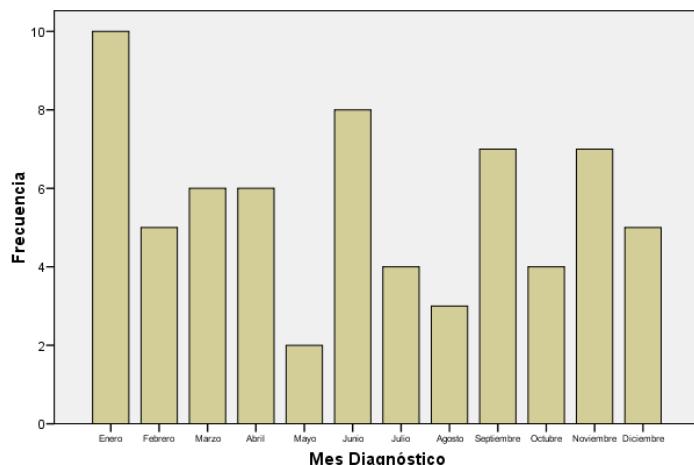


Figura 6.2. Tabla de frecuencias de la distribución de casos según el mes de diagnóstico.

Ha habido un total de 40 debuts en varones (59,7%) y 27 debuts en mujeres (40,3%), manteniendo una relación sexo masculino/sexo femenino de 1,48:1, relación prácticamente idéntica a la de 1,5:1 publicada según el Registro Nacional de Tumores.

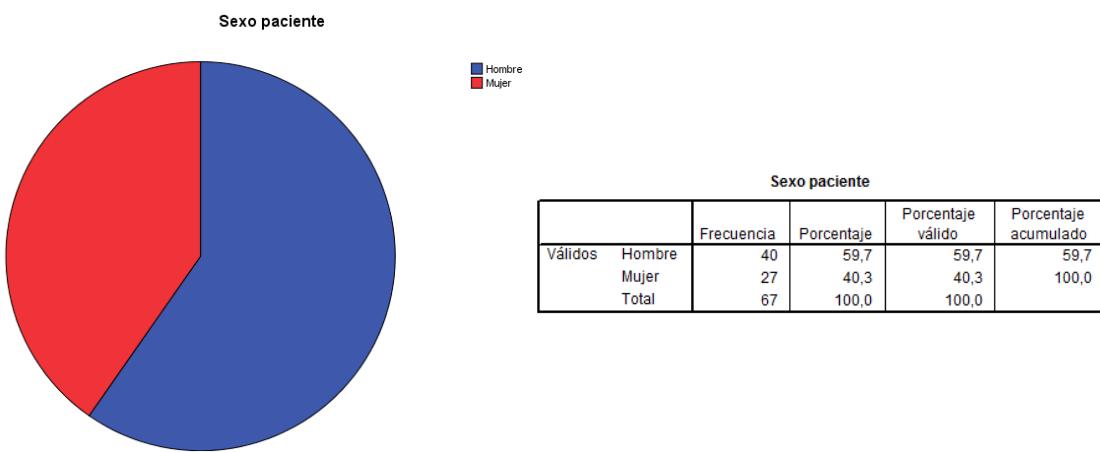


Figura 6.3. y Tabla 6.1. Gráfico de sectores de la distribución de los pacientes según el sexo.

Del total de pacientes analizados, 16 pacientes (23,9%) presentaban antecedentes familiares oncológicos, frente a los 45 que no los presentaban y 6 pacientes que no estaba reflejada esta información. De los pacientes que presentaban antecedentes familiares oncológicos, 4 presentaban antecedentes de leucemia (5,9% del total) mientras 12 (17,9%) presentaban antecedentes de distintos tipos de carcinomas.

Un 95,5% de los pacientes eran sujetos previamente sanos, sin antecedentes personales de interés y correctamente inmunizados hasta la fecha. A destacar 2 pacientes que presentaban síndrome de Down (2,9% del total) y un paciente con síndrome de Aarskog, un síndrome ligado al cromosoma X que produce una serie de displasias faciogenitales, discapacidad intelectual y retraso en la maduración sexual.

La media de edad de los pacientes de la muestra en el momento del diagnóstico era de 6,05 años, con una desviación típica de 4,06 y una mediana de 4,93 años. El paciente más pequeño tenía 1,3 años en el momento del diagnóstico y el más mayor de 16,78 años.

Si distribuimos a los pacientes por grupos de edad, apreciamos que un 60,7% de los pacientes tienen entre 1 y 6 años siendo el grupo de edad con más frecuencia al diagnóstico los pacientes situados entre los 3 y los 6 años de edad (preescolar).

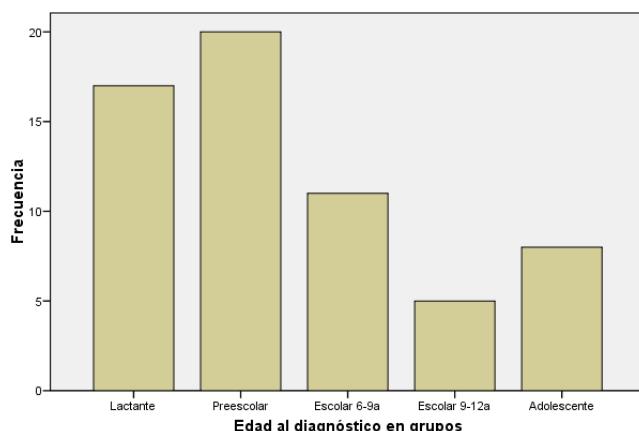
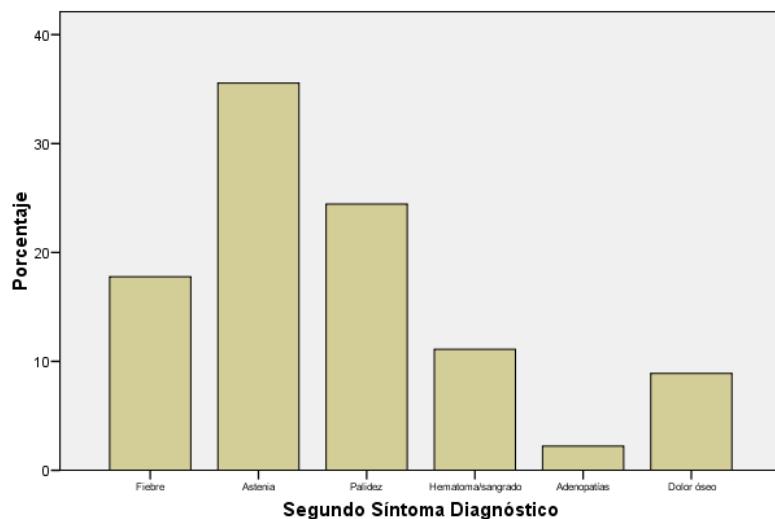
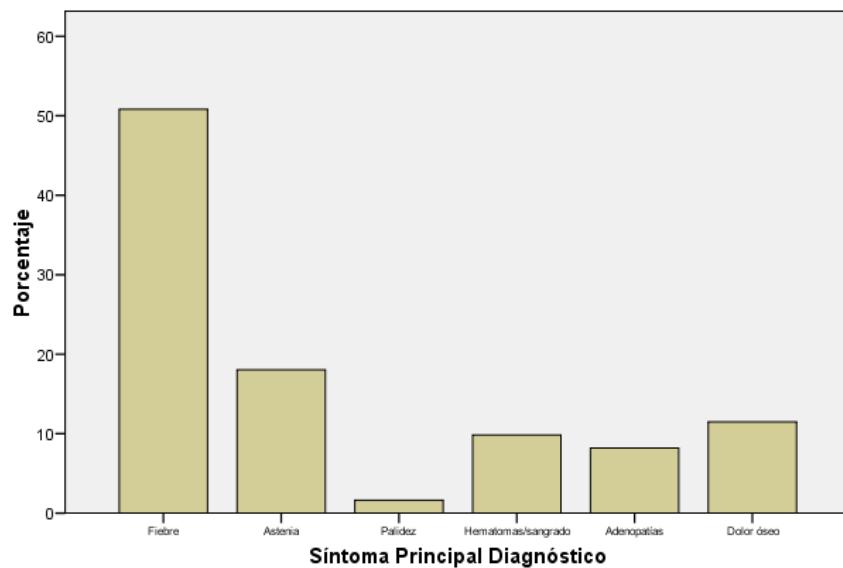


Figura 6.4. Tabla de frecuencia según grupos de edad en el momento del diagnóstico

## 6.2 Síntomas y diagnóstico

Para analizar los síntomas al diagnóstico, se dividió la recogida de datos según el diagnóstico principal por el que habían consultado, y el diagnóstico secundario (si es que lo presentaban) acompañante. Un 50,8% de los pacientes presentaban fiebre en el momento del diagnóstico de LAL como síntoma principal, seguido de astenia en un 18% de los pacientes y dolor óseo en un 11,5% de los pacientes. Analizando el segundo síntoma acompañante más frecuente, se ha apreciado que la astenia es el más frecuente con un 35,5% de los pacientes y palidez en un 24,4% de los pacientes.

Si analizamos los datos según grupos de edad, podemos apreciar que los pacientes menores de 6 años presentan fiebre como diagnóstico principal en un 59,4% de los casos, mientras que los mayores de 6 años solo lo presentan en el 37,5% de los casos (diferencia no significativa con Test Chi-cuadrado  $p=0,249$ ), presentando otros síntomas como hematomas, adenopatías o dolor óseo.



Síntoma Principal Diagnóstico	Edad al diagnóstico en grupos				
	Lactante	Preescolar	Escolar 6-9a	Escolar 9-12a	Adolescente
	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento
Fiebre	11	10	4	2	4
Astenia	2	5	2	1	1
Palidez	1	0	0	0	0
Hematomas/sangrado	2	1	1	0	2
Adenopatías	0	2	2	1	0
Dolor óseo	1	2	2	1	1

Figuras 6.5. y 6.6. y Tabla 6.2. Frecuencia de síntomas principales y secundarios al diagnóstico y según grupos de edad.

En 7 de los 67 pacientes analizados, no quedaban reflejadas las cifras analíticas en el momento del diagnóstico ya que se diagnosticaron en otro centro y no aportaban las analíticas de dicho centro. De los 60 pacientes analizados, la cifra media de leucocitos en la analítica de debut fue de 27872,17 leucocitos / mm<sup>3</sup> (mediana 9350 leucocitos / mm<sup>3</sup>), un 36,7% presentaban cifras de leucocitos por encima de 20.000 leucocitos / mm<sup>3</sup>. Del total de pacientes, en un 80% se apreciaban blastos en sangre periférica,

siendo la media del porcentaje de blastos visualizados de 48,9% (mediana 45%, DS 27,6). La cifra de hemoglobina media al diagnóstico fue de 8,17 gr/dL (mediana 7,85 gr/dL, DS 2,53), con una cifra de hematocrito media de 23,75% (mediana 22,55%, DS 7,52) y una cifra de plaquetas totales media al diagnóstico de 82.616 plaquetas / mm<sup>3</sup> (mediana 52.000 plaquetas / mm<sup>3</sup>). No existen diferencias significativas entre la edad al diagnóstico y las cifras de leucocitos totales (Test Kruskall Wallis para variable no normal p=0,479). Tampoco existen diferencias entre la edad al diagnóstico y las cifras de hemoglobina (Test Anova p=0,148), ni en las cifras de plaquetas (Test Kruskall Wallis para variable no normal p=0,484).

Un 28,3% de los pacientes presentaban anemia en el momento de debut, un 8,3% presentaban plaquetopenia y un 3,3% leucopenia. Un 26,7% de los sujetos presentaban afectación de 2 series hematológicas y un 13,3% presentaba pancitopenia, con afectación de las 3 series. Mientras, un 20% de los pacientes no presentaba ninguna alteración hematológica, exceptuando la visualización de blastos en sangre periférica.

	Leucocitos Totales Diagnóstico	% blastos en diagnóstico	Cifra Hb al diagnóstico (g/dL)	% hematocrito diagnóstico	Cifra Plaquetas Diagnóstico
N	60	49	60	60	60
Válidos					
Perdidos	7	18	7	7	7
Media	27872,17	48,9000	8,175	23,753	82616,67
Mediana	9350,00	45,0000	7,850	22,550	52000,00
Desv. típ.	49896,080	27,64225	2,5350	7,5215	98070,554
Mínimo	1000	5,00	3,4	10,6	5000
Máximo	268300	96,00	14,6	43,9	561000

Tabla 6.3. Estadísticos descriptivos de las cifras hematológicas en la analítica de debut.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Anemia	17	25,4	28,3	28,3
Plaquetopenia	5	7,5	8,3	36,7
Leucopenia	2	3,0	3,3	40,0
Bicitopenia	16	23,9	26,7	66,7
Pancitopenia	8	11,9	13,3	80,0
Sin alteración	12	17,9	20,0	100,0
Total	60	89,6	100,0	
Perdidos				
Sistema	7	10,4		
Total	67	100,0		

Tabla 6.4. Tipos de alteraciones hematológicas presentadas por los pacientes en el debut.

Se realizó aspirado de médula ósea en todos los pacientes, mostrando una celularidad >25% de células blásticas en todos ellos, criterio diagnóstico de LAL. Según los criterios morfológicos FAB, presentaban morfología L1 un 17,9% (12 pacientes), L2 un 76,1% (51 pacientes) y L3 un 6% (4 pacientes).

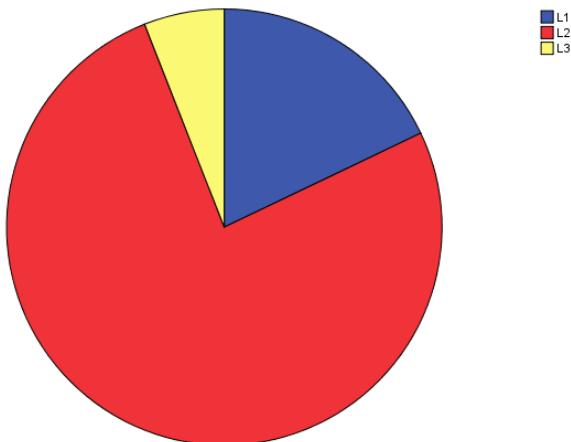


Figura 6.7. Gráfico de sectores según la distribución de la citomorfología de la médula ósea.

Un 89,6% (60 pacientes) anticuerpos de membrana (CDs) compatibles con inmunofenotipo B, un 9% (6 pacientes) expresaban CDs compatibles con inmunofenotipo T y un paciente presentaba leucemia compatible con células dendríticas.

Un 28,4% de los pacientes presentó algún tipo de mutación genética, siendo la más frecuente la t(12;21) estando presente en un 63,2% de los pacientes con mutación o un 17,9% del total de pacientes. En nuestra muestra ningún paciente presentó la t(9;22).

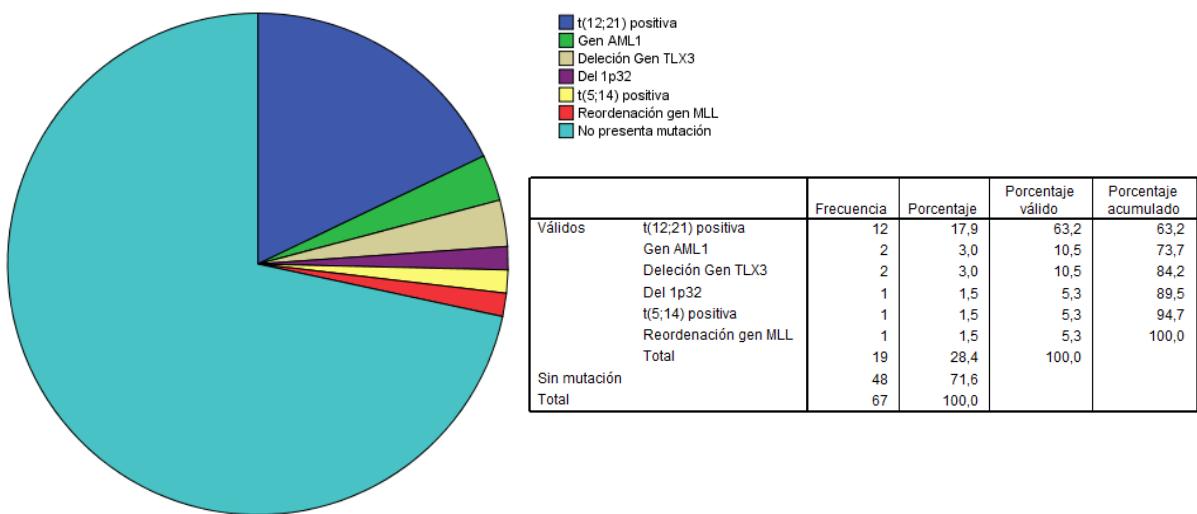


Figura 6.8. Gráfico de sectores de los distintos tipos de mutación genética y sus porcentajes.

Si analizamos el número de cromosomas de las células blásticas de nuestra muestra, un 70,1% de los pacientes presentan un número diploide de cromosomas, es decir, no presentan anomalías en la cantidad de cromosomas. Un 7,5% (5 pacientes) presentan aneuploidía, lo que les confiere un peor pronóstico, y un 22,4% (15 pacientes), presentan hiperdiploidía, lo que les proporciona un mejor pronóstico.

La tasa proliferativa o tasa mitótica de ADN media es de 6,9% (mediana 6,5% y DS 5,2). Si agrupamos por grupos, un 42,3% de los pacientes presentan una tasa proliferativa baja, un 11,5% intermedia y un 46,2% presentan una alta tasa proliferativa.

Solo un paciente presentó síntomas compatibles con síndrome de lisis tumoral. Se realizó despistaje de enfermedad en el sistema nervioso central en todos los pacientes y solo uno presentó células blásticas en el líquido cefalorraquídeo.

Se asignó a los pacientes a los distintos grupos de riesgo y, en consecuencia, a los distintos grupos de tratamiento según sus características epidemiológicas, clínicas, analíticas, citomorfológicas y citogenéticas. Inicialmente, un 55,2% (37 pacientes) se asignaron al grupo de bajo riesgo, un 37,3% (25 pacientes) se asignaron al grupo de riesgo intermedio y un 7,5% (5 pacientes) se asignaron inicialmente al grupo de alto riesgo.

Los pacientes asignados al grupo de Bajo Riesgo siguieron los esquemas de tratamiento del protocolo LAL-PETHEMA BR-2001. Los pacientes de Riesgo Intermedio, siguieron las indicaciones del protocolo LAL-PETHEMA RI-1996. Y los pacientes de Alto Riesgo, siguieron las indicaciones de los protocolos LAL-PETHEMA AR-1993 o AR-2005 dependiendo del año de diagnóstico.

### **6.3 Tratamiento y efectos secundarios**

Todos los pacientes iniciaron tratamiento correctamente. En la valoración al día +35 de iniciado el tratamiento, es decir, al final de la fase de inducción, 4 pacientes (un 5.9% del total) presentaron enfermedad mínima residual positiva y tuvieron que pasar a tratamientos más intensivos.

En la valoración al final de la fase de consolidación, 2 pacientes presentaron enfermedad mínima residual positiva.

Analizando las complicaciones a lo largo del tratamiento, un 51,7% de los pacientes han presentado uno o más ingresos por neutropenia febril. Si analizamos los ingresos por neutropenia febril según los distintos grupos de edad, no encontramos diferencias significativas (Test Fisher p=0,289).

Edad al diagnóstico en grupos	Lactante	Recuento % de Edad al diagnóstico en grupos	Neutropenia Febril		Total
			Si	No	
	Preescolar	Recuento % de Edad al diagnóstico en grupos	9 37,5%	15 62,5%	24
	Escolar 6-9a	Recuento % de Edad al diagnóstico en grupos	7 58,3%	5 41,7%	12
	Escolar 9-12a	Recuento % de Edad al diagnóstico en grupos	4 80,0%	1 20,0%	5
	Adolescente	Recuento % de Edad al diagnóstico en grupos	2 25,0%	6 75,0%	8
Total		Recuento % de Edad al diagnóstico en grupos	31 46,3%	36 53,7%	67

Tabla 6.5. Tabla de contingencia que relaciona la edad al diagnóstico con la neutropenia febril.

Analizando los pacientes que ingresaron debido a neutropenias febris comparando los distintos grupos de riesgo de LAL encontramos diferencias significativas con un test de Chi-cuadrado con  $p=0,032$ . El 100% de los pacientes del grupo de Alto Riesgo presentaron ingresos por neutropenia febril, frente al 48% del grupo de Riesgo Intermedio y al 37,8% del grupo de Bajo Riesgo. No encontramos diferencias significativas según la citomorfología (Test de Fischer  $p=0,242$ ) ni según el inmunofenotipo (Test de Fischer  $p=0,390$ ) ni según el número de copias de ADN de las células tumorales (Test de Fischer  $p=0,187$ ).

Clasificación Riesgo Leucemia	Bajo Riesgo	Recuento % de Clasificación Riesgo Leucemia	Neutropenia Febril		Total
			Si	No	
	Riesgo intermedio	Recuento % de Clasificación Riesgo Leucemia	12 48,0%	13 52,0%	25
	Alto Riesgo	Recuento % de Clasificación Riesgo Leucemia	5 100,0%	0 .0%	5
Total		Recuento % de Clasificación Riesgo Leucemia	31 46,3%	36 53,7%	67

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asimótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,894*	2	,032
Razón de verosimilitudes	8,809	2	,012
Asociación lineal por lineal	4,999	1	,025
N de casos válidos	67		

Tabla 6.6. Tabla de contingencia que relaciona los ingresos con neutropenia febril con la clasificación de leucemia.

Un 19,4% ( $n=13$ ) de los pacientes presentaron otras complicaciones potencialmente graves a lo largo del tratamiento: 4 pacientes presentaron neumonías, 2 presentaron necrosis avascular de cadera, 1 endocarditis infecciosa, 1 hematoma subdural, 3 aspergilosis broncopulmonares, 1 sepsis por E.Coli, 1 síndrome hemolítico-urémico y 1 encefalitis post-varicelosa.

Durante el seguimiento de los pacientes, un 6,7% (10 pacientes) han presentado recidiva de su enfermedad, 4 pertenecientes al grupo de bajo riesgo, 4 al de riesgo intermedio y 2 al de alto riesgo.

Un 6,7% de los sujetos (10 pacientes) han sido trasplantados de médula ósea, 1 está en lista de búsqueda de donante. De los pacientes trasplantados, 3 han recibido trasplante alogénico de donante no emparentado, 3 trasplante alogénico de donante emparentado y 4 trasplantes autólogos.

Ningún paciente ha presentado hasta la fecha la aparición de un segundo tumor.

En nuestra muestra ha habido un total de 10 exitus, el 6,7% del total. 3 pacientes han fallecido como complicaciones del trasplante de médula ósea, 2 pacientes han fallecido como consecuencia de recidiva leucémica después de trasplante, 3 pacientes como consecuencia de recidiva tumoral sin llegar a trasplante, 1 debido a hemoptisis masiva secundaria a aspergilosis broncopulmonar, y un paciente de alto riesgo que recidivó y dada su enfermedad de base se decidió adecuar el esfuerzo terapéutico.

#### 6.4 Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global

La supervivencia global libre de eventos (SLE), es decir, libre de recidivas, muerte o aparición de segundos tumores es del 80,6%. La media de meses de seguimiento es de 140,6 meses con una DS de 7,48. Analizando por ambos sexos, los varones tienen una SLE del 77,5% con una media de seguimiento de 135,9 meses. En cambio las mujeres presentan una SLE de 85,2% con una media de seguimiento de 147,7 meses. No existen diferencias significativas entre los grupos, siendo el test de Log Rank no significativo con una  $p=0,457$ .

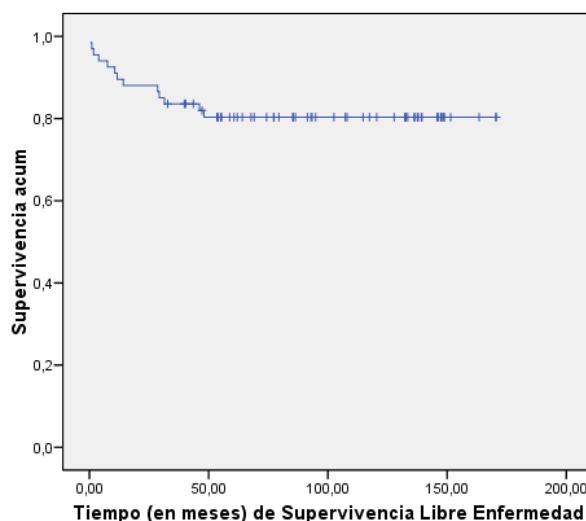


Figura 6.9. Curva Kaplan-Meier de SLE global de todos los pacientes.

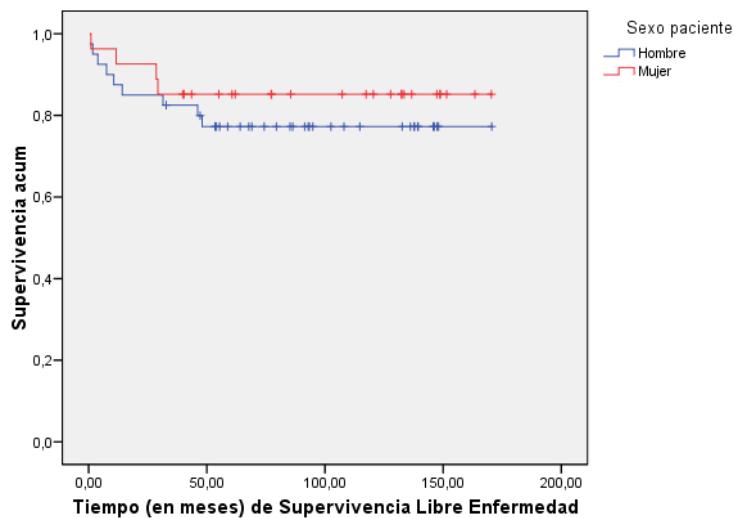


Figura 6.10. Curva Kaplan-Meier de SLE global comparando ambos sexos.

Analizando por grupos de edad al diagnóstico, los lactantes (1-3 años) presentan una SLE del 83,3% con un tiempo medio de seguimiento de 144,53 meses, los preescolares (3-6 años) presentan una SLE de 83,3% con un tiempo medio de seguimiento de 138,87 meses, los escolares de 6-9 años son el grupo que menor SLE presenta con un 66,7% y un tiempo medio de seguimiento de 106,78 meses, los escolares de 9 a 12 años presentan un SLE de 87,5% con un tiempo medio de seguimiento de 117,42 meses y los adolescentes presentan un SLE de 87,5% con un seguimiento medio de 119,6 meses. No existen diferencias significativas entre los grupos, siendo el test de Log Rank no significativo con  $p=0,799$ .

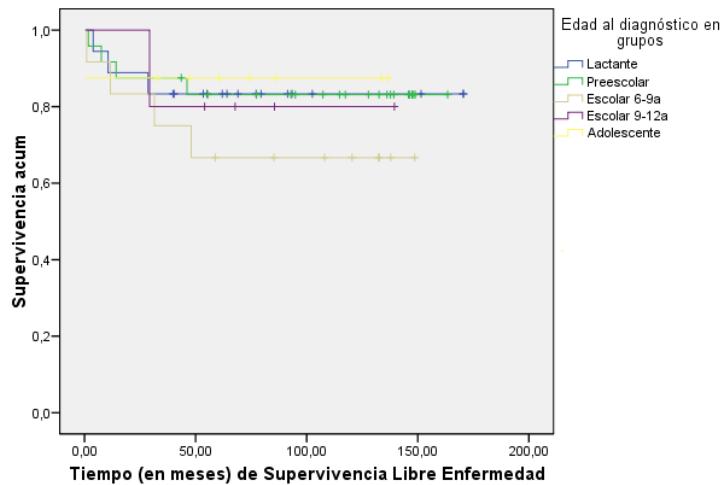


Figura 6.11. Curva Kaplan-Meier de SLE según los grupos de edad al diagnóstico.

La SLE de los pacientes con leucocitosis al diagnóstico es de 76% frente al 83,3% de los pacientes que no presentaban leucocitosis, diferencia no significativa. Los pacientes que presentan blastos en sangre periférica al diagnóstico tienen una SLE de

77,1% frente al 91,7% de los que no presentan blastos en sangre periférica, diferencia no significativa. Tampoco se aprecian diferencias si comparamos los grupos de las distintas alteraciones hematológicas (anemia, plaquetopenia, etc.).

Si comparamos según la citomorfología, podemos apreciar como la SLE del grupo L1 es de 66,7%, del grupo L2 de 84,3% y del grupo L3 de 75%. Así, parece ser que la morfología L1 podría asociarse con un peor pronóstico, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

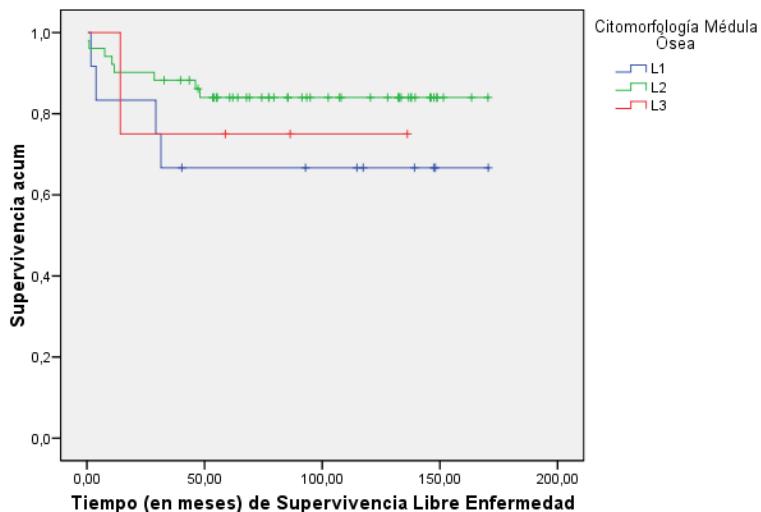


Figura 6.12. Curva Kaplan-Meier de SLE comparando los distintos grupos de citomorfología.

Tampoco se aprecian diferencias significativas comparando los distintos grupos según el número de copias de cromosomas (diploide, aneuploide, hiperdiploide), presentando los tres grupos una SLE del 80%. Si analizamos los datos según el índice mitótico o de replicación de ADN apreciamos que aquellos pacientes que presentan un índice de replicación intermedio, presentan una SLE del 100%, mientras que los que presentan un índice mitótico bajo tienen una SLE de 77,3% y los que tienen un índice alto tienen una SLE de 75%.

Comparando los distintos grupos de riesgo de leucemia, observamos como el grupo de bajo riesgo tiene un SLE de 83,8% con un tiempo medio de seguimiento de 145,24 meses, el grupo de riesgo intermedio tiene una SLE de 80% con una media de seguimiento de 135,39 meses y los pacientes de alto riesgo tienen una SLE del 60% con un tiempo medio de seguimiento de 87,3 meses. Estas diferencias no son significativas.

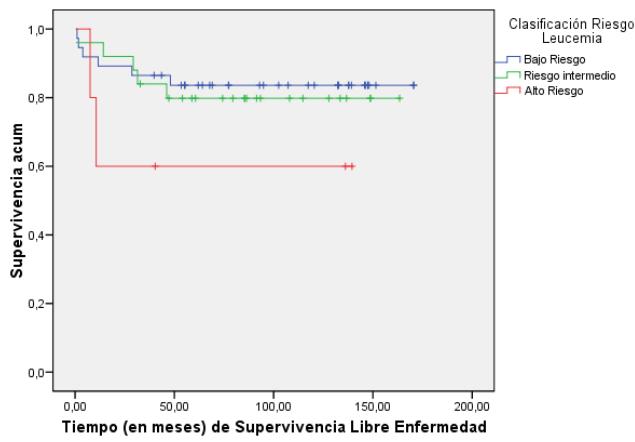


Figura 6.13 Curva Kaplan-Meier de SLE por cada grupo de riesgo de LAL.

Si analizamos los pacientes que durante el proceso han tenido algún ingreso por neutropenia febril, apreciamos que los que sí que han tenido ingreso tienen una SLE de 61,3% frente a los que no han presentado ningún ingreso que tienen una SLE de 97,2%, resultados estadísticamente significativos con un Log Rank  $p<0,001$ .

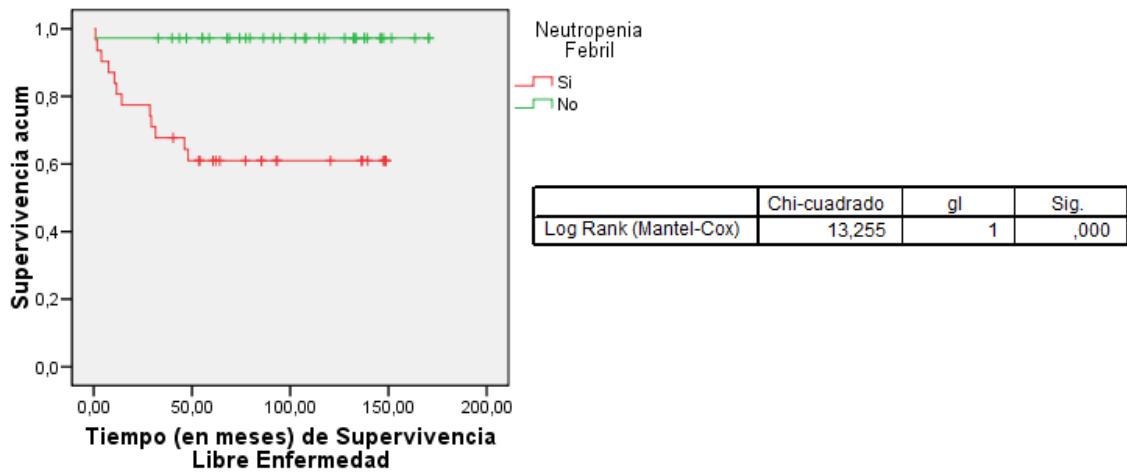


Figura 6.14 Curva Kaplan-Meier de SLE de pacientes que han presentado o no neutropenia febril y análisis estadístico.

Estos resultados podrían estar sesgados porque los pacientes que más frecuentemente presentan neutropenia febril son aquellos de un grupo de riesgo intermedio o alto ya que reciben terapias más agresivas. En el grupo de riesgo intermedio apreciamos que los que han presentado neutropenia febril tienen una SLE del 66,7%, frente al 92,3% que no han presentado ingresos por este motivo, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa (Log Rank  $p=0,142$ ).

Analizando la supervivencia global (SG), es decir los pacientes vivos o muertos al final del seguimiento, apreciamos que la SG para el conjunto de los sujetos es de 85,1%, con un tiempo medio de seguimiento de 147,53 meses (DS 6,73). Comparando entre sexos, apreciamos que los hombres tienen una SG de 82,5% (7 pacientes fueron

exitus), mientras que las mujeres tienen una SG de 88,9% (3 pacientes exitus), diferencia no significativa.

Comparando por los distintos grupos de edad al diagnóstico no apreciamos diferencias significativas. El grupo que presenta una SG menor, del 80%, es el grupo de escolares de 9 a 12 años.

Tampoco se aprecian diferencias entre los pacientes que presentaban expresión de blastos en sangre periférica ni en los que presentaban leucocitosis.

Si dividimos a los pacientes por la citomorfología de las células blásticas, la SG de la forma L1 es del 75%, de la L2 88,2% y de la L3 del 75%. Tampoco apreciamos diferencias significativas entre los grupos de anomalías numéricas de los cromosomas ni comparando los grupos según la tasa mitótica del ADN.

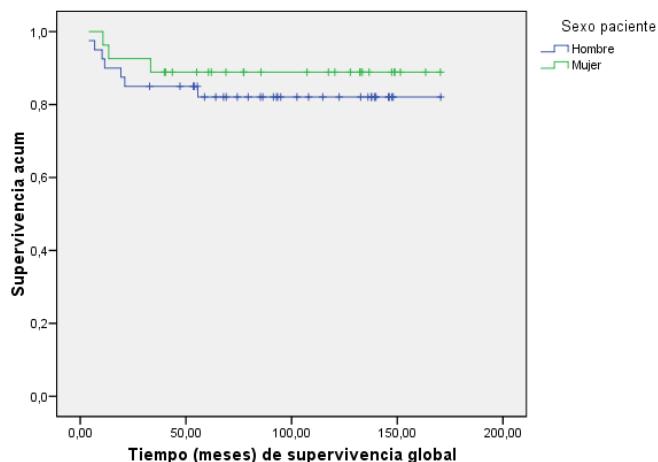


Figura 6.15. Curva Kaplan-Meier de SG comparando ambos sexos.

Comparando los distintos grupos de riesgo, la SG de los pacientes de bajo riesgo es de 89,2%, de los pacientes de riesgo intermedio de 84% y de los pacientes de alto riesgo del 60%, diferencias no significativas.

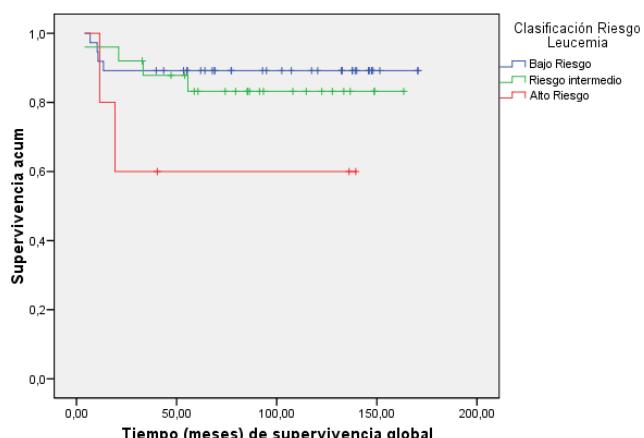


Figura 6.16. Curva Kaplan-Meier de SG comparando los distintos grupos de riesgo.

Si comparamos la SG entre los pacientes que han padecido o no neutropenia febril observamos, igual que cuando comparábamos la supervivencia libre de eventos, que los que han presentado algún ingreso por este motivo presentan una SG de 71%, mientras que los que no han presentado ingresos por neutropenia febril tienen una SG de 97,2%, diferencia estadísticamente significativa, con un Log Rank  $p=0,003$ . No apreciamos diferencias significativas si analizamos la SG entre los estratos de los grupos de riesgo.

## **7. DISCUSIÓN**

Se ha realizado un resumen de 12 años de seguimiento de la población infantil afecta de LAL en Aragón, Rioja y Soria. En nuestra muestra tenemos una media de 5,58 pacientes cada año. La relación entre hombres y mujeres es de aproximadamente 1,5:1 una relación semejante a la referida en el Registro Nacional de Tumores pero un poco menor comparada con otras series publicadas y lo referido en la literatura anglosajona donde la relación hombre-mujer es de 2:1.

Observando los meses de diagnóstico, parece que los meses fríos, sobretodo de noviembre a marzo, existen más diagnósticos de LAL que los meses calurosos (exceptuando junio). Esta tendencia podría hacer pensar en posibles desencadenantes de la enfermedad, quizá algún agente infeccioso que se transmiten más en los meses fríos (28).

Un 23,9% de los pacientes presentaban antecedentes familiares oncológicos, un porcentaje bastante elevado. Esta cifra podría estar en relación a las teorías de que los pacientes afectos de LAL tienen una cierta predisposición genética y que debido a algún otro factor externo desarrollan la enfermedad. Más estudios genéticos, sobretodo analizando ciertas familias afectas, serían necesarios para determinar estos factores y poder realizar un correcto consejo genético (29).

La edad media de diagnóstico de nuestra muestra fue de 6,05 años (mediana 4,93 años, DS  $\pm 4,06$ ) una edad ligeramente superior a la de las series publicadas que se encuentran entre los 2 y los 5 años. No obstante, el 60,7% de los pacientes de la muestra tenían entre 1 y 6 años.

El síntoma más frecuente por el que habían consultado los pacientes en el momento del debut era el de fiebre, más del 50% de los pacientes habían consultado por este motivo, seguido de la astenia y la palidez. Además, en nuestra muestra hemos apreciado como los niños más pequeños presentan con mayor frecuencia fiebre, mientras que los preadolescentes o adolescentes, presentan síntomas más relacionados con la insuficiencia medular, es decir, hematomas, sangrados o palidez, o síntomas más específicos como adenopatías o dolores óseos.

Los pacientes presentaban en el momento del debut, una cifra media de 27.000 leucocitos /  $\text{mm}^3$ , y un 36,7% presentaban cifras de leucocitos por encima de 20.000 /  $\text{mm}^3$  cifras semejantes a las series publicadas donde se aprecia que los niños normalmente debutan con leucocitosis. También se ha observado que hasta un 80% de los pacientes presentaban presencia de blastos en sangre periférica. Solo un 3,3%

de los pacientes presentaban leucopenia (cifras de leucocitos por debajo de 2.000 / mm<sup>3</sup>) en el momento del debut.

Respecto a la afectación de las demás series hematológicas, la hemoglobina media en el momento de debut de nuestra muestra fue de 8,17 g/dL (mediana 7,85, DS ±2,53), con casi un 30% de los pacientes que presentaban anemia en el momento del debut. También se ha apreciado unos recuentos medios de plaquetas al diagnóstico de 82.616 plaquetas/mm<sup>3</sup>, tendiendo también a la plaquetopenia aunque solo un 8,3% de los pacientes presentaban plaquetopenia franca en el momento del diagnóstico. No se apreciaron diferencias significativas comparando los distintos grupos de edad. Un 26,7% de los sujetos presentaban afectación de 2 series hematológicas (30).

Analizando las características citomorfológicas, en nuestra serie la morfología más común de la FAB era la L2, con un 76,1% de los pacientes, seguido de la L1 (17,9%) y de la L3 (6%). Respecto al inmunofenotipo, un 89,6% de los pacientes expresaban CDs compatibles con inmunofenotipo B, mientras que un total de 6 pacientes (9%) presentaban una LAL compatible con inmunofenotipo T. Estos resultados difieren un poco de las series publicadas donde las LAL tipo T representan cerca del 15% del total.

En un 63,2% de nuestros pacientes no se ha hallado ninguna mutación genética. La mutación más frecuente ha sido la t(12;21) que se ha encontrado en 12 pacientes, recordemos que es de buen pronóstico. Entre toda la muestra han presentado 3 mutaciones compatibles con peor pronóstico: delección gen *TLX3*, t(5;14) y un paciente con reordenamiento del gen MLL. No ha habido ningún paciente que haya presentado la t(9;22).

El 70,1% de los pacientes presentan una carga cromosómica diploide en sus células blásticas, es decir, no presentan anomalías numéricas de los cromosomas. Un 22,4% presentan hiperdiploidía (>50 cromosomas) lo que les confiere mejor pronóstico y solo un 7,5% presenta aneuploidía (<46 cromosomas) criterio de mal pronóstico de enfermedad. Estas cifras se asemejan mucho a las publicadas en distintas series.

Aunque todos los pacientes recibieron tratamiento preventivo para el síndrome de lisis tumoral, solo un paciente presentó síntomas. También solo se apreció en un paciente afectación del líquido cefalorraquídeo por células blásticas en el momento del diagnóstico.

De forma global, un 55,2% de los pacientes se asignó al grupo de bajo riesgo según PETHEMA, un 37,3% se asignaron al grupo de riesgo intermedio, y un 7,5% (5 pacientes) se asignaron al grupo de alto riesgo. Estos resultados no son comparables

con los publicados en otras series ya que depende de los protocolos utilizados y de los criterios que tienen cada uno a la hora de clasificar a los pacientes.

Respecto al seguimiento de estos pacientes, un 51,7% de los niños, presentaron ingresos debidos a neutropenia febril. No se encontraron diferencias según los grupos de edad (Test Fisher  $p=0,289$ ). En cambio, y como era de esperar, si que se encuentran diferencias si analizamos los ingresos por neutropenia febril respecto los distintos grupos de tratamiento (Test Chi-Cuadrado  $p=0,032$ ) ya que los pacientes con RI o AR reciben terapias más agresivas y en consecuencia desarrollan mayores toxicidades hematológicas. No se encontraron diferencias analizando los pacientes según citomorfología de FAB, inmunofenotipo o número de copias de ADN de las células blásticas (31).

A lo largo del seguimiento, 13 pacientes presentaron otras complicaciones que derivaron en ingreso a parte de las neutropenias febres. Hubo 4 pacientes que presentaron neumonías, 2 con necrosis avascular de cadera y 3 aspergilosis broncopulmonares. Ningún paciente ha presentado hasta el momento cardiopatía derivada del tratamiento con antraciclinas.

Un 6,7% del total de pacientes han presentado recidiva de su enfermedad a lo largo del seguimiento y también un 6,7% de los pacientes han recibido Trasplante de Progenitores hematopoyéticos.

Analizando las curvas de supervivencia, se han dividido en dos tipos: la supervivencia libre de eventos (pacientes que han presentado recidiva, segundo tumor o muerte) y la supervivencia global (pacientes que han muerto). La SLE global de toda la muestra es de 80,6% con un tiempo medio de seguimiento de 140,6 meses. Existen pacientes que ya han sido dados de alta del servicio pero también existen muchos pacientes que aún siguen en seguimiento con lo que estas cifras podrían variar. No obstante son cifras prácticamente iguales a las publicadas en distintas series. Comparando entre sexos, también se aprecia que los hombres presentan una SLE menor, de 77,5% frente a las mujeres que presentan una SLE de 85,2%. Estas cifras están de acuerdo que el factor sexo masculino es de peor pronóstico en los pacientes afectos de LAL. Aunque estas diferencias no han sido significativas en nuestra muestra (32).

El grupo de edad que ha presentado una peor SLE ha sido el de 6 a 9 años, con una SLE de 66,7%. Los adolescentes presentan una SLE de 87,5%, aparentemente alta si tenemos en cuenta que la edad mayor de 10 años es un factor de riesgo

negativo, aunque quizás esto es debido a la poca cantidad de pacientes de la serie. Tampoco se mostraron diferencias significativas entre los grupos de edad.

Comparando las distintas cifras hematológicas en el debut no se han visto diferencias significativas respecto la SLE. Analizando la citomorfología, los pacientes con morfología L1 de la FAB presentan una SLE de 66,7%, menor que los pacientes del grupo L2 (84,3%) y del grupo L3 (75%). Aunque estas diferencias no son significativas, probablemente por los pocos pacientes de la muestra, si que parece ser que la morfología L1 puede tener un peor pronóstico.

En el análisis de los distintos grupos de riesgo según los protocolos PETHEMA apreciamos que la SLE del grupo de bajo riesgo es de 83,8% con un seguimiento medio de 145,24 meses (más de 10 años), la SLE del grupo de riesgo intermedio es de 80% con un tiempo medio de seguimiento de 135,39 meses (más de 10 años) y la SLE del grupo de alto riesgo, con tan solo 5 pacientes, es de 60% con un seguimiento medio de 87,3 meses. No se han encontrado diferencias significativas.

Analizando los pacientes que han presentado neutropenia febril a lo largo del tratamiento apreciamos que, de forma global, la SLE de los pacientes que han presentado algún ingreso por este motivo es de 61,3% frente a la SLE de los que no han presentado esta complicación que es de 97,2%. Esta diferencia es significativa, con un Log Rank  $p < 0,001$ . Podría parecer que estos resultados fueran sesgados ya que los pacientes de los grupos de riesgo intermedio y alto es normal que presenten más ingresos por neutropenia febril y por lo tanto el pronóstico ya es de partida peor. No obstante si analizamos la SLE por estratos y dividimos los pacientes en los distintos grupos de riesgo, apreciamos que la SLE del grupo de riesgo intermedio que ha presentado ingreso por neutropenia febril es de 66,7%, frente al 92,3% de los que no han presentado ingreso, diferencia no significativa. Se puede intuir que presentar neutropenia febril a lo largo del tratamiento es un factor de mal pronóstico de supervivencia libre de eventos aunque habría que realizar más estudios sobre cual es la verdadera causa, si la neutropenia febril en si o el retraso del tratamiento debido a los episodios de neutropenia. Es muy importante realizar estudios encaminados a reducir las toxicidades hematológicas de los tratamientos empleados ya que podrían empeorar el pronóstico de nuestros pacientes (33).

La supervivencia global (SG) de nuestra muestra es de 85,1%, cifra prácticamente exacta a la publicada en las distintas series que sitúan la SG de los pacientes afectos de LAL a 5 años alrededor del 85%. Analizando la SG según los grupos de edad,

apreciamos en nuestra muestra que el grupo que presenta una menor SG, del 80%, es el formado por pacientes de 9 a 12 años.

No existen diferencias significativas analizando la SG respecto a las distintas cifras analíticas al diagnóstico, ni la citomorfología ni según la tasa mitótica de ADN.

La SG de los pacientes de bajo riesgo es de 89,2%, mientras que del riesgo intermedio es de 84% y de alto riesgo es de 60%. Estas diferencias no son significativos.

Igual que observamos en la SLE en los pacientes que han presentado algún ingreso por neutropenia febril, la SG de los pacientes que han ingresado por neutropenia febril es del 71%, respecto al 97,2% de los pacientes que no han ingresado nunca por neutropenia febril, probablemente debido a los distintos grupos de riesgo. Esta diferencia es estadísticamente significativa (Log Rank  $p=0,003$ ). No obstante, analizando según los distintos estratos de Bajo Riesgo, Riesgo Intermedio y Alto Riesgo no encontramos diferencias significativas.

## **8. CONCLUSIONES**

1. Los pacientes diagnosticados de LAL en la Unidad de Oncopediatría del Hospital Infantil Universitario ‘Miguel Servet’ entre los años 2001 y 2012 se asemejan en sus características epidemiológicas, clínicas, citomorfológicas y genéticas a las publicadas en otras series de la literatura científica así como del Registro Nacional de Tumores.
2. Los pacientes asignados a grupos de riesgo intermedio y de alto riesgo de LAL según los criterios PETHEMA presentan mayor riesgo de ingresar por neutropenia febril a lo largo del tratamiento.
3. Las curvas de supervivencia libre de eventos y de supervivencia global en nuestra muestra son parecidas a las reflejadas en las distintas series publicadas.
4. No existen diferencias entre los distintos grupos de edad y los distintos grupos de riesgo de LAL respecto a la SLE y a la SG, probablemente debido al escaso número de pacientes de la muestra.
5. Presentar uno o más ingresos por neutropenia febril durante el tratamiento de LAL está relacionado con un peor pronóstico y una peor supervivencia libre de eventos y una menor supervivencia global, probablemente relacionado con los grupos de riesgo, ya que los pacientes del grupo de riesgo intermedio o alto presentan mayor número de ingresos por este motivo.
6. No se han apreciado diferencias significativas si analizamos los pacientes que presentan o no neutropenia febril durante el tratamiento divididos según los grupos de riesgo.

## **9. CONSIDERACIONES FINALES, RECOMENDACIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES**

La leucemia infantil es el cáncer en niños más frecuente y su implicación en la sociedad es muy importante. En las últimas décadas ha existido un gran avance en el tratamiento de estos pacientes y actualmente la leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad curable en casi el 85% de los casos. No obstante, no debemos olvidar que estamos tratando con niños y que tenemos que intentar en la medida de lo posible minimizar los daños derivados de los tratamientos para optimizar mejor su futuro.

Como se ha visto en este estudio, los niños tratados en Aragón afectos de LAL son similares a los de la población general y presentan unas cifras de supervivencia libre de eventos y supervivencia global prácticamente iguales que las publicadas hasta ahora.

En mi opinión, actualmente el punto más débil en el tratamiento de estos niños (y también el más complicado), es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Si en un futuro mejoran las técnicas, disminuyen las complicaciones y se crean registros mundiales de donantes podremos decir, prácticamente con total seguridad, que la leucemia es curable en casi el 100% de los casos.

También otro punto de gran avance en los últimos años es la terapia con anticuerpos monoclonales específicos expresados por las células leucémicas. Son terapias con un coste muy elevado pero confieren a pacientes que antiguamente eran de muy alto riesgo y con un pronóstico malo una opción de curación válida.

Analizando los últimos protocolos de actuación, sobretodo del año 2000 al 2015, no se han conseguido grandes mejoras en la supervivencia de los niños afectos de LAL, no obstante, existe una sensación subjetiva, de qué en los últimos protocolos se aprecia una mayor cantidad de efectos adversos, sobretodo más ingresos por neutropenia febril y más enfermedades invasivas. De este modo, se podrían comparar las cifras de los protocolos analizados en este estudio y compararlos con los actuales para determinar si existen hoy en día más complicaciones sin presenciar un aumento claro de la supervivencia ya que, si es así, quizá habría que revisarlos para no someter a nuestros pacientes a un riesgo innecesario.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, Downing JR, Willman CL, Reed JC. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003;102-131.
2. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. Cancer Invest. 2005;23(1):60-75.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol. 1976 Aug;33(4):451-458.
4. Terzah MH, Philip CS, Park JR, Connor RF. Overview of the presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Jun 2015.
5. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, Vora A, Mitchell CD, Harrison CJ. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. Lancet Oncol. 2010 May;11(5):429-438.
6. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, Camitta BM, Pullen J, Schultz KR, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. Leukemia. 2005 May;19(5):734-740.
7. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004 Apr 8;350(15):1535-1548.
8. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. En: Pizzo A, Poplack D, eds. Capítulo 19. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2011. p. 518-565.

9. Ravindranath Y. Down syndrome and leukemia: new insights into the epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Jan;44(1):1-7.
10. Peris RB, Felipe SG, Martínez NR, Pardo ER, Valero SP. Cáncer infantil en España: Estadísticas 1980-2012. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). 2013 May.
11. Badell IS, Díaz de Heredia CR, Dapena JL, Lassaletta AA, Rives SS. Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de nuevo diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años). Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013.
12. Hann I, Vora A, Harrison G, Harrison C, Eden O, Hill F, Gibson B, Richards S; UK Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. 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*. 2001 Apr;113(1):103-114.
13. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2007 Feb 1;109(3):926-935.
14. Ortega Aramburu JJ, Ribera Santasusana JM. Protocolo para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de bajo riesgo LAL-BR/2001. Grupo PETHEMA. 2001.
15. Grupo PETHEMA. Protocolo para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo en niños. LAL-AR-N-2005. 2005.
16. Grupo PETHEMA. Protocolo para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de riesgo intermedio. LAL-RI-1996. 1996.
17. Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJ, Fiocco M, Bierings M, Pieters R. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia*. 2010 Feb;24(2):309-319.

18. Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C, Richards S. 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.* 2013 Mar;14(3):199-209.
19. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC, Pui CH. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer.* 2004 Oct 1;101(7):1677-1684.
20. Seif AE, Fisher BT, Li Y, Torp K, Rheam DP, Huang YS, Harris T, Shah A, Hall M, Fieldston ES, Kavcic M, Vujkovic M, Bailey LC, Kersun LS, Reilly AF, Rheingold SR, Walker DM, Aplenc R. Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 May;61(5):846-852.
21. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood.* 2014 Jan 2;123(1):70-77.
22. Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abla O, Maloney AM, Weitzman S, Sung L. Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome. *Cancer.* 2007 Oct 15;110(8):1832-1849.
23. Anderson K, Lutz C, van Delft FW, Bateman CM, Guo Y, Colman SM, et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature.* 2011 Jan 20;469(7330):356-361.
24. Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Andrews RG, Bryant EM, Appelbaum FR. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2005 May 1;105(9):3749-3756.
25. Yeh TC, Liu HC, Hou JY, Chen KH, Huang TH, Chang CY, Liang DC. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. *Cancer.* 2014 Apr 15;120(8):1255-1262.

26. Myers RM, Balsamo L, Lu X, Devidas M, Hunger SP, Carroll WL, Winick NJ, Maloney KW, Kadan-Lottick NS. A prospective study of anxiety, depression, and behavioral changes in the first year after a diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2014 May 1;120(9):1417-1425.
27. Liu HC, Yeh TC, Hou JY, Chen KH, Huang TH, Chang CY, Liang DC. Triple intrathecal therapy alone with omission of cranial radiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1825-1829.
28. Francis SS, Selvin S, Metayer C, Wallace AD, Crouse V, Moore TB, Wiemels JL, Buffler PA. Mode of delivery and risk of childhood leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 May;23(5):876-881.
29. Al-Mulla NA, Chandra P, Khattab M, Madanat F, Vossough P, Torfa E, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in the Middle East and neighboring countries: a prospective multi-institutional international collaborative study (CALLME1) by the Middle East Childhood Cancer Alliance (MECCA). *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Aug;61(8):1403-1410.
30. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernández-Abellán P, del Potro E, 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 pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 10;26(11):1843-1849.
31. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 2014 Aug 14;124(7):1056-1061.
32. Pui CH, Pei D, Campana D, Cheng C, Sandlund JT, Bowman WP, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2014 Dec;28(12):2336-2343.
33. Essig S, Li Q, Chen Y, Hitzler J, Leisenring W, Greenberg M, 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*. 2014 Jul;15(8):841-851.