



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



**“SUPERVIVENCIA DESPUES DE RECAIDA MEDULAR EN NIÑOS CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA”**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TITULO DE LA
SUBESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA: FABIOLA ALTAMIRANO LAZARTE
RESIDENTE QUINTO AÑO HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**TUTOR: DR ROGELIO PAREDES AGUILERA
DRA NORMA CANDELARIA LOPEZ SANTIAGO
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA**

CIUDAD DE MEXICO, 12 AGOSTO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



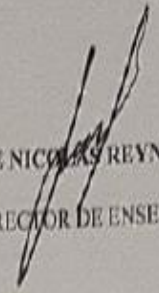
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

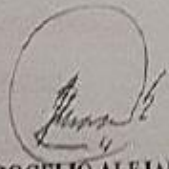
"SUPERVIVENCIA DESPUES DE RECAIDA MEDULAR EN NIÑOS CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA "




DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
DR. TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA



DRA NORMA LOPEZ SANTIAGO
TUTOR

Contenido

1.	INTRODUCCION	4
2.	MARCO TEORICO	5
2.1	EPIDEMIOLOGIA	6
2.2	ETIOLOGIA	6
2.3	FISIOPATOLOGIA	8
2.4	FACTORES DE RIESGO.....	8
2.5	RECAIDA	12
2.6	TRATAMIENTO	13
3.	JUSTIFICACION	14
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
5.	DISEÑO METODOLOGICO	15
6.	OBJETIVOS	16
6.1	OBJETIVO GENERAL	16
6.2	OBJETIVO ESPECIFICOS	16
7.	MATERIAL Y METODOS	16
7.1	DISEÑO DE ESTUDIO.....	16
7.2	DEFINICION DE UNIVERSO	17
7.3	CRITERIOS DE INCLUSION	17
7.4	CRITERIOS DE EXCLUSION	17
8.	DEFINICION DE VARIABLES	17
8.1	Variables independientes.....	17
8.2	Variables dependientes.....	18
9.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	18
10.	ASPECTOS ETICOS Y BIOETICOS	26
11.	ANALISIS ESTADISTICO.....	26
12.	RESULTADOS.....	27
12.1	Descripción de variables cuantitativas	27
12.2	Descripción de variables cualitativas	28
13.	DISCUSION	38
15.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	42
16.	BIBLIOGRAFIA.....	43

1. INTRODUCCION

La leucemia linfoblástica aguda (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en pediatría corresponde el 75% de todos los casos de leucemia en niños (1). se define como la transformación maligna de precursores linfoides mayor al 30% que lleva a un reemplazo de la hematopoyesis normal en la médula ósea cuyo diagnóstico se basa en la identificación de linfoblastos al microscopio y determinación por inmunofenotipo del linaje y estado de maduración de las células usando de citometría de flujo, sumado al análisis cromosómico por citogenética convencional y el análisis molecular de múltiples alteraciones genéticas mediante el uso de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RTPCR, hibridación fluorescente in situ (FISH) y citometría de flujo.(15) El porcentaje de curación completa en este grupo de pacientes es de 80%.

A pesar de los esquemas de quimioterapia utilizados en los países desarrollados de acuerdo a la clasificación de riesgo, sin embargo, con mortalidad ascendente en los últimos años en las primeras etapas. Fase de inducción con un porcentaje de 1-2% en países desarrollados, pero en Latinoamérica reportan del 20.8% en Honduras y 15% en México, además se reportan recaídas muy tempranas, tempranas y tardías siendo los principales obstáculos para la supervivencia de los niños mexicanos con leucemia aguda linfoblástica asociado a factores de riesgo y susceptibilidad a la recaída y resistencia medicamentos (2).

A pesar de los esquemas de quimioterapia de acuerdo al grupo de riesgo estadificado en un principio, el 10-15% presenta recaídas documentándose con la presencia de células blásticas más del 25 % (1).

Instituto Nacional de Pediatría desde la década de los 70s el servicio de hematología ha tratado pacientes con LAL, a lo largo de este tiempo ha observado recaídas durante el tratamiento y en etapas de vigilancia post cese electivo de quimioterapia. Dependiendo de la etapa donde se diagnostica la recaída, el pronóstico es sombrío logrando una segunda remisión con las drogas utilizadas en primera línea de tratamiento. Se han utilizado diversos regímenes para inducir la segunda remisión, incluyendo esquemas con fludarabina y citarabina, mitoxantrona y citarabina e idarrubicina, fludarabina y dosis intermedias de citarabina (4,5,6).

El estudio pretende conocer la prevalencia, evolución y supervivencia de los pacientes con LAL que presentaron recaídas a nivel de médula ósea tratados en el servicio de Hematología en el INP en los últimos 10 años. De esta manera lograremos identificar los factores que inciden en la recaída de la enfermedad y describir el estado actual de los pacientes a quienes se les puede continuar ofreciendo tratamiento con finalidad curativa. Es importante reconocer los factores que aumentan el riesgo de recaída ya que esto permite hacer planificaciones acerca de las opciones terapéuticas y si con el TCPH se logra mejor supervivencia libre de enfermedad para paciente con recaída a nivel de médula ósea.

2. MARCO TEORICO

La leucemia es una enfermedad neoplásica progresiva del sistema hematopoyético, que se caracteriza por la proliferación de las células progenitoras que conduce a la interrupción de la función normal de la médula ósea y por ende la médula falla (6). Incluye un grupo heterogéneo de neoplasias que difieren respecto a su agresividad, célula de origen, características clínicas, y respuesta al tratamiento. Las leucemias linfoblásticas aguda (LLA) en pediatría se diagnostica en aproximadamente 2000 niños en los Estados Unidos cada año, mientras que la leucemia mieloide aguda (LMA) se diagnostica solo 500 niños y la leucemia mieloide crónica (LMC) en menos de 100(3). Los regímenes quimioterapéuticos actuales curan hasta el 80 por ciento de los niños con LLA, pero solo entre el 30 y el 40 por ciento de aquellos con LMA y son ineficaces contra la LMC sin trasplante alogénico de médula ósea. Sin embargo, aun con estratificación de riesgo y una terapia intensiva un 20-25% sufre recaídas, gracias al descubrimiento a cerca de las características biológicas, diferencias genéticas entre poblaciones morfológica e inmunológicamente similares de células leucémicas ha ayudado a sentar las bases para una clasificación revisada de las leucemias en base a factores de riesgo que permite estadificar el riesgo y de acuerdo a este intensificar quimioterapia (3,4,5). Recaída se define como la aparición de células leucémicas en algún compartimento anatómico posterior a una remisión completa. La recaída a médula ósea (MO) requiere de encontrar más de 25% de blastos de MO (7,8).

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Leucemia linfoblástica aguda en pediatría es la neoplasia más frecuente con incidencia de 3 a 4 casos por cada 100.000 niños por debajo de 15 años en USA. En comparación con el continente asiático, en India la leucemia es la neoplasia más común (25-40%) pero con mayor proporción de células T (20–50%) en comparación con Estados Unidos con un porcentaje de 10–20% siendo más frecuente en adolescentes ⁽¹⁰⁾. Se describe pico de incidencia entre los 3 y 5 años ⁽¹⁶⁾, y para el 2017 se estiman 10,270 nuevos casos de cáncer entre los 0 y 14 años, de los cuales el 29% corresponderán a leucemias y de éstas el 76% serán de estirpe linfoide con lo que se estiman 2263 nuevos casos de LLA convirtiéndolo en el cáncer más frecuente en pediatría en los Estados Unidos. ⁽¹⁸⁾ La incidencia varía de acuerdo a la raza y grupo étnico con 14.8 casos por millón en negros, 35.6 casos por millón en blancos y 40.9 casos por millón en hispanos ⁽¹⁹⁾.

2.2 ETIOLOGIA

La etiología de la LLA sigue siendo desconocida, se asocia a factores ambientales, tóxicos, familiares, dentro de este último se asocian a síndrome genéticos que predisponen como la trisomía 21, Síndrome de Bloom, Ataxia Telangiectasia y síndrome de Nijmegen. Factores predisponentes como tóxicos: radiación ionizante, medicamentos como el Etopósido y la Ciclofosfamida.

Durante la evolución se formularon 2 hipótesis: la primera es de Kinlen: resulta de la exposición de individuos susceptibles (no inmunizados) a nuevos patógenos como resultado de la mezcla poblacional. La segunda de Greaves que corresponde a un modelo de enfermedad de dos golpes, en el primero el individuo adquiere una clona pre leucémica en el periodo prenatal que por sí solo no es capaz de desarrollar leucemia aguda y posterior al nacimiento, durante la fase de producción de anticuerpos, el paciente es expuesto a infecciones comunes de forma tardía puede provocar una respuesta inmune muy agresiva a la infección y desencadenar una segunda mutación y por lo tanto se presente leucemia ⁽¹⁴⁾.

Se estudiaron más de 20 exposiciones que pueden contribuir al desarrollo de LLA incluyendo el sobre peso al nacer, ocupación de los padres, historia reproductiva materna, uso de tabaco y alcohol en los padres, dieta materna, uso prenatal de vitaminas, exposición a pesticidas, solventes y radiación no ionizante $> 0.3 \mu\text{T}$, sin embargo, muy pocas son

reproducibles y cuentan con plausibilidad biológica; al momento los eventos patogénicos son desconocidos y menos del 5% de los casos se han asociado con síndromes genéticos predisponentes como el Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Ataxia Telangiectasia y síndrome de Nijmegen, radiación ionizante, medicamentos como el Etopósido y la Ciclofosfamida e infecciones⁽¹⁵⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²⁰⁾⁽⁸⁾. Generan una respuesta inmune anormal a una o más infecciones comunes lo que contribuye al desarrollo de LLA en un individuo susceptible. Hipótesis de Kinlen sugiere que la LLA resulta de la exposición de individuos susceptibles (no inmunizados) a nuevos patógenos como resultado de la mezcla poblacional, y la hipótesis de Greaves corresponde a un modelo de 2 golpes, en donde el individuo adquiere una clona pre leucémica en el periodo prenatal y presenta posteriormente una exposición tardía a patógenos comunes.

Se identificaron genes de fusión específicos de leucemia, rearrreglos en los genes de las inmunoglobulinas o receptor de las células T en muestras de sangre neonatales, revelado que puede existir un origen prenatal de éstas⁽²¹⁾, estudios de tamizaje en muestras de sangre de cordón umbilical, se identificó gen de fusión TEL-AML1 en el 1% de los neonatos estudiados, una frecuencia 100 veces más alta respecto a los pacientes con LLA y éste gen de fusión, lo que sugiere que otros eventos postnatales son necesarios para la transformación leucémica⁽²²⁾. Relación entre exposiciones ambientales y polimorfismos en genes que codifican para las enzimas como la Citocromo P450, NADPH Oxido Reductasa, glutatión S Transferasa, Metiltetrahidrofolato Reductasa, Timidilato Sintasa y Serina Hidroximetiltransferasa, sin embargo, no se han establecido asociaciones convincentes.⁽²³⁾ Estudios de asociación del Genoma Completo han reportado asociación de LLA con variantes alélicas en genes que son reguladores del desarrollo, proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas, y codifican para supresores tumorales, moléculas de señalización y factores de transcripción, concluyendo que estas variantes genéticas aportan una vulnerabilidad genética y que el riesgo de desarrollar leucemia es influenciado por la herencia de múltiples variables de bajo riesgo que requieren de un estímulo postnatal para perpetuar la evolución clonal, pero que el valor predictivo de estas variantes no es lo suficientemente fuerte como para que amerite el tamizaje a toda la población pediátrica.⁽²⁴⁾

Aunque la LLA puede originarse a partir de células madre hematopoyéticas, es más frecuente que ocurra secundaria a múltiples lesiones genéticas que afectan a células progenitoras dándoles así propiedades de células madre; estas incluyen aneuploidías

(cambios en el número de cromosomas);rearrreglos cromosómicos, deleciones, ganancias, inversiones, duplicaciones, amplificaciones intracromosómicas y mutaciones en el ADN que llevan a la sobre expresión de oncoproteínas como MYC, TAL1, LYL1, LMO2, HOX11, entre otras; translocaciones genéticas resultan en genes de fusión que codifican proteína cinasas activas como la translocación t(9;22)(q34;q11) que codifica BCR-ABL1, o resultan en factores de transcripción alterados como la translocación t(12;21)(p12;q22) que codifica para TEL-AML1 (también llamada ETV6-RUNX1), t(1;19)(q23;p13) que codifica para E2A-PBX1 (TCF3-PBX1) y translocaciones del MLL (11q23) con otros genes. Muchas de estas mutaciones alteran procesos celulares claves como la proliferación, el desarrollo y la diferenciación celular, y vías de señalización que le confieren a las células la capacidad de proliferación anormal, auto renovación, bloqueo de la diferenciación y resistencia a la apoptosis.(1)(5)(25)(26)(27)(28)

En la actualidad, con las investigaciones del Genoma Completo han reportado la asociación de LAL con variantes alélicas en genes que son reguladores del desarrollo, proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas, variantes alélicas en genes supresores de tumor, moléculas de señalización y factores de transcripción, concluyendo que estas variantes aportan una vulnerabilidad genética y que el riesgo de desarrollar leucemia.

2.3 FISIOPATOLOGIA

Las leucemias agudas tienen su origen a partir de una célula progenitora hematopoyética que sufrió daño genético, resultando bloqueada la diferenciación y perdiendo su control normal de proliferación y apoptosis dando lugar a una proliferación tumoral adquirida que se origina de esta expansión clonal de precursores inmaduros, ya sean de estirpe linfoides, mieloides o células madre, con una gran variedad de genotipos y fenotipos.

2.4 FACTORES DE RIESGO

En Leucemia linfoblástica Pre B existen factores clínicos como la edad, carga tumoral al diagnóstico, sexo, raza, compromiso de SNC y respuesta al tratamiento; biológicos como el inmunofenotipo (Pro B, Pre B, Pre B tardía, B Madura) y genéticos que definen la estratificación del riesgo ya que los diversos estudios han mostrado que los pacientes con edad < 1 año o > 10 años, raza hispana o negra, carga tumoral > 50.000 al diagnóstico, infiltración a SNC, sexo masculino, inmunofenotipo Pro B, compromiso de SNC, mala

respuesta a la ventana esteroidea, EMR positiva al final de la inducción y de la consolidación, hipodiploidía, translocación t(9;22)(q34;q11), Re arreglos del *MLL*, *MYC* y delección de *IKZF1* (7p12) se asocian a mal pronóstico (8,9).

La citogenética detecta clonas anormales en el 90% de los pacientes pediátricos con LLA.(25) El 25 a 30% de los niños presentan alta hiperdiploidía (> 50 cromosomas) que se asocia a inmunofenotipo Pre B, bajas cuentas leucocitarias, edad de 2 a 10 años, índice de DNA > 1.16 y excelente pronóstico cuando presenta la triple trisomía del cromosoma 4, 10 y 17;(25)(28)(29) < 1% presentan casi tetraploidía (82 a 94 cromosomas) usualmente asociados a LLA de Precursores T (LLA-T) y mal pronóstico; 0.3% casi triploidía (69 a 81 cromosomas) asociado más a precursores B y pronóstico no determinado, y 10 a 15% con hiperdiploidía (47 a 50 cromosomas) con pronóstico intermedio.(25) Por su parte 40% cursan con pseudodiploidía, que corresponde a cariotipos con 46 cromosomas pero aberraciones estructurales, de las cuales va a depender su pronóstico; 10 a 15% diploidía o cariotipo normal (46 cromosomas sin aberraciones) con pronóstico indeterminado y 8% hipodiploidía (< 46 cromosomas e índice de DNA < 0.95) asociados a mal pronóstico, subdividiéndose este último grupo en hipodiploidía < 44 cromosomas en 2 a 3%, casi haploidía (24 a 31 cromosomas) en el 57%, de peor pronóstico; hipodiploidía baja (32 a 39 cromosomas) en 34% y alta hipodiploidía (40 a 43 cromosomas) en 7% de los casos.(15)(20)

Las translocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA de precursores B (LLA-B), que representan cerca del 85% de las leucemias agudas, son la t(12;21), t(1;19), t(9;22), rearrreglos del *MLL* (11q23) y t(8;14); mientras que en las LLA-T que corresponden ~15% de las nuevas leucemias agudas, muchas translocaciones se han descrito pero tienen significancia incierta.(25)(26)(27) Sin embargo, es la caracterización molecular de estas lesiones genéticas lo que ha contribuido a un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y hoy se sabe que mutaciones cooperadoras son necesarias para inducir la transformación leucémica, y de manera interesante los estudios han encontrado diferencias en el número necesario de éstas, por ejemplo, los pacientes con rearrreglos del *MLL* usualmente se acompañan de pocas alteraciones adicionales, lo que habla de la potencia de este oncogén para inducir leucemia, contrario a los que ocurre con *TEL-AML1* y *BCR-ABL1* que cursan con por lo menos 6 alteraciones adicionales por paciente como la sobreexpresión de *FLT3* (fuertemente asociada a los rearrreglos de *MLL* y pronóstico desfavorable); sobre expresión de *PAX5* (9p13.2) que se observa en aproximadamente el 30% de las LLA-B y en el 2.5% de los casos participa en diferentes genes de fusión como

en la translocación t(9;12)(p13;p13.2) y t(9;20)(p13.2;q11.2); delección de IKZF1 (7p12) que codifica para el factor de transcripción Ikaros (usualmente asociada a las LLA *BCR-ABL1* positivas y pronóstico desfavorable); *CDKN2A* (9p21) que codifica para el supresor tumoral INK4/ARF; *ARID5B* que codifica para factores de transcripción importantes para el desarrollo embrionario y crecimiento celular (asociado a LLA con hiperdiploidía y acumulación aumentada de poliglutamatos de Metotrexate que les confiere buen pronóstico), *CRLF2* (Xp22.3 o (Xp22.3 o Yp11.3) que codifica para el receptor de linfopoyetina estromal tímica, que junto al receptor de la IL-7 ligan la linfopoyetina estromal tímica que media la linfopoyesis, alergias e inflamación (asociado a hispanos, mutaciones *JAK*, Síndrome de Down, LLA Philadelphia-like y pronóstico desfavorable); y otras como mutaciones en *JAK*, *CEBPE*, *ABL*, *IL7R*, *IL2RB*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *NF1*, *NT5C2*, *MSH6*, *MYC*, *TALI*, *LYL1*, *LMO2*, *HOX11*, *PDGFRB*, *MAPK*, *EPOR*, *MTOR* y *NOTCH* entre otras.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽³¹⁾

El 25% de los casos de las LLA-B presentan la translocación t(12;21)(p13;q22) que genera el gen de fusión *TEL-AML1*, la más frecuente, que por sí sola puede condicionar un estado pre leucémico en la teoría de los 2 golpes; se asocia a buen pronóstico, raramente es observada en < de 1 año, pacientes con alta hiperdiploidía y linaje T.⁽¹⁵⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾ Le sigue en frecuencia con 6 a 5% la translocación t(1;19)(q23;p13) que genera el gen de fusión *E2A-PBX1* el cual le confiere a la célula propiedades de transformación, inicialmente asociado a mal pronóstico el cual se ha eliminado con intensificación de la terapia, aunque persiste mayor riesgo de recaída a Sistema Nervioso Central (SNC);⁽³³⁾⁽³⁴⁾ variantes a ésta incluyen la translocación t(17;19)(q22;p13) es menos del 1% de los casos, que genera el gen de fusión *E2A-HLF* asociado a hipercalcemia y mal pronóstico, y la translocación t(12;19)(p13;p13) que resulta en 2 genes de fusión *E2A-ZNF384* y *NOLI-E2A* asociados a mal pronóstico.⁽²⁵⁾ La translocación t(9;22)(q34;q11) da origen al gen de fusión *BCR-ABL1* también llamado cromosoma Philadelphia el cual codifica para una Tirosina Kinasa constitutivamente activa de 190 kD, se presenta en menos del 5% de las LLA en pediatría y se asocia a mal pronóstico, edad mayor a 10 años, alto recuento leucocitario, esplenomegalia, hipodiploidía con monosomía del cromosoma 7 y mala respuesta al tratamiento, situación que se ha revertido con la adición de inhibidores de Tirosina Kinasa como Imatinib.⁽³⁶⁾ Los rearrreglos del *MLL* (11q23) corresponden aproximadamente 5%, pero en pacientes < 1 año la incidencia llega al 80% y se asocia a mal pronóstico, altos recuentos leucocitarios, hepato-esplenomegalia, infiltración a SNC, inmunofenotipo Pro B, CD10-, expresión de

antígenos mieloides y alta expresión de *FLT3*; de estos rearrreglos, el más frecuentes es la translocación $t(4;11)(q21;q23)$ que genera el gen de fusión *MLL-AF4* y la $t(11;19)(q23;p13.3)$ que da origen al gen de fusión *MLL-ACER1*.⁽²⁷⁾ La translocación $t(8;14)(q24.1;q32)$ que genera el gen de fusión *MYC-IGH* tiene una incidencia del 2%, y sus variantes menos frecuentes, como lo son la translocación $t(2;8)(p12;q24.1)$ que genera el gen de fusión *IGK-MYC* y la $t(8;22)(q24.1;q11.2)$ que genera el gen de fusión *IGL-MYC*, se asocian a inmunofenotipo B maduro, también llamada Leucemia Burkitt y llevan a la sobreexpresión de *MYC*, ya que éste queda bajo la influencia transcripcional de las Inmunoglobulinas confiriéndole su alta capacidad de división y agresividad, motivo por el cual su tratamiento difiere al de otro tipo de leucemias y se basa en protocolos cortos e intensivos tipo Linfoma de Burkitt con lo que se ha mejorado el rango de curación a aproximadamente el 90%.⁽³⁸⁾ Translocaciones menos frecuentes en la LLA-B incluyen la $t(6;14)(p22;q32)$ que da origen a *IGH/ID4* y se asocia a la pérdida de los genes *CDKN2A* y *PAX5* confiriéndole buen pronóstico,⁽²⁸⁾ la $t(1;14)(q21;q32)/BCL9-IGH$, $t(1;14)(q25.3;q32)/IGH-LH4X$, $t(5;14)(q23-q31;q32)/IGH-IL3$ asociada a eosinofilia, $t(14;19)(q22;p13.3)/IGH-EPOR$, $t(Y;14)(p11.3q32)/IGHCRLF2$, $t(8;14)(p11.2q32)/IGHCEBPD$, $Inv/t(14;14)(q11.2;q32)/IGH-CEBPE$, $t(14;19)(q32;q13.1)/IGH-CEBPA$, $t(14;19)(q32;q13.2)/IGH-CEBPG$, y $t(14;20)(q32;q13.1)/IGH-CEBPB$.⁽²¹⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾ Por su parte, aproximadamente el 50% de los blastos de linaje T expresan alguna translocación, pero éstas no predicen el desenlace.⁽²⁷⁾⁽⁴²⁾ Un subgrupo incluye las translocaciones en TCR como la $t(10;14)(q24.3;q11.2)$ que se presenta en ~10% y lleva a la sobre expresión del protooncogén *TLX1 (HOX11)*; en ~9% de los casos la $t(11;14)(p13;q11.2)$, $t(11;14)(p15;q11.2)$ y $t(1;14)(p32;q11.2)$ que sobre expresan a *LMO2*, *LMO1* y *TALI* respectivamente; y la inversión del cromosoma $Inv(7;7)(p15;q34)$ que sobre expresa *HOXA* ~5%. Un segundo subgrupo incluye rearrreglos en factores de transcripción que resultan en proteínas de fusión como: *PCIALM-MLLT10* ~8%, *STIL-TALI* ~20%, *TLX3-BCL11B* ~15%, *NUP214-ABL1* ~< 5% y un tercer subgrupo de 5 a 10% presentan rearrreglos de *MLL*. Se han identificado alrededor de 170 genes que son potenciales portadores de oncogenes que pueden comprometer vías de señalización como Noct, PI3K/Akt/mTOR, MAPK y Jak/Stat. Los genes más afectados son *CDKN2A/B*, *CDKN1A* y *RBI* en 65 a 70% que codifican para genes que regulan el ciclo celular; *WT1* en 10 a 15% que se asocia a rearrreglos de *TLX1*, *TLX3* y *HOXA*; y mutaciones de inactivación de *PHF6* en 15 a 30%.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾ Sin embargo, en linaje T es la respuesta al tratamiento a

través de la enfermedad mínima residual (EMR) al final de inducción y al final de consolidación, el factor pronóstico estándar que permite clasificarlas en riesgo estándar (Médula Ósea en M1 al final de la inducción con EMR < 0.01%, SNC 1, no enfermedad testicular ni tratamiento esteroideo previo), intermedio (Médula Ósea en M1 o M2 al final de la inducción con EMR \geq 0.01%, pero EMR al final de la consolidación < 0.01%, SNC 1, no enfermedad testicular ni tratamiento esteroideo previo), y muy alto riesgo (Médula Ósea en M3 al final de la inducción con EMR \geq 0.01% y al final de la consolidación \geq 0.01%)(37)(38)(39); aunque recientemente se ha incluido un subtipo de LLA-T de precursores tempranos con un inmunofenotipo característico dado por cCD3+, sCD3-, CD1a-, CD2+, CD5+debil, CD7+ y CD34+ o presencia de 1 o más marcadores mieloides (HLA-DR, CD13, CD33 o CD117) que corresponden ~ 15% de las LLA-T con un pronóstico desfavorable. A diferencia de la LLA-T, en la LLA-B existen factores clínicos como la edad, carga tumoral al diagnóstico, sexo, raza, compromiso de SNC y respuesta al tratamiento; biológicos como el inmunofenotipo (Pro B, Pre B, Pre B tardía, B Madura) y genéticos que definen la estratificación del riesgo ya que los diversos estudios han mostrado que los pacientes con edad < 1 año o > 10 años, raza hispana o negra, carga tumoral > 50.000 al diagnóstico, infiltración a SNC, sexo masculino, inmunofenotipo Pro B, compromiso de SNC, mala respuesta a la ventana esteroidea, EMR positiva al final de la inducción y de la consolidación, hipodiploidía, translocación t(9;22)(q34;q11), rearrreglos del *MLL*, *MYC* y delección de *IKZF1* (7p12) se asocian a mal pronóstico.(41)(42,43)(44-49)

2.5 RECAIDA

La mayor incidencia de recaídas en pacientes con leucemia de alto riesgo se explica por la presencia de un subconjunto de células persistentes que no siempre se ven afectadas por la quimioterapia llamadas células madre de leucemia (LSC), mismas con propiedades biológicas distintas de células leucémicas (7). Con capacidad para permanecer inactivas, autorrenovarse y generar un número sustancial de progenie leucémica diferenciada. Estas características permiten mantener un número bajo, de células madre cancerosas para mantener la enfermedad. Estas propiedades nos ayudan a entender como estas células evaden las agresiones quimioterapia y permanecen inactivos, repoblando eventualmente durante la recaída.

2.6 TRATAMIENTO

Desde hace más de 30 años los mismos agentes quimioterápicos utilizados en la enfermedad primaria fueron utilizados en los tratamientos de recaídas, a diferentes dosis, con distintas estrategias: en bloques con periodos de recuperación o en administración continua. Hasta el momento los diferentes protocolos han logrado la segunda remisión en el 70% de las recaídas tempranas y en hasta el 96% de las recaídas tardías. Las terceras y subsiguientes remisiones se logran escasamente en el 40%, pero estas remisiones suelen tener muy corta duración. Respecto a los estudios diferentes grupos intentaron aumentar el tiempo de remisión continua por ejemplo el Pediátrica Oncología Grupo (POG) aumento los niveles de Asparaginasa utilizando la presentación pegilada. BFM en diversos estudios aleatorizó las dosis y la duración de la infusión de Metotrexate demostrando resultados similares entre dosis intermedia (1 g/m² en 36 horas) y dosis alta (5 g/m² en 24 horas), el grupo italiano comparó la efectividad de la Idarrubicina vs. la tradicional Daunorrubicina, mismo que se demostró superioridad de la Idarrubicina a altas dosis (40 mg/m²) combinada con Citarabina en pacientes con recaída de alto riesgo. Pero, no resultó ser superior a la Daunorrubicina cuando se utilizó en dosis más baja (10 a 12,5 mg/m²). Tanto el COG (250 pacientes) como el King Children's Cancer Grupo (239 pacientes) realizaron estudios comparando la efectividad de la Idarrubicina vs. Mitoxantrona concluyendo que el grupo de pacientes que había recibido Mitoxantrona tenía ventajas significativas en la sobrevida global a 3 años (10,12).

Existen otros protocolos para tratamiento de leucemia linfoblástica resistente, recidivante, refractaria regímenes que contienen fludarabina combinada con Ara-C, mismas que fueron utilizadas desde el año 1991. En 1992 se añadió factores estimulantes de colonias (G-CSF) resultando la combinación FLAG. Por último, el fármaco idarrubicina se combinó con FA con o sin G-CSF. La utilización de estos regímenes (FLAG y FLAG-IDA) con resultados alentadores con resultados con toxicidad aceptable. Sin embargo, la fludarabina es el metabolito activo de la fludarabina, inhibidores del ribonucleótido reductasa y la acumulación intracelular del trifosfato de citarabina son factores que contribuyen a la eficacia de este régimen. De acuerdo a estudios se vio una relación entre los niveles de trifosfato de citarabina intracelular y los índices de remisión de la enfermedad. La utilización de G-CSF previo a fludarabina aumenta el número de células en división, que son más vulnerables a Ara-C y mejora la incorporación del Ara-C al ciclo

de ADN. Idarrubicina se utiliza porque es menos susceptible a la multirresistencia en comparación con otras células leucémicas humanas comparado con otras antraciclinas (8).

Trasplante de CPH en LLA recaída hay varios estudios indican que el TCPH alogénico de donador relacionado histocompatible ofrece ventajas en recaídas tempranas. Por el contrario, el estudio del COG-CCG-1941 no pudo demostrar una ventaja significativa en recaídas tardías para los pacientes que recibieron TPH sobre los tratados con quimioterapia. El estudio ALL-BFM-02 demostró que los pacientes que recaen en forma temprana y a nivel de médula ósea tienen una supervivencia cercana al 0% a 5 años sin TCPH. Por lo que la indicación de TCPH en recaídas de alto riesgo es una indicación absoluta, ya sea de donador relacionado o no relacionado. Actualmente el 70% de los pacientes que no cuenta con donador relacionado tienen posibilidades de acceder a un TCPH no relacionado por medio de la tipificación HLA de alta resolución. Los bancos de cordón brindan una oportunidad de realizar un TCPH para pacientes que carecen de un donante HLA compatible. Estudios que comparan resultados del trasplante de sangre del cordón umbilical y el donador no relacionado muestran que la incidencia de recaídas es la misma. Otra opción es el TCPH haploidéntico con depleción selectiva de células T. El grupo europeo de trasplante de médula ósea (E-BMT) y el Registro Internacional de Trasplante de Médula han analizado los resultados de 127 niños con LLA recaída que recibieron un TCPH haploidéntico. La supervivencia de los niños no trasplantados en segunda remisión con recaída temprana es cercana a 0%, la de los niños con segundas y terceras remisiones fue de 34% y 22%, respectivamente luego de un TCPH haploidéntico. Por todo lo expuesto, el TCPH haploidéntico debe ser incluido en el algoritmo de tratamiento para pacientes que carecen de donador. Cualquiera que sea el tipo de trasplante indicación absoluta en pacientes que después de 2 o 3 ciclos de quimioterapia de consolidación, dirigidos a obtener baja ERM ya que esto implica un mejor pronóstico (9).

3. JUSTIFICACION

La leucemia aguda linfoblástica es la neoplasia más frecuente en edad pediátrica, actualmente con el progreso en el tratamiento de LLA, durante las últimas dos décadas con tasas de supervivencia sin eventos alcanzaron porcentaje mayores del 80%, pero en comparación con pacientes con recaídas, la supervivencia libre de enfermedad se reduce a pesar de que desde el año 1983 se mejoraron los protocolos de LAL recaída Berlín Frankfurt Münster-Study-Group BFM83, 85, 87 que implementaron curso de

quimioterapia multifarmacológica, esquemas con altas dosis de citarabina, fludarabina o idarrubicina IDAFLAG y la introducción de trasplante de células madre como alternativa de terapia posterior a la segunda remisión para paciente de alto riesgo, logrando tasas de supervivencia libre de enfermedad del 30-40% y fracaso al tratamiento siendo la recaída posterior el evento adverso más esperable. Por lo que se pretende conocer los factores de pronóstico adicionales para mejorar el pronóstico para niños con LLA en recaída. Determinar la prevalencia evolución y supervivencia libre de enfermedad posterior a recaída a medula ósea en los pacientes tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo de tratamientos efectivos para los enfermos con LAL ha sido, sin duda, uno de los avances más importantes en la medicina moderna. Hace cinco décadas esta enfermedad era invariablemente fatal. Hoy en día todos los pacientes son candidatos potenciales para tratamiento y alrededor de un 80% de los enfermos curan de su enfermedad. Esta mejoría se debe a avances en el diagnóstico, desarrollo de tratamientos más efectivos y en el cuidado de soporte.

Estos extraordinarios logros son el resultado de investigaciones clínicas y de laboratorio de grupos cooperativos y de instituciones dedicadas al cáncer pediátrico. Sin embargo, aun con estratificación de riesgo y una terapia intensiva un 20-25% sufre recaídas. El tratamiento de pacientes con LAL y recaídas es poco satisfactorio, con remisiones post reinducción subóptimas, con una supervivencia a largo plazo de 15-50%. Estudios previos han demostrado que el éxito del tratamiento depende del tiempo de la recaída a partir del diagnóstico y el sitio de la recaída. La supervivencia después de recaída a MO es menor comparada con la extramedular, teniendo resultados fatales que se asocian con recaídas tempranas durante el tratamiento.

5. DISEÑO METODOLOGICO

5.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia, evolución y supervivencia libre de enfermedad posterior a la recaída a medula ósea en los pacientes diagnóstico de LAL

que han sido tratados en los últimos 10 años por el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría?

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la evolución y supervivencia de los pacientes con LAL que presentaron recaídas a nivel de medula ósea tratados en el servicio de Hematología en el INP en los últimos 10 años

6.2 OBJETIVO ESPECIFICOS

- Calcular la prevalencia de recaídas a nivel de medula ósea de acuerdo al riesgo en niños con LAL tratados por Hematología en INP.
- Identificar factores de riesgo asociados a recaída a medula ósea
- Clasificar las recaídas de acuerdo al intervalo entre el momento de la remisión completa y su presentación en muy tempranas, tempranas, tardías y enfermedad refractaria.
- Describir la evolución de los pacientes que presentaron recaídas a nivel de medula ósea
- Calcular la supervivencia libre de enfermedad según el tipo de recaída de acuerdo a la clasificación temporal

Determinar mortalidad durante primera, segunda remisión y posterior a trasplante de medula ósea

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Intervención: Observacional

Dirección: Un solo momento

Seguimiento: Transversal

Fuente de datos: retrospectivo

Tipo de Análisis analítico

Muestreo: No Probabilístico

7.2 DEFINICION DE UNIVERSO

Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda recaída muy temprana, temprana, tardía o enfermedad refractaria que hubieran sido atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2010 y 2020.

7.3 CRITERIOS DE INCLUSION

- Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de LAL desde al año 2010 a 2020 tratados por el servicio de hematología, que
- contaban con la información de:
- Recaída a medula ósea posterior a primera remisión.
- Recaída a medula ósea durante el tratamiento o posterior a cese electivo de quimioterapia.
- Pacientes que recibieron tratamiento posterior a diagnóstico de recaída medula ósea
- Apego a tratamiento de LAL al diagnóstico y posterior a recaída.

7.4 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Se excluyeron todos los expedientes de pacientes que presenten las siguientes características:
- Paciente con LAL recaída extramedular
- Paciente con LAL recaída simultánea a medula ósea y sistema nervioso central
- Información acerca de abandono al tratamiento, ya sea el momento del diagnóstico de LAL y/o de recaída.

8. DEFINICION DE VARIABLES

8.1 Variables independientes

- Estirpe de la leucemia inicial
- Esquema de quimioterapia de falla

8.2 Variables dependientes

- Genero
- Leucemia linfoblástica aguda
- Estado nutricional
- Grado escolaridad paciente
- Procedencia
- Responsables del paciente
- Clasificación FAB
- Clasificación recaídas temporalidad
- Supervivencia libre de enfermedad
- Supervivencia global
- Fracaso terapéutico
- Toxicidad

9. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Nombre	Definición	Categoría	Unidad de Medición
Edad	Edad cumplida en años al momento del diagnóstico	Cualitativa, ordinal	1. < 1 año 2. 1-9 años 3. \geq 10 años
Sexo	Sexo biológico de cada paciente	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Estado nutricional inicial y final	Grado de adecuación de las características anatómicas, fisiológicas del individuo, con respecto a parámetros considerados normales, relacionados con la ingesta, la utilización y excreción de nutrientes. Eutrófico cuando P/T, T/E se encuentren entre +1DE y -1DE	Cualitativa, nominal	1 = Buen estado nutricional (eutrófico) 2 = (Mal estado nutricional desnutrición leve, moderada, severa) 3 = Obesidad

	<p>Desnutrido agudo P/T, T/E se encuentren entre -1DE y -2DE</p> <p>Desnutrido moderado P/T, T/E se encuentren entre -2DE y -2DE</p> <p>Desnutrido severo P/T, T/E se encuentren menor a -3DE</p> <p>Sobrepeso P/T, T/E se encuentren entre +1DE y +2DE</p> <p>Obesidad 1° P/T, T/E se encuentren entre +2DE y +3DE</p> <p>Obesidad mórbida P/T, T/E se encuentren mayor a +3DE</p> <p>Utilizando las tablas de la OMS P/T, T/E</p>		
Linaje	<p>Definido por inmunofenotipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LLA-B: CD79a \geq 30%. • LLA- T: CD3 y CD7 \geq 30% 	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. LLA-B 2. LLA-T
Riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • LLA-B Estándar <ul style="list-style-type: none"> * Edad entre 1 y 9 años * Carga tumoral < 50.000 * SNC 1 * Sin masa mediastinal * Sin leucemia testicular * Buena respuesta a la Ventana esteroidea * Sin t (9;22) ni Re arreglos del MLL • LLA-B Alto Riesgo: <ul style="list-style-type: none"> * Edad < 1 año o \geq 10 años * Carga tumoral \geq 50.000 * SNC 2 o 3 * Masa Mediastinal 	Cualitativa, ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. LLA-B Estándar habitual 2. LLA-B Alto 3. LLA-T

	<ul style="list-style-type: none"> * Leucemia testicular * Mala respuesta a la ventana esteroidea * Presencia de t (9;22) o rearrreglos del MLL • LLA-T 		
Respuesta a la ventana esteroidea	<ul style="list-style-type: none"> • Buena: < 1000 blastos en sangre periférica y Médula Ósea con < 25% de blastos el día 0 de la inducción a la remisión • Mala: > 1000 blastos en sangre periférica o Médula Ósea con > 25% de blastos el día 0 de la inducción a la remisión 	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Buena 2. Mala
Carga Tumoral inicial	Número de leucocitos en hemograma al diagnóstico de LLA	Cualitativa, ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. < 10.000 2. 10.000-49.999 3. 50.000-99.999 4. ≥ 100.000
Masa Mediastinal	Opacidad radiopaca en Rx de Tórax diferente a corazón, timo y grandes vasos	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo 2. Negativo
Infiltración a Sistema Nervioso central inicial	<ul style="list-style-type: none"> • SNC 1: < 5 leucocitos/μL en LCR y sin blastos • SNC 2: <ul style="list-style-type: none"> • 1-5 leucocitos/μL en LCR y blastos positivos o punción lumbar traumática • SNC 3: > 5 leucocitos/μL en LCR y blastos positivos 	Cualitativa, ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. SNC 1 2. SNC 2 3. SNC 3
Infiltración a testículo u ovario inicial	Infiltración de testículo u ovario por blastos sospechado por clínica y confirmado por ecografía o biopsia	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo 2. Negativo

Translocación	Intercambio de segmento del genoma entre 2 cromosomas	Cualitativa, nominal, politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. t (9;22) 3. t (12;21) 4. t (1;19) 5. Rearreglos del MLL 6. Otras
Índice de DNA	<ul style="list-style-type: none"> • Cociente entre el valor del pico celular principal del histograma de ploidía por citometría de flujo de la muestra y el pico de células 2C en control diploide normal (células en G0 – G1 del ciclo celular). 	Cualitativa, ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. < 0.9 2. 0.9 – 1.15 3. ≥ 1.16
Respuesta a la Inducción	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión: Médula Ósea con menos de 5% de blastos al final de la inducción • Falla: Médula Ósea con más de 5% de blastos 	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Remisión 2. Falla
Muerte durante la IR	Muerte durante la Inducción a la remisión	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Muerte en remisión completa continua	Muerte durante los primeros 30 meses de remisión completa continua	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Recaída MO	<p>Más de 30% de blastos después de haber logrado una remisión hematológica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muy temprana: Primeros 18 meses de RCC • Temprana: 18 - 36 meses de RCC • Tardía: > 36 meses de RCC 	Cualitativa, nominal, politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Muy temprana 3. Temprana 4. Tardía
Reposo terapéutico prolongado por proceso		Cualitativo Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1= Sin foco 2= Menor de 15 días 3= de 15días a 1 mes

infeccioso durante la fase de inducción	Proceso infeccioso que cursaron durante la fase de inducción a la remisión		
Esquemas de quimioterapia Recaída	Se clasifica si la quimioterapia administrada dependiendo si es frecuente que los pacientes presenten aplasia medular posterior a la administración de la misma, Importante como factor de riesgo para presentar infecciones.	Cualitativa Nominal	1)BFM90 modificado esquema inducción 4 drogas 2) BFM90 modificado esquema inducción 3 drogas 3) IDAFLAG 4) BFM90 modificado esquema 4 drogas + bortezonid 5)Altas dosis citarabina mitoxantrona
Adherencia a la quimioterapia	Asistencia a la Administración sus esquemas de quimioterapia diariamente	Cualitativa Nominal	1 = Adherencia al Tratamiento (administración medicación diariamente) 2 =No hay adherencia (abandono, administración de la medicación no es de manera regular)
Suspensión de quimioterapia	Suspensión de quimioterapia por toxicidad ya sea temporal o definitiva en caso de reacción anafiláctica	Cualitativa Ordinal	0 = sin toxicidad a quimioterapia. 2= toxicidad reacción anafiláctica l asparaginasa
Grado escolaridad	Tiempo durante el que un alumno asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza.	Cualitativa ordinal	0= ninguna 1 = primaria 2= secundaria
Residencia habitual	Lugar en el que la persona vive en el momento de la evaluación y en el que, además, ha estado y tiene la intención de permanecer por algún tiempo	Cualitativa ordinal	1 = vive con Familia propia 2 = vive en Hogar

Procedencia	Origen, principio del que algo o alguien proceden.	Cualitativa ordinal	1= urbano 2= rural
EMR INICIAL	Cantidad de células malignas no se puede detectar por técnicas convencionales, es por esto que la citometría de flujo es la más usada, pues posee una sensibilidad superior al 90 %, con la capacidad de identificar un blasto en 10 000 células normales o 0,01 % de células malignas.	Cuantitativa Nominal	1 = Negativa menor 0.01% día 14 inducción 2 = positiva mayor 0.01% día 14 inducción 3 = Negativa menor 0.01% día 28 inducción 4 = positiva mayor 0.01% día 28 inducción
EMR segunda remisión	Cantidad de células malignas no se puede detectar por técnicas convencionales, es por esto que la citometría de flujo es la más usada, pues posee una sensibilidad superior al 90 %, con la capacidad de identificar un blasto en 10 000 células normales o 0,01 % de células malignas.	Cuantitativa Nominal	1 = negativa menor 0.01% final de segunda inducción 2 = positiva mayor 0.01% final de segunda inducción
Remisión	Medula ósea con la presencia de menos del 5% de blastos Sangre periférica neutrófilos mayor 1000 Plaquetas mayores 150000 Hemoglobina mayor 10gr/dl	Cuantitativa Nominal	1= 2RCC 2= 3RCC
Tipo de TCPH	Trasplante autólogo, los pacientes reciben sus propias CPH, las cuales deben ser cosechadas antes del acondicionamiento. Trasplante alogénico, los pacientes reciben las células madre de un individuo de la misma especie.	Cuantitativa ordinal	1= autólogo 2= haploidentico 3= cordón umbilical

	Cordón umbilical donador es por medio de células de cordón umbilical		
Tipo de donador	<p>Donador relacionado, donador es generalmente un hermano o uno de los padres.</p> <p>Donador no relacionado, donador no es un familiar</p> <p>Singénico Cuando el hermano es un gemelo idéntico.</p>	Cuantitativa ordinal	<p>1= donador relacionado</p> <p>2 = donador no relacionado</p> <p>3= donador gemelo idéntico singénico</p>
Compatibilidad TCPH	<p>HLA entre el donador y el receptor es idéntico dos haplotipos 100% compatible</p> <p>HLA entre el donador y el receptor solo es idéntico en un haplotipo</p>	Cuantitativa ordinal	<p>1 =100% compatible</p> <p>2= 50% compatible</p>
Acondicionamiento	<p>Acondicionamiento mielo ablativo causa citopenia irreversible y el soporte de CPH es obligatorio.</p> <p>Acondicionamiento no mielo ablativo causan citopenia mínima, y se pueden dar también sin el soporte de CPH.</p> <p>Acondicionamiento de intensidad reducida: no se ajustan a los criterios de MAC o NMA. Provoca citopenias de duración variable, y requiere soporte de CPH, aunque las citopenias pueden no ser irreversibles.</p>	Cuantitativa ordinal	<p>1= mielo ablativo</p> <p>2 = no mielo ablativo</p> <p>3= de intensidad reducida</p>
Origen TCPH	<p>Medula ósea Las células madre de la MO se obtienen mediante múltiples punciones en ambas crestas ilíacas posteriores.</p> <p>Sangre periférica la presencia de células tallo en la sangre periférica residen en la fracción mononuclear de</p>	Cuantitativa ordinal	<p>1 = medula ósea</p> <p>2 =sangre periférica</p> <p>3= cordón umbilical</p>

	la sangre periférica, en una concentración de sólo 1% a 10% de las encontradas en MO. Cordón umbilical fuente de células progenitoras hematopoyéticas		
Falla primaria de injerto	Cuando la cuenta de neutrófilos no excedió más de 500/u para el día +28 o determinación de quimerismo <5% (reconstitución con células autólogas).	Cuantitativa ordinal	0 =sin falla primaria al injerto 1 =falla primaria al injerto
Recaída posterior TCPH	Evidencia morfológica de enfermedad en sangre periférica, médula ósea o sitios extramedulares. Solo fueron evaluados para recaída, aquellos pacientes que injertaron y no presentaron MRT.	Cuantitativa ordinal	0= sin recaída 1= recaída posterior a TCPH
Supervivencia general OS	Desde la fecha del trasplante hasta la muerte por cualquier causa, o pacientes vivos hasta su última fecha de consulta.	Cuantitativa ordinal	1= 0-5 años 2 = 5 a 10 años
Supervivencia libre de evento SLE	Desde la fecha del trasplante, hasta la falla de injerto, recaída hematológica o muerte relacionada a trasplante.	Cuantitativa ordinal	1= 0-5 años 2 = 5 a 10 años
Muerte relacionada a trasplante	muerte después del TCPH no debida a progresión de leucemia	Cuantitativa ordinal	1= 0-5 años 2 = 5 a 10 años
Factor estimulante de colonias	Utilización de factor estimulante de colonias durante periodos de neutropenia	Cuantitativa ordinal	0 = no se utilizo 1= si se utilizo

10. ASPECTOS ETICOS Y BIOETICOS

Basados en las siguientes normativas, se salvaguardaron los principios éticos pertinentes para la conducción del estudio:

- Ley general de salud en materia de investigación para la salud
- Los principios básicos de la declaración Helsinki de la asociación médica mundial.
- Buenas prácticas clínicas
- Decreto de la comisión nacional de bioética (CNB)
- Principios éticos aplicados a la epidemiología , pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos.
- Guía nacional para la integración y funcionamiento de los comités de ética en investigación.
- Se conservara la identificación de los participantes solo para la investigación y los datos obtenidos serán únicamente para fines del presente protocolo.

11. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizará el programa estadístico SPSS statistical 18.0 y Microsoft Excel 2010. Primero se analizará la consistencia de los datos y datos extremos, para las variables cualitativas utilizaremos diagramas de barras y para las cuantitativas histogramas y diagramas de cajas. La representación decimal se utilizará un número reducido de 1 dígitos, el redondeo del último dígito se obtiene mediante el siguiente procedimiento: Se observa el dígito a la derecha del que se quiere redondear. Si es menor que 5, el dígito a redondear se mantiene igual; si es igual o mayor que 5, el redondeo se hace aumentando el dígito en una unidad. Se utilizó pruebas como regresión lineal, cuantifica, tablas de contingencia, relación de variables no paramétricas por chi cuadrado

Se considerará como significativo un valor $p < 0.05$.

11.1 Descripción de información

Se realizó la descripción de las variables de interés, de acuerdo con la base de datos proporcionada. Las variables cuantitativas de presentan en términos de

media y desviación estándar y las cualitativas en frecuencias de importancia. En caso de necesidad se elaboraron cuadros de frecuencia o diagramas de barra.

11.2 Análisis de supervivencia

Para el análisis de supervivencia se calcularon los días desde la fecha de recaída hasta la fecha de muerte o evaluación. Se descartaron los datos con incongruencias entre ambas fechas. El estado de muerte se designó como 1 y los casos de censura (vivo en la última evaluación) como 0.

Se realizó el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier. Se compararon las funciones de supervivencia mediante el método de Log-Rank para evaluar si existe o no diferencia entre los tipos de recaídas presentados.

11.3 Mortalidad durante remisiones

Se realizó una prueba de independencia de χ^2 entre el estado en la última evaluación y la remisión continua completa. La misma se realizó para comprobar si existe o no una relación entre la remisión y el resultado.

12. RESULTADOS

12.1 Descripción de variables cuantitativas

La edad de los pacientes es de 8 ± 5 años. De los 54 casos, 31 pertenecen a varones. A pesar de que la media tanto para varones como para mujeres es similar, la variabilidad en ambos grupos es amplia (CV=62%). El resto de las variables cuantitativas es altamente heterogénea también (CV>50%), a excepción de la Hemoglobina al diagnóstico y la Duración en inducción en días normal 28.

Los valores de media para las variables cuantitativas se presentan en el siguiente cuadro (Cuadro 1).

Cuadro 1. Resultados de media y desviación estándar para las variables cuantitativas.

Variable	Media	CV
		%

Edad de diagnóstico (años)	8±4.98	62
Leucocitos al diagnóstico	56201.3±90263.42	161
Plaquetas al diagnóstico	61001.9±78036.42	128
Hemoglobina al diagnóstico	7.4±3.23	43
DHL al diagnóstico	410.7±814.19	198
Blastos sangre periférica (% al diagnóstico)	48.9±35.14	72
Duración en inducción en días normal 28	44.1±19.34	44
Días sin quimioterapia	34.9±50.54	145

12.2 Descripción de variables cualitativas

Cerca del 50% de los pacientes tiene algún grado de escolaridad. En general, los mismos provienen de familias y del área rural (Cuadro 2).

Cuadro 2. Frecuencia de casos según escolaridad, Residencia y procedencia.

Variable	Nivel	Frecuencia
Escolaridad	Sin datos	9
	Ninguna	20
	Primaria	18
	Secundaria	7
Residencia	Familia	46
	Albergue	8
Procedencia	Urbana	20
	Rural	30

Las frecuencias predominantes para el estado nutricional son eutrófico . La morfología mayoritaria es L1 y el Linaje más frecuente es PRE B precursor de células B . El riesgo combinado entre riesgo habitual y alto riesgo cuenta por más del 70% de los casos (

Cuadro 3).

Cuadro 3. Frecuencia para el estado nutricional, Morfología, Linaje Riesgo GB y Masa.

Variable		Total
Estado nutricional	EU	28
	DNT	24
	SOB	1
Morfología	L1	47
	L2	1
	L3	1
	L1L2	5
Linaje	PREB	49
	T	2
	BIFEN	2
Riesgo	HB	16
	AR	23
	MAR	9
	RI	5
GB	<10	28
	10-49	12
	50-99	10
	>=100	4
MASA	Sí	4
	No	50

Al respecto de síntomas en el diagnóstico, la frecuencia de acuerdo con cada variable registrada se presenta en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Síntomas al momento del diagnóstico.

Variable		Total
	Buena	32

Respuesta a ventana esteroidea	Mala	22
Adenopatías diagnóstico	Sí	33
	No	21
Hepatomegalia diagnóstico	Sí	36
	No	18
Esplenomegalia	Sí	33
	No	21
Síndrome febril diagnóstico	Sin datos	1
	Sí	41
	No	12
Dolor óseo	Sí	45
	No	9
Síndrome hemorrágico	Sí	34
	No	20
Blastos LCR diagnóstico	Negativo	48
	Positivo	1
	Traumático	5

En cuanto a variables relacionadas al trasplante, no se tienen los datos completos, sin embargo, puede apreciarse la tendencia de acumulación de frecuencia para cada caso. Las mayores frecuencias se presentan para el trasplante alogénico, con donador relacionado compatible. El origen del trasplante es de sangre periférica en 8 de 9 casos (Cuadro 5).

Cuadro 5. Variables relacionadas con el trasplante.

Variable	Nivel	Frecuencia
Trasplante	Alogénico	7
	Haploidentico	4
Donador	Relacionado	8
	No relacionado	3

Compatible	Alogénico 100% compatible	7
	Haploidéntico mitad compatible	3
Acondicionamiento	Mieloblatoivo	9
Origen trasplante	Sangre periférica	8
	Cordón umbilical	1
Fallo de injerto	No falla	2
	Falla	6
Recaída posterior a trasplante	No	4
	Sí	4

En cuanto al esquema 2 de inducción, BFM90 ocupa la mayor frecuencia. Por su lado, el esquema de consolidación con la mayor frecuencia fue la No remisión, seguida de IDAFLAG, con 19 y 15 casos, respectivamente (Cuadro 6).

Cuadro 6. Esquema 2 de inducción y esquema de consolidación.

Variable		Total	Variable	Nivel	Total
Esquema 2 inducción	BFM90	38	Esquema de consolidación	IDAFLAG	15
	BFM90 3 drogas	2		FLAG	3
	IDAFLAG	8		ARAC MITOXANTRONA	2
	BFM90+BORTEONIB	3		BLINATUMOMAB	3
	CITARABINA MITOXANTRONA	2		BFM90	7
	NADA	1		NO REMISION	19

	TCPH	1
--	------	---

La enfermedad mínima residual inicial, se presentó en 23 casos a los 14 días, 14 a los 28 días y 15 al final de la segunda inducción (Cuadro 7).

Cuadro 7. EMRI en distintos momentos de medición.

Variable	Nivel	Frecuencia
EMRI día 14	Positivo mayor 0.01%	23
	Negativo menor 0.01%	1
EMRI día 28	Positivo mayor 0.01%	14
	Negativo menor 0.01%	9
	Sin datos	1
EMRI final segunda inducción	Positivo	15
	Negativo	3

La relación de frecuencias para las demás variables registradas se presenta a continuación (Cuadro 8)

Cuadro 8. Cuadro de frecuencias para demás variables cualitativas.

Variable		Frecuencia
SNC	SNC1	33
	SNC2	20
	SNC3	1

Infiltración testículo	Sí	3
	No	51
Traslocación	Sin datos	18
	No	16
	t(9;22)	16
	t(1;19)	4
IDNA	Hipodiploidia	11
	Normal	43
Reposo prolongado	Ninguno	4
	Menos de 14 días	8
	Menos de 30 días	41
Destino	TCPH	13
	Paliativos	29
	Quimioterapia	10
Respuesta al tratamiento	Buena	17
	Abandono	11
	Enfermedad	24
Adherencia	Sí	44
	No	10
Suspensión de quimioterapia	No	43
	Sí	11
Infección durante inducción	Sin datos	2
	Sí	46
	No	6
Respuesta a inducción	Sin datos	1
	Buena	34
	Falla	7
	Abandono	1
	Lenta	11
Infección segunda inducción	Sin datos	1
	Sí	47

	No	4
Muerte en inducción 1	Sí	4
	No	50
Factor estimulante de colonias	Sí	2
	No	28
EICH	Sí	4
	No	3
Toxicidad	Sí	37
	No	4

Recaída de médula ósea

La prevalencia de recaídas a nivel de médula ósea de 43 casos. La recaída muy temprana se presenta en 65% de los casos (28 de 43), siendo la recaída tardía, menos frecuente en el grupo investigado (Cuadro 9).

Cuadro 9. Frecuencia según tipo de recaída.

Tipo de recaída	Frecuencia
Muy temprana	28
Temprana	9
Tardía	6

Mortalidad durante la primera remisión, segunda remisión y posterior a trasplante

La mortalidad durante la primera remisión se presentó en 26 de 51 casos con datos, representando un poco más del 50% (Cuadro 10). La prueba de independencia demostró que existe una relación significativa entre el tiempo de remisión y el estado de mortalidad ($\chi^2=9,3$, $p=0.009$)

Cuadro 10. Mortalidad después de remisiones.

Variable	Estado	Total
----------	--------	-------

		Vivo	Muerto	
RCC	Primera	0	26	26
remisión	RCC			
continua	Segunda	6	17	23
completa	RCC			
	Tercera	1	1	2
	RCC			
Total		7	44	51

Para el caso de la mortalidad después del trasplante, se tiene registrados a 3 de 9 casos, lo que indica una razón de 1:3.

Análisis de supervivencia

La función general de supervivencia puede apreciarse en la Figura 1. La probabilidad del muerte para el 50% de la población se presenta a los 288 días desde el decaimiento (IC95%:180-416). El decaimiento es acelerado en esta porción, haciéndose casi constante a partir del día 1000.

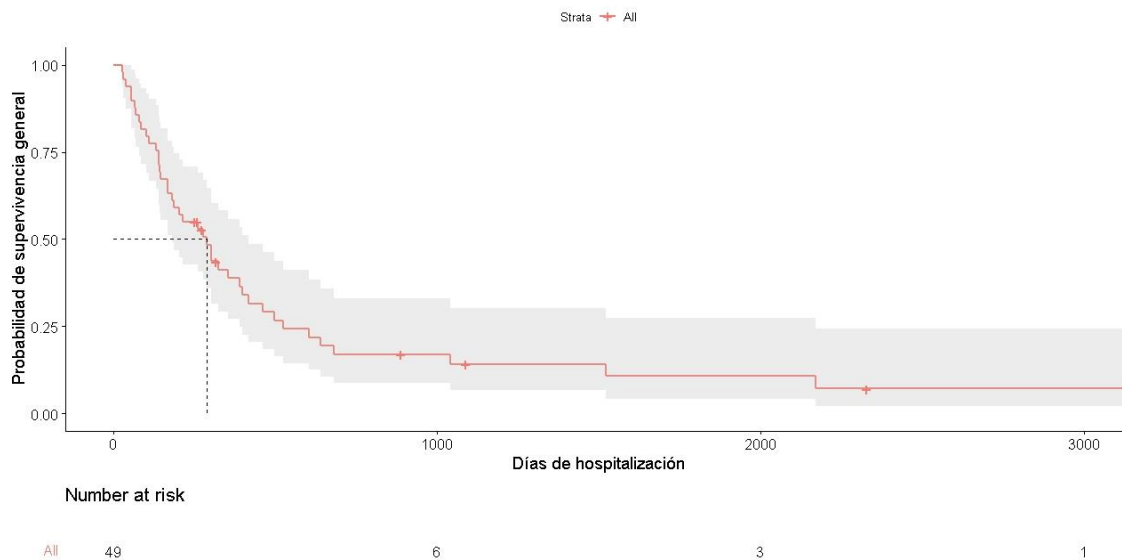


Figura 1. Función general de supervivencia para todos los casos.

Las funciones de supervivencia para os distintos tipos de recaída se presentan en la Figura 2.

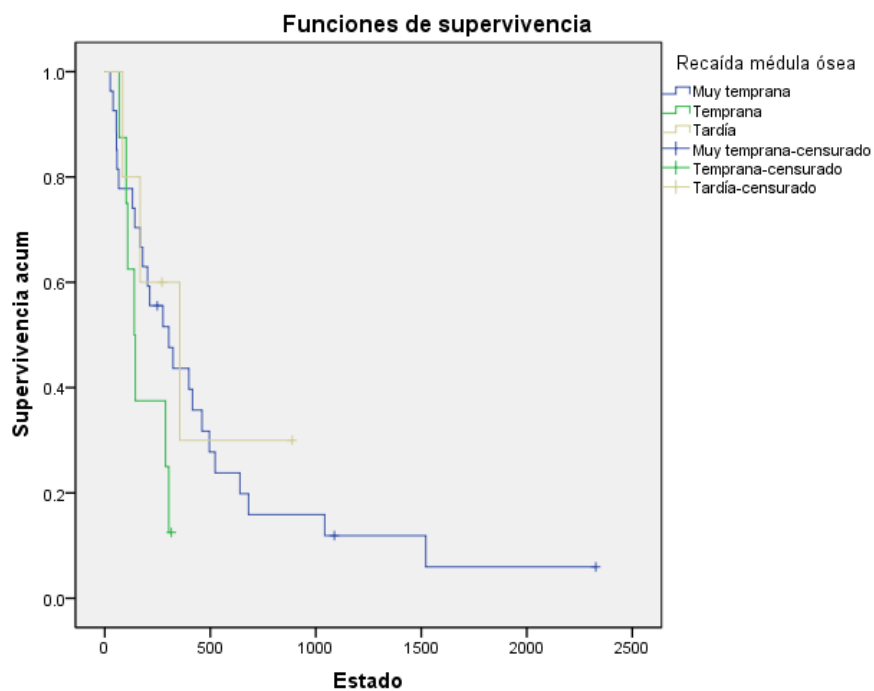


Figura 2. Funciones de supervivencia.

La menor mediana de días de hospitalización se registra para los casos en que la recaída es Temprana (140 días), le sigue la recaída muy temprana y al final la tardía (Cuadro 11).

Cuadro 11. Mediana de tiempo de vida de acuerdo a recaída en médula ósea.

Recaída médula ósea		Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Nivel	Muy temprana	303.000	90.487	125.645	480.355
	Temprana	140.000	26.163	88.721	191.279
	Tardía	355.000	148.819	63.315	646.685

De acuerdo con la prueba de Log-Rank, no existe diferencia significativa entre las distintas funciones presentadas ($p > 0.05$) (Cuadro 12).

Cuadro 12. Resultados de prueba Log-Rank.

Prueba	Chi-cuadrado	gl	p
Log Rank (Mantel-Cox)	3.039	2	.219

13. DISCUSION

Leucemia linfoblástica es el cáncer mas común a nivel mundial , con tasas de curación y buenos resultados en el tratamiento en mas del 80% en los países con altos ingresos económicos, pero existen pocos estudios que comparan la supervivencia después de una recaída en países con ingresos moderados o bajos. Dependiendo del riesgo inicial estipulado para los pacientes se evidencia, un cese electivo de la quimioterapia de 84.2% para riesgo LLA -B habitual , 70% LLA -B riesgo alto y 68.4% LLA -T

La edad media de diagnósticos fue de 8 años, mas frecuente en sexo masculinos datos demográficos similares reportados en literatura , se evidencio mayor riesgo de recaída en pacientes con carga leucocitaria al diagnostico mayor de 50.000 con síndrome anémico severo hemoglobina al diagnóstico menor de 7gr/dl, con presencia de blastos en sangre periférica en el 48% de los mismo, un dato importante es la duración de la inducción solo el 44% presento duración de inducción de 28 días , las del 60% curso con prolongación del periodo de inducción con días sin quimioterapia de 34.9 a 50 factores que influyeron en recaída a nivel de medula ósea, datos similares evidenciados en estudios en pacientes con recaída en países con ingreso bajos como Egipto(50) . Factores sociales influyen en el pronóstico de recaída a nivel de medula ósea encontramos que el 50% de los pacientes no tienen un grado de escolaridad y provienen de áreas rurales. Diagnostico nutricional predomina eutrófico con la presencia de blastos L1 por clasificación morfológica por FAB, con linaje B que T o fenotípica . Se encontró diferencia con la distribución según la clasificación del riesgo, con un mayor número de LLA-B de riesgo alto en comparación con los de riesgo habitual, lo cual podría atribuirse a que el Instituto es centro de referencia nacional, usualmente se refieren casos que representan un reto diagnóstico y terapéutico o a que los pacientes consultan en estados avanzados de la enfermedad. La mayor parte de la muestra presento buena respuesta a ventana esteroidea , pero comparando con otros estudios se evidencio asociación entre buena respuesta con menores recaídas a SNC de 7.5% para los pacientes con buena respuesta versus 11.8% con mala respuesta , pero estos datos no se evidencia en recaídas medulares, con el presente estudio donde no se evidencia una relación significativa.

La distribución de los pacientes respecto a la carga tumoral al diagnóstico tuvo también un comportamiento similar al descrito en la literatura, siendo el recuento < 10.000 el más frecuente al diagnóstico, encontrándose en este estudio una relación directamente proporcional entre la carga tumoral y la frecuencia de recaídas a médula ósea registrándose la frecuencia más alta cuando la carga tumoral excede los 50.000 leucocitos, sin embargo, esto no afectó el porcentaje de ceses electivos de la quimioterapia alcanzados y se observó una disminución en las recaídas con cargas tumorales ≥ 100.000 , esto probablemente asociado a que a estratificación del riesgo cambia y por ende la intensidad de la quimioterapia administrada. Así mismo, la presencia de masa mediastinal, infiltración de testículo y sistema nervioso al diagnóstico es similar a la reportada en otros estudios internacionales. La presencia de BCR-ABL1, E2A-PBX1 o Re arreglos de MLL que representan las translocaciones t(9;22)(q34;q11), t(1;19)(q23;p13) y alteraciones del cromosoma 11, se encontraron también en valores inferiores a los reportados en la literatura, siendo de 2.4%, 3.2% y 1.9% respectivamente, cuando estos oscilan en otros estudios alrededor del 5%. Estas diferencias podrían permitir inferir que esta sea una de las razones por las cuales los desenlaces en la población mexicana son diferentes a los descritos en países europeos, Estados Unidos y Canadá, sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela, ya que pueden ser secundarios a un menor rendimiento de la prueba en esta institución o la influencia de otros factores pre analíticos que modifiquen sus resultados, pues en 37.8% de los casos ésta no se procesó, la mayor parte del tiempo por material inadecuado para análisis.. El porcentaje de recaídas a médula ósea no difiere de lo descrito en la literatura, siendo de 21.2%, 26.6% y 26.3% en LLA-B de riesgo habitual, LLA B de riesgo alto y LLA-T respectivamente, ya que se prevé que alrededor del 25% de las leucemias agudas recaen, sin embargo, al analizarlas según el tiempo de presentación, es de resaltar que un porcentaje importante de estas recaídas ocurren de forma muy temprana, cuando lo usual es que la mayoría de las recaídas ocurran de forma temprana en los primeros 6 meses tras el cese electivo de la quimioterapia. Respecto a las recaídas a médula ósea posterior al cese electivo de la quimioterapia, encontramos cifras similares a las descritas en la literatura, aunque llama la atención que el grupo de pacientes con LLA-B de riesgo habitual, representan la mayoría de los casos con 10.6% a diferencia de 8.5% en el grupo de LLA-B de riesgo alto y 7.7% en LLA-T, cuando

se espera que las recaídas a médula ósea sean menores en los pacientes de bajo riesgo. Esto y la presencia de un número importante de recaídas a médula ósea muy tempranas representan un estímulo para el desarrollo de un estudio clínico aleatorizado para valorar si estos hallazgos se deben a alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia de los quimioterapéuticos tras el cambio de medicamentos de patente por el de drogas provenientes de una central de mezclas, o documentar si esto se debe al uso de esquemas de baja intensidad y estos pacientes podrían beneficiarse de una intensificación de la quimioterapia para mejorar estos desenlaces. La prevalencia de recaída a nivel de medula ósea del 43 casos siendo la muy temprana que se presento en el 65% de los casos y la tardía las menos frecuente pero con mejores resultados comparando la supervivencia. En cuanto a los protocolos de inducción se utilizaron BFM 90 modificado con 4 , 3 drogas por antecedentes de toxicidad a quimioterapia como anafilaxia a La asparaginasa dosis acumulada de antracíclico seguido de consolidación con IDAFLAG o FLAG para posterior trasplante evidenciando que mas del 50% de los paciente presenta una enfermedad refractaria con un desenlace fatal principalmente en recaída muy tempranas a medula ósea , con la implementación de EMR se evidencia como factores de riesgo la presencia de EMR día 14 y 28 positiva como factor pronostico de riesgo de recaída y su posterior positividad al finalizar la consolidación con resultados desfavorables traducidos en enfermedad refractaria a tratamiento.

Mortalidad durante la primera remisión representa un poco mas del 50% encontrando una relación significativa entre el tiempo remisión y estado de mortalidad con una p significativa 0.009, mortalidad asociada a trasplante tiene una razón de 1 de cada 3 fallecen La probabilidad del muerte para el 50% de la población se presenta a los 288 días desde el decaimiento (IC95%:180-416). El decaimiento es acelerado en esta porción, haciéndose casi constante a partir del día 1000.

14. CONCLUSIONES

- La edad de los pacientes es de 8 ± 5 años.
- Todas las variables cuantitativas presentan una elevada heterogeneidad.
- Se presentan siempre frecuencias elevadas de síntomas en el momento del diagnóstico, como síndrome hemorrágico, anémico, infiltrativo y febril
- La razón de mortalidad después de trasplante es de 1:3.
- En cerca del 50% de los casos se presenta la muerte después de la primera remisión, después de una recaída , se podría inferir por procesos infeccioso o por toxicidad de quimioterapia
- La mediana de días de supervivencia en general es de 288 (IC95%:180-416).
- Si bien la supervivencia es menor para los casos de recaída temprana, al parecer no existe diferencia significativa entre esta función y las de la recaída muy temprana y tardía ($p>0.05$).
- Un porcentaje importante de las recaídas a médula ósea son muy tempranas y las que se presentan posterior al cese electivo de la quimioterapia ocurren con mayor frecuencia en la LLA-B de riesgo habitual lo que sugiere el desarrollo de estudios adicionales para valorar si estos hallazgos se deben a cambios en la farmacocinética y farmacodinamia tras el uso de medicamentos genéricos, o al uso de esquemas de baja intensidad y necesidad de una intensificación en la quimioterapia.
- Son necesarios estudios subsecuentes en nuevas cohortes de pacientes tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría con la implementación de terapia celular .

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2020/ 2021											
	Ene	Feb	Marz	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Nov	Dic	Enero	Febrero
Búsqueda Bibliográfica	X	x	x	X								
Marco Teórico - Antecedentes		x	x	x	X							
Planteamiento del Problema			x	x	X							
Justificación				x	x	X						
Objetivos					x	X						
Material y Métodos					x	x						
Análisis Estadístico							x	x	x	X		
Procesamiento de Información								x	x	x		
Análisis de resultados									x	x	x	X
Presentación de tesis										X		

16. BIBLIOGRAFIA

1. Medina RA, Saucedo LM. Factores Asociados a Recaídas en Leucemia Linfoblástica Aguda Tratados en Niños del Hospital Escuela Associated Factors to Relapse in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at the Hospital Escuela Introduccion Metodologia. 2020;1-7.
2. Amankwah EK, Hale GA. Hispanic Ethnicity and the Risk of Pediatric Leukemia Relapse. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(6):656-9.
3. Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med*. 1995 Jun 15;332(24):1618-30. doi: 10.1056/NEJM199506153322407. PMID: 7753142.
4. Ritter J, Creutzig U, Reiter A, Riehm H, Schellong G. Childhood leukemia: cooperative Berlin-Frankfurt-Münster trials in the Federal Republic of Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116:100-3.
5. Pui C-H, Crist WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994;124:491-503.
6. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. 2015 Sep;82(9):817-24. doi: 10.1007/s12098-015-1695-5. Epub 2015 Feb 15. PMID: 25680783.
7. Brennan L, Narendran A. Cancer Stem Cells in the Development of Novel Therapeutics for Refractory Pediatric Leukemia. *Stem Cells Dev*. 2019 Oct 1;28(19):1277-1287. doi: 10.1089/scd.2019.0035. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31364487.
8. Domínguez Senín L, Rodríguez Rodríguez JN, Garrido Martínez MT, Sánchez Argáiz M, Martín Chacón E. Efectividad y seguridad del régimen FLAG-IDA en leucemias agudas resistentes o recidivantes [Effectiveness and safety of the FLAG-IDA regimen in acute refractory or recurrent leukaemia]. *Farm Hosp*. 2012 Jul-Aug;36(4):261-7. Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2011.05.002. Epub 2011 Dec 3. PMID: 22137611.
9. Makiya M. Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recaída. *Hematol Vol17*. 2013;HEMATOLOGÍA(17):82-8.
10. Orgel E, Genkinger JM, Aggarwal D, Sung L, Nieder M, Ladas EJ. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):808-17.

11. Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, Murphy JD. Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Pediatric Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(7):719–26. 12.
12. Medina RA, Saucedo LM. Factores Asociados a Recaídas en Leucemia Linfoblástica Aguda Tratados en Niños del Hospital Escuela Associated Factors to Relapse in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at the Hospital Escuela Introduccion Metodologia. 2020;1–7.
13. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. *Leukemia.* 2008;22(12):2142–50.
14. Gabelli M, Zecca M, Messina C, Carraro E, Buldini B, Rovelli AM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in children. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2019;54(2):275–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-02595>
15. Schwab C, Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukaemia. *Methods Mol Biol.* 2011;730:99–117.
16. Ries L a. G, Smith M a., Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub No 99-4649. 1999;179.
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30.
18. Lim JY-S, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2014;120(7):955–62.
19. Hiroto Inaba, MD, Prof.Mel Greaves, PhD, and Charles G.Mullighan M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Lancet.* 2013;381(9881):1–27.
20. Hiroto Inaba, MD, Prof.Mel Greaves, PhD, and Charles G.Mullighan M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Lancet.* 2013;381(9881):1–27.
21. . Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspect.* 2006;115(1):138–45.

22. . Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer*. 2000;83(5):692–8.
23. . Buffler P, Kwan M, Reynolds P, Urayama K. Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. *Cancer Invest*. 2005;23(1):60–75.
24. Kinlen L. Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene*. 2004;23(38):6341–8.
25. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(3):193–203. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia Children’s Oncology Group Study AALL0031 Manuscript A. NIH Public Access. 2008;23(1):1–7.
27. Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Gröger D, Park TS, Emerenciano M, 31et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia* 2013;27(11):2165–76.
28. Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d’Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: Highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001;97(11):3370–9.
29. Russell LJ, Akasaka T, Majid A, Sugimoto KJ, Karran EL, Nagel I, et al. t(6;14)(p22;q32): A new recurrent IGH translocation involving ID4 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). *Blood*. 2008;111(1):387–91.
30. Russell LJ, De Castro DG, Griffiths M, Telford N, Bernard O, Panzer- Grümayer R, et al. A novel translocation, t(14;19)(q32;p13), involving IGH@ and the cytokine receptor for erythropoietin. *Leukemia*. 2009;23(3):614–7.
31. Akasaka T, Balasas T, Russell LJ, Sugimoto K, Majid A, Walewska R, et al. Five members of the. *Blood*. 2007;109(8):3451–61.
32. Teachey DT, Hunger SP. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2013;162(5):606–20.

33. Kraszewska MD, Dawidowska M, Szczepański T, Witt M. T-cell acute lymphoblastic leukaemia: Recent molecular biology findings. *Br J Haematol*. 2012;156(3):303–15.
34. Belver L, Ferrando A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(8):494–507.
35. Van Vlierberghe P, Ferrando A, Vlierberghe P Van, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3398–406.
36. Bach C, Buhl S, Mueller D, García-Cuellar MP, Maethner E, Slany RK. Leukemogenic transformation by HOXA cluster genes. *Blood*. 2010;115(14):2910–8.
37. Pullen J, Shuster JJ, Link M, Borowitz M, Amylon M, Carroll a J, et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with Bprecursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia*. 1999;13(11):1696–707.
38. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, 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*. 2011;118(8):2077–84.
39. van Grotel M, Meijerink JPP, van Wering ER, Langerak AW, Beverloo HB, Buijs-Gladdines JGCAM, et al. Prognostic significance of molecular cytogenetic abnormalities in pediatric T-ALL is not explained by immunophenotypic differences. *Leukemia*. 2008;22(1):124–31.
40. Ma M, Wang X, Tang J, Xue H, Chen J, Pan C, et al. Early T-cell precursor leukemia: A subtype of high risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Med China*. 2012;6(4):416–20.
41. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Prognostic markers from the Pediatric Oncology Group(POG) and Children Cancer Group Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis. 2011;109(3):926–35.
42. Olsson L, Ivanov, Norön-Nyström U, Zachariadis V, Nordlund J, Sjögren H, et al. The clinical impact of IKZF1 deletions in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia is independent of minimal residual disease stratification in Nordic Society for

Paediatric Haematology and Oncology treatment protocols used between 1992 a. *Br J Haematol.* 2015;170(6):847–58.

43. Mullighan C, Su X, Zhang J, Radtke I, Letha P, Christopher M, et al. Deletion of IKZF1 and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2009;360(5):470–80.

44. Pui C-H, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):551–65.

45. Kuiper RP, Waanders E, van der Velden VHJ, van Reijmersdal S V, Venkatachalam R, Scheijen B, et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia.* 2010;24(7):1258–64.

46. Irving JAE, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. CME Article Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. 2016;128(7):911–23.

47. Hasson CJ, Caldwell GE, Emmerik REA Van. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. NIH Public Access. *Motor Control.* 2009;27(4):590–609.

48. Moorman A V., Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood Bcell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):429–38.

49. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, 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.* 2008;111(12):5477–85.

50. Abdelmabood S, Fouda AE, 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).* 2020 Jan-Feb;96(1):108-116. doi: 10.1016/j.jpmed.2018.07.013. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30240631