



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE ONCOLOGÍA

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA
PEDIÁTRICA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACE DE LOS
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
CON RECAÍDA EN EL HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE
ONCOLOGIA DE ENERO DEL 2014 A JUNIO 2021**

DRA. OMAGELINE TAVERAS RODRIGUEZ

ASESOR:

DRA. MARIA DEL PILAR CUBRIA JUAREZ

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. LOURDES ROMERO RODRIGUEZ



*Hospital Infantil
Teletón de Oncología*



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.

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. MARCO TEÓRICO
3. JUSTIFICACIÓN
4. HIPÓTESIS
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
6. OBJETIVOS
7. METODOLOGIA
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES
10. RESULTADOS FINALES
11. DISCUSIÓN
12. CONCLUSIÓN
13. ASPECTOS ÉTICOS
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
15. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACE DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON RECAÍDA EN EL HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE ONCOLOGIA DE ENERO DEL 2014 A JUNIO 2021”

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más común en niños, correspondiendo a una cuarta parte de todos los cánceres que se presentan en la infancia y al 72 % de todos los casos de leucemia en la infancia. En México, se diagnóstica entre 2600 a 3120 casos de cáncer en menores de 18 años, de los cuales el 25% se corresponde con LLA, con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años, con mayor prevalencia en varones. La recaída ocurre aproximadamente 10% - 15% de los pacientes, a pesar de que la remisión clínica se puede lograr en la mayoría de las recaídas aproximadamente el 85%, la posibilidad de experimentar una segunda recaída sigue siendo alta y las tasas de supervivencia a largo plazo no exceden del 40-50%. Existen pocos estudios nacionales que describan el comportamiento de las recaídas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y su correlación con el pronóstico.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Describir las características y desenlace de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda con recaída en el Hospital Infantil Teletón de Oncología de enero 2014 a junio 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se incluyeron 21 pacientes con recaídas de leucemia linfoblástica aguda entre enero 2014 y junio del 2021. Se realizó de análisis de supervivencia por Kaplan-Meier, determinando diferencias con prueba log-rank para variables categóricas y regresión de Cox bivariado para variables numéricas.

RESULTADOS:

En el Hospital Infantil Teletón de Oncología el total de pacientes tratados en el periodo de estudio fueron 450, de los cuales 130 pacientes corresponden al 28.8%

de leucemias, incluyendo las leucemias mieloides, del total de pacientes con leucemia, corresponde a LLA 108 pacientes para un 83%. En el estudio se evaluaron 21 pacientes, se excluyeron 3 pacientes (2 por enfermedad refractaria que nunca presentaron una primera remisión y 1 paciente por haber recibido tratamiento del protocolo St. Jude total XV en otro centro.

El 94% de los pacientes presentaron un inmunofenotipo compatible con leucemia linfoblástica aguda de células B.

FISH y PCR para leucemia linfocítica al 100% de nuestros pacientes reportándose como alteraciones positivas t(9;22) del gen BCR-ABL en el 11%, la t(1;19) del gen TCF3-PBX en un 5.5% y CKKN2A (9p21) en el 5.5% de los pacientes por FISH. Por PCR se detectó la presencia de BCR-ABL en el 11% de los pacientes; De los 12 pacientes que presentaron recaída a medula ósea, el 87% de los pacientes recayó con el mismo linaje celular, mientras que 2 pacientes para un 17% recayeron con cambio de linaje de células B a bifenotípica, ambos con marcadores tanto mieloides como linfocíticos de células B. 7 de los 12 pacientes recaídos a medula ósea presentaron alteraciones citogenéticas, en el que 5 pacientes continuaron con la misma translocación del diagnóstico (2 iAmp21, 1 CDKN2A, 2 BCR-ABL), mientras que 2 pacientes presentaron alteraciones genéticas de Novo 1 paciente a t(1;19) y 1 paciente a la iAMP21. Coincidiendo que en todos los casos con t (12; 21) /ETV6-RUNX1, t (9; 22) /BCR-ABL1, t (1; 19) /TCF3-PBX1, t (4; 11) /MLL-AFF1 o t (11; 19) /MLL-MLLT1 un clon respectivo se repitió en la recaída.

El 50% de los pacientes presentaron recaídas muy tempranas, el 28% recaídas tempranas y el 22% recaídas tardías.

10 de los 18 pacientes de nuestro estudio requirieron TCPH, el 80% de los catalogados en recaída muy temprana y temprana, requirieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, con fines de lograr una segunda remisión, mientras que los pacientes con recaída tardía, solo un paciente requirió trasplante. El tipo de trasplante utilizado con mayor frecuencia fue el haploidentico con un 90% de los casos y alogénico de donador relacionado, 1 paciente para un 10% de los casos

El 44.5% de los pacientes no recibió radiación, mientras que el 55.5% recibió radiación distribuyéndose TBI en el 55%, CSI 18Gy el 11% Testicular 5.5%, otra área de radiación el 5.5%, correspondiéndose a hemiabdomen por recaída ganglionar.

El protocolo de quimioterapia más utilizado en este estudio fue el UK-R3 en el 67% de los paciente

CONCLUSIONES:

Se incluyeron 18 pacientes, en un periodo de 77 meses. El sexo más afectado fue el masculino en un 67%, con una relación H:M 2:1

Grupo etario más afectado de 5-10 años, con 7 pacientes, para un 39%, con una edad media de 88.4 meses cumplidos (7.3 años).

El 56% de los pacientes presentó una cuenta leucocitaria menor a 50,000/mm³ al diagnóstico de leucemia, sin embargo, de los pacientes que se le asignó grupo de riesgo alto a la recaída el 33% presentó cuenta leucocitaria mayor a 50,000/mm³.

El 94% de los pacientes presentaron un inmunofenotipo compatible con leucemia linfoblástica aguda de células B.

Se realizó FISH y PCR para leucemia linfocítica al 100% de nuestros pacientes reportándose como alteraciones positivas t(9;22) del gen BCR-ABL en el 11%, la t(1;19) del gen TCF3-PBX en un 5.5% y CKKN2A (9p21) en el 5.5% de los pacientes por FISH. Por PCR se detectó la presencia de BCR-ABL en el 11% de los pacientes;

El 83% de los pacientes presentaron EMR negativa al diagnóstico y el 50% de los mismos presentaron recaídas muy tempranas. El 17% de los pacientes presentaron EMR positiva al diagnóstico y de estos el 11% presentó recaída temprana entre los 18 y 36 meses de la remisión.

El 44.5% de los pacientes no recibió radiación, mientras que el 55.5% recibió radiación distribuyéndose TBI en el 55%, CSI 18Gy el 11% Testicular 5.5%, otra área de radiación el 5.5%, correspondiéndose a hemiabdomen por recaída ganglionar.

El protocolo de quimioterapia más utilizado en este estudio fue el UK-R3 en un 67%.

8 de 18 pacientes fallecieron para una tasa de mortalidad del 44.4 %.

2. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene alta tasa de proliferación, reordenamientos genéticos, capacidad de expandirse y de formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.¹

Es la neoplasia más común en niños de 0 a 15 años, correspondiendo a una cuarta parte de todos los cánceres que se presentan en la infancia y al 72 % de todos los casos de leucemia en la infancia. Aproximadamente 4,900 niños son diagnosticados con LLA por año en Estados Unidos con una incidencia de 2 a 5 casos/100,000 niños.²

En el 2010 en México el cáncer constituye la segunda causa de mortalidad en edades entre 4 a 15 años³. La incidencia de Leucemia en la edad pediátrica es de 57,6 x millón de niños por año, de estos el 85,1% se corresponde con leucemias linfoblásticas agudas; el 73,2% inmunofenotipo B y el 12,4% de inmunofenotipo T. Las edades incurrieren entre los 2 a 6 años y los 8 a 10 años y el 58.5% de la población mexicana se cataloga como alto riesgo al momento del diagnóstico⁴.

La supervivencia global a 5 años de pacientes con LLA es del 85 al 90%, sin embargo entre el 10 y el 15 % de los pacientes diagnosticados presentan recaídas durante el tratamiento o al finalizar el mismo^{5,6}.

La supervivencia a largo plazo se ha convertido en una realidad para la mayoría de los pacientes, aproximadamente el 85% logra sobrevivir 5 años o más después del diagnóstico. Sin embargo, dependiendo de ciertos factores de riesgo, como la edad, el sexo, el recuento de glóbulos blancos, el linaje hematopoyético y las anomalías citogenéticas al diagnóstico, contribuye a que aproximadamente el 15% experimente una recaída, lo que hace que la LLA recurrente sea una situación relativamente común en la hemato-oncología pediátrica⁵.

La mayoría de las recaídas ocurren durante el tratamiento o dentro de los primeros 2 años después de completar el tratamiento, aunque se ha informado que las recaídas ocurren incluso después de 10 años desde el diagnóstico. La mayoría de las recaídas ocurren en la MO, ya sea de forma aislada o combinada con afectación de otro sitio, principalmente el SNC o los testículos; También puede producirse recaída aislada del SNC o testicular o, con mucha menos frecuencia, recaída que afecte a otros sitios extramedulares⁷.

Biología de la recaída

La recurrencia de una recaída se debe al crecimiento de un clon de células blásticas que han sobrevivido al tratamiento. Se especula que probablemente subclones durante la terapia adquirieron lesiones genómicas adicionales⁸ o que de manera intrínseca los blastos en la recaída en comparación a los blastos al momento del diagnóstico presentan resistencia a los fármacos, evidenciándose en el contexto clínico con una menor tasa de remisión durante la reinducción y persistencia de la enfermedad mínima residual positiva en la recaída a pesar de un retratamiento intensivo

Las deleciones focales son más comunes que las amplificaciones, se comparten las anomalías en el número de copias entre el diagnóstico y la recaída en el 12,5%. Hay lesiones impulsoras a farmacoresistencias como son la supresión del IKZF1, quien imparte un mal pronóstico y se identifica como un fuerte predictor de recaída; La ausencia y/o deleción del MSH6, MSH2 y PMS2 es frecuente en la recaída, relacionándose con la resistencia a las tiopurinas. Así como la deleción a genes implicados en la señalización de los glucocorticoides como son los NR3C1 que codifica el receptor de glucocorticoides; el BTG1 que codifica un coactivador del complejo receptor de glucocorticoides y el TBL1XR1 que previene la represión del complejo cuando se une a genes diana con relación a los glucocorticoides⁹.

En contraste las alteraciones específicas confieren resistencia farmacológica, como son la activación de las vías WNT y MAPK y la vía Ras (KRAS, NRAS, FLT3 y PTPN1), asociándose con panresistencia a agentes terapéuticos utilizados. De hecho, los modelos preclínicos demuestran que la inhibición de estas vías restaura la quimio sensibilidad, lo que hace que los inhibidores de las vías MAPK y WNT sean estrategias prometedoras para prevenir y/o tratar la enfermedad recidivante.^{9,10,11}

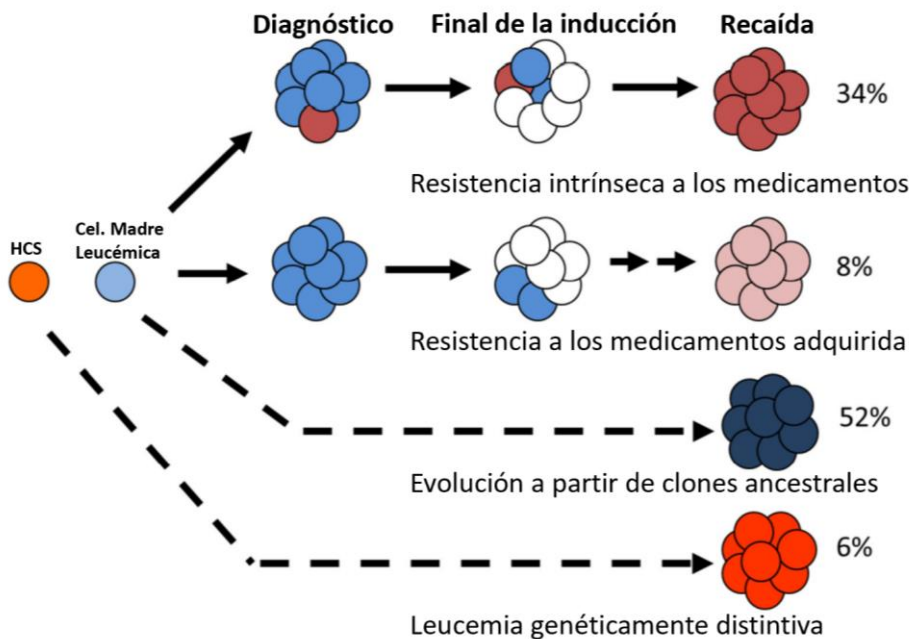


Figura 1. Evolución clonal de la leucemia recidivante. El 94% de los clones en recaída exhiben una relación clara con el clon observado en el momento del diagnóstico. Los clones intrínsecamente resistentes a los fármacos pueden existir en niveles bajos en el momento del diagnóstico y sobrevivir al tratamiento, mientras que en otras ocasiones se puede adquirir la resistencia al fármaco. La mayoría de los casos revelan un clon en recaída que ha evolucionado directamente a partir de la célula madre leucémica. En raras ocasiones, el clon observado en el momento de la recaída es genéticamente distinto al del diagnóstico y representa una nueva leucemia.

Modificado de Mullighan, Science (2008) y Bhatla, J Pediatr Hematol Oncol (2014). Obtenido y traducido de: (New Targeted Therapies for Relapsed Pediatric Lymphoblastic Leukemia)

FACTORES PRONOSTICOS DESPUES DE LA PRIMERA RECAIDA

El pronóstico de un niño con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en recaída depende de:

- Sitio de la recaída.
 - Tiempo desde el diagnóstico hasta la recaída.
 - Características del paciente (Edad y recuento de blastocitos periféricos en el momento de la recaída).
 - Alteraciones citogenéticas o genómicas.
 - Inmunofenotipo.
 - Clasificación del grupo de riesgo en el momento del diagnóstico inicial.
 - Respuesta a la terapia de reinducción¹².
- } Más importantes

Sitio de la recaída

Los pacientes con una recaída extramedular aislada tienen una evolución más favorable que los pacientes con recaídas en la médula ósea.

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la recaída

En los pacientes con LLA-B recidivante, las recaídas tempranas y las recaídas medulares indican una evolución más desfavorable que las recaídas tardías y las recaídas extramedulares aisladas. Tasas de supervivencia oscilan entre menos de 20 % para los pacientes con recaídas medulares que surgen durante los 18 meses que siguen al diagnóstico. 40 a 60 % para aquellos cuyas recaídas se presentan después de 36 meses del diagnóstico.

En los pacientes con recaídas aisladas en el sistema nervioso central (SNC), las tasas de supervivencia general (SG) son de 40 a 50 % cuando la recaída es temprana (<36 meses a partir del diagnóstico) y de 75 a 80 % cuando la recaída es tardía (>36 meses a partir del diagnóstico). No se ha comprobado que el resultado mejore cuando se establece vigilancia frecuente (recuentos sanguíneos completos

o pruebas de médula ósea) para la detección temprana de la recaída en los pacientes que no reciben tratamiento.

Características del paciente

Una edad de 10 años o más en el momento del diagnóstico es un factor pronóstico independiente de un desenlace precario. En un estudio del Children's Oncology Group (COG) se observó además que, aunque los pacientes de 10 a 15 años en el momento del diagnóstico inicial exhibían una evolución más desfavorable que los pacientes de 1 a 9 años (35 vs. 48 % de supervivencia a 3 años después de la recaída), la evolución de los mayores de 15 años fue mucho más desfavorable (tasa de SG a 3 años, 15 %; $P = 0,001$).

El grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) también notificó que un recuento de blastocitos periféricos elevado ($>10\,000/\mu\text{l}$) en el momento de la recaída se relacionó con desenlaces inferiores en los pacientes con recaídas medulares tardías.

Los niños con síndrome de Down y recaída de LLA por lo general presentaron desenlaces inferiores debido al aumento de muertes durante la inducción, la mortalidad relacionada con el tratamiento y la recaída.

Alteraciones citogenéticas y genómicas

Las fusiones génicas oncógenas (por ejemplo, *TCF3-PBX1*, *ETV6-RUNX1*) casi siempre se observan entre el momento del diagnóstico inicial y la recaída; las variantes de un solo nucleótido y las variaciones en el número de copias a veces se observan en el momento del diagnóstico, pero no en el momento de la recaída y viceversa.

Las mutaciones en la familia de genes *RAS* (*KRAS*, *NRAS*, *FLT3* y *PTPN11*) son comunes en el momento del diagnóstico y de la recaída, cerca de 40 %, pero el tipo de mutación específica en la familia de genes *RAS* quizás difiera según el subtipo genético desde el diagnóstico hasta la recaída a medida que subclones leucémicos específicos surgen o desaparecen durante el curso del tratamiento.

Mutaciones en *NT5C2* (un gen que participa en el metabolismo de los nucleótidos) relacionadas de manera específica con la recaída hasta en 45 % de los casos de LLA que exhiben recaída temprana.

Las alteraciones en *TP53* (mutaciones o alteraciones en el número de copias) se observan en cerca de 10 % de los pacientes con LLA en la primera recaída y se relacionan con un aumento de la probabilidad de leucemia persistente después de la reinducción inicial y tasas de supervivencia sin complicaciones (SSC) precarias.

La presencia de deleciones de *IKZF1* se relaciona con un pronóstico precario para los pacientes con LLA-B en la primera recaída medular. Sin embargo, en un estudio del BFM de pacientes con LLA-B que tuvieron una primera recaída medular tardía, las deleciones de *IKZF1* no tuvieron importancia pronóstica.

Los pacientes con LLA positiva para *ETV6-RUNX1* tienen un pronóstico relativamente favorable en la primera recaída, lo que coincide con el alto porcentaje de estos pacientes que recaen más de 36 meses después del diagnóstico.

Inmunofenotipo

El inmunofenotipo es un factor pronóstico importante en el momento de la recaída. Los pacientes con LLA-T que presentan una recaída medular (aislada o combinada) en cualquier momento durante el tratamiento o después del tratamiento tienen menos probabilidades de lograr una segunda remisión y una SSC a largo plazo que los pacientes con LLA-B.

Tabla 1 Características en el momento del diagnóstico primario de leucemia linfoblástica aguda asociada con un mayor riesgo de recaída^[3]

Características clínicas	Estratificación de grupos de alto riesgo ¹	
La edad	Bebés <1 año	Sí
	≥ 10 años	Sí ²
WBC	≥ 50 × 10 ⁹ / L	Sí ²
Sexo	Masculino	No
Etnicidad	Negros	No
	Nativo americano	No
	Nativo de Alaska	No
	Hispano	No
Estado del SNC	CNS3	No
Respuesta a la terapia		
Respuesta morfológica	PPR	Sí
MRD ≥ 0,01%	Fallo de inducción ³	Sí
	Después de la inducción (día 33)	Sí
	Después de la consolidación (día 78)	
Biología		
Inmunofenotipo	Célula T	No
	Precursor temprano de células T	Aceptado por algunos grupos de estudio
Alteraciones genéticas	<i>BCR-ABL1</i>	Sí
	<i>MLL</i> translocación	Sí, si tiene menos de 1 año
	Hipodiploidía (<44 cromosomas)	Sí
	<i>TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)</i>	No
	<i>TCF3-HLF</i>	Aceptado por algunos grupos de estudio
	<i>iAMP21</i>	Aceptado por algunos grupos de estudio
	<i>BCR-ABL1</i> -como todo ⁴	No
<i>IKZF1</i> mutación o deleción	No	

¹Algunas características tienen importancia pronóstica, pero no se utilizan habitualmente en la estratificación del riesgo; ²Los criterios de riesgo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) / Roma clasifican como pacientes de alto riesgo a todos aquellos pacientes con leucocitos ≥ 50 × 10⁹/ L y / o edad ≥ 10 años; ³Fracaso de la inducción: fracaso para lograr la remisión morfológica después de 4 a 6 semanas de terapia de inducción; ⁴La LLA similar a BCR-ABL1 o similar a Ph con un perfil de expresión

CLASIFICACION DEL RIESGO DE RECAIDA

Los protocolos más recientes para el tratamiento de la LLA en recaída incluyen la estratificación de los pacientes según las características clínicas en el momento del diagnóstico y la recaída, y brindan diferentes opciones terapéuticas, así como diferentes indicaciones para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), en pacientes pertenecientes a diferentes subgrupos de riesgo.

Se ha demostrado que el sitio de la recaída y la duración de la primera remisión completa (RC) influyen tanto en la supervivencia libre de eventos (SLE) como en la supervivencia general (SG) en la LLA infantil. De hecho, la recaída aislada de la MO conlleva el peor pronóstico, y la recaída aislada del SNC, testicular aislada u otra extramedular tiene un mejor pronóstico, la recaída combinada de la MO y extramedular se asocia con un pronóstico intermedio⁷.

Tanto los datos clínicos, de laboratorio, así como los estudios moleculares ayudan en la estratificación de riesgo en el momento del diagnóstico, pero solo unas pocas son aplicables en el contexto clínico de una recaída de LLA. La duración de la primera remisión completa (la variable pronóstica más importante), el lugar de la recaída, y el inmunofenotipo son los factores más importantes a la hora de asignar el riesgo de una recaída de LLA. Sin embargo, factores como la edad por encima de los 10 años, sexo masculino, el haber sido catalogado de alto riesgo en el tratamiento primario y la enfermedad en el sistema nervioso central al diagnóstico también dan información pronóstica, aunque menor, al momento de la recaída⁸.

La recaída temprana es definida por el Children's Oncology Group (COG) como aquella que ocurre entre los primeros 36 meses luego del diagnóstico inicial, aunque otros grupos de estudio como el grupo Berlín–Frankfurt–Münster (BFM), definen recaída temprana como aquella que ocurre dentro de los 6 meses de completar el tratamiento primario. La recaída muy temprana se define como aquella que ocurre entre los primeros 18 meses del diagnóstico inicial y suele ser de muy mal pronóstico por su comportamiento altamente agresivo.

La duración de la primera remisión completa es también un valor pronóstico importante en la recidiva extramedular. Las LLA con ETV6-RUNX1-positivo tienen por lo general un excelente pronóstico, pero pueden ocurrir recaídas tardías en al menos 20% de los pacientes. Si bien más del 80% de los pacientes con ETV6-RUNX1 con recidiva tardía pueden ser tratados exitosamente, el pronóstico para los casos con recidiva temprana es pobre. Adicionalmente, la LLA de células T en recidiva se asocia a mal pronóstico, ya que solamente un 7 a 23% de pacientes sobrevive. Se desconoce el mecanismo íntimo que explique la razón por la cual pacientes con recaída tardía tienen mejor pronóstico que aquellos con recidiva

temprana. Como en los casos de LLA de diagnóstico reciente, los niveles de EMR luego de la fase de inducción a la remisión es un factor pronóstico independiente.

La clasificación BFM está basada en el momento y localización de la recidiva, así como en el inmunofenotipo, y divide a los pacientes en 4 grupos de riesgo: S1, S2, S3, y S4, con una sobrevida global a los 5 años del 60% al 70%, 60%, 30%, y 25%, respectivamente.

Clasificación de ALL en recaída - BFM versus COG

Berlin-Frankfurt-Munster Group (BFM), Alemania		Tratamiento	SG por 5 años [6]
S1	IEM tardío (> 6 meses desde el final del tratamiento)	Quimioterapia	60-70%
S2	IEM temprano y muy temprano (<6 meses desde el final del tratamiento) B- ALL BM tardío (> 6 meses desde el final del tratamiento) B-ALL combinado (temprano o tardío)	Quimioterapia Quimioterapia + TCMH	40% 60%
S3	BM-ALL temprana (> 18 meses desde el diagnóstico hasta <6 meses desde el final del tratamiento)	Quimioterapia Quimioterapia + TCMH	<5% 30%
S4	BM muy precoz (<18 meses desde el diagnóstico) Combinado muy temprano (<18 meses desde el diagnóstico) Médula T-ALL (temprana o tardía)	Quimioterapia Quimioterapia + TCMH	<5% 30%
Grupo de Oncología Infantil (COG), EE. UU.		Tratamiento	OS de 5 años [11, 12]
Bajo	IEM tardío (duración CR1 ≥ 18 meses)	Quimioterapia	50-80%
Intermedio	BM tardía B-ALL (≥36 meses desde el diagnóstico) LLA-B tardía combinada (≥36 meses desde el diagnóstico) EIM precoz (duración de RC1 <18 meses)	Quimioterapia +/- TCMH	50-60% (médula tardía) 30-50% (IEM temprano)
Elevado	LLA-B en médula ósea temprana o combinada (<36 meses desde el diagnóstico) LLA-T en médula ósea o médula ósea / extramedular combinada (temprana o tardía)	Quimioterapia + TCMH	15%

Definiciones: SG: supervivencia global; EIM: extramedular aislado; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas; BM: médula ósea; combinados: MO y extramedular; CR1: primera remisión completa

La estratificación del riesgo de recaída permite evaluar las medidas terapéuticas óptimas para el tratamiento de estas, atendiendo a sus características estudiadas. Los pacientes con recaídas de bajo riesgo se pueden tratar solo con quimioterapia, mientras que los pacientes con recaídas de riesgo alto es necesario el TCMH, para lograr a alcanzar una remisión.

Tabla 1. Esquemas de estratificación del riesgo para la primera recaída

Estado de riesgo	Definición
COG, América del Norte ¹⁷	
Bajo	LLA-B tardía en médula, ERM 1 en bloque final, 0,1% EIM tardía, ERM en bloqueo final 1, 0,1%
Intermedio	LLA-B tardía en médula, bloqueo terminal 1 MRD \$ 0,1% EIM tardía, bloqueo terminal 1 MRD \$ 0,1%
Elevado	Médula B-ALL temprana IEM temprano Recaída de T-ALL, en cualquier sitio y momento
Grupo BFM, Europa Occidental ¹⁴	
Bajo (S1)	Recaídas tardías de IEM
Intermedio (S2)	Recaídas muy tempranas y tempranas de EIM Recaídas tardías de LLA-B aisladas en la médula ósea Recaídas combinadas de LLA-B tempranas / tardías
Alto (S3 y S4)	Recidivas medulares muy tempranas y tempranas de B-ALL Recaídas combinadas de B-ALL muy tempranas Recaídas en la médula T-ALL (independientemente del momento)
Cancer Research UK Children's Cancer Group, Reino Unido ¹⁵	
Estándar	Recaída tardía de IEM
Intermedio	Recaída temprana de IEM Recaída medular B-ALL aislada tardía Recaída medular B-ALL combinada temprana / tardía
Elevado	Recaída muy temprana de EIM Transcurrido temprano aislado de la médula ósea B-ALL LLA-B de médula ósea muy temprana o recaída combinada LLA-T de médula ósea o recaída combinada, en cualquier momento

Figura tomada de How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population Stephen P. Hunger^{1,2} and Elizabeth A. Raetz^{3,4}

Según BFM de Europa occidental clasificamos las recaídas atendiendo a las características mas relevantes de estas, correspondiendo al sitio y el tiempo de la recaída, clasificándola en

Riesgo bajo (S1) Recaídas tempranas extramedulares.

Intermedio (S2) Recaídas extramedulares muy tempranas y tempranas.

Recaídas tardías de LLA-B aislada en la medula ósea.

Recaídas combinadas de LLA-B temprana/tardías.

Alto (S3 y S4) Recaídas medulares muy tempranas y tempranas de LLA-B.

Recaídas muy tempranas LLA-B.

Recaídas en la medula de LLA-T, independiente del tiempo¹³.

TRATAMIENTO

Los regímenes de rescate estándar para la LLA en recaída todavía se basan principalmente en diferentes combinaciones de los mismos agentes utilizados en la terapia de primera línea en varias dosis y esquemas. Muchos grupos adoptan estrategias de tratamiento que consisten en quimioterapia multiagente sistémica e intratecal de corta duración y adaptada al riesgo, en algunos casos junto con irradiación craneal / craneoespinal y terapia de mantenimiento convencional.

Se han realizado pocos ensayos aleatorios que comparen diferentes regímenes de reinducción en niños estratificados por riesgo con LLA en recaída. Un estudio de POG en niños con BCP-ALL mostró tasas de reinducción más altas con asparaginasa pegilada semanal en lugar de quincenal. Se demostró una correlación entre el aumento de los niveles de asparaginasa y la mejora de la tasa de RC. El grupo BFM asignó al azar la dosis y la duración de la infusión de MTX en la reinducción, demostrando resultados similares entre la dosis intermedia (1 g / m² más de 36 horas) y dosis altas (5 g / m² durante 24 horas) infusiones y han adoptado la primera para ensayos futuros^{13,14,15}.

En el ensayo ALL-REZ BFM 90, se inscribieron 525 pacientes estratificados en grupos de riesgo y recibieron ciclos cortos alternos de poliquimioterapia intensiva (bloques R1, R2 o R3) e irradiación craneal / craneoespinal seguida de terapia de mantenimiento. La quimioterapia multifarmacológica del bloque R1 y R2, derivados de estudios de BFM, incluyó una infusión de MTX durante 36 horas, combinada con otros fármacos citotóxicos. El bloque R3 (que incluye citarabina y etopósido en dosis altas) se introdujo para mejorar el resultado en comparación con los controles históricos. Las probabilidades de SLE y SG a los 10 años fueron 30% y 36%, respectivamente, similares a las de estudios previos del mismo Grupo Cooperativo. Por tanto, ni la introducción del bloque R3 ni la adaptación de la intensidad de la quimioterapia mejoraron el resultado del paciente¹⁶.

Los cuidados de apoyo, en particular la prevención y el tratamiento de infecciones, son esenciales durante la terapia de recaída. La incidencia de infecciones asociadas a muerte durante los regímenes de reinducción se sitúa entre el 4% y 14%, con tasas más altas reportadas en pacientes altamente pre-tratados que recibieron nuevos medicamentos experimentales. El uso de antibióticos profilácticos ha reducido el número de muertes infecciosas en la terapia de primera línea para la leucemia mieloide aguda y se debe considerar en las fases de neutropenia tras bloques intensivos de tratamiento para LLA recidivante debiendo considerarse en cada institución de acuerdo al patrón local de infecciones⁸.

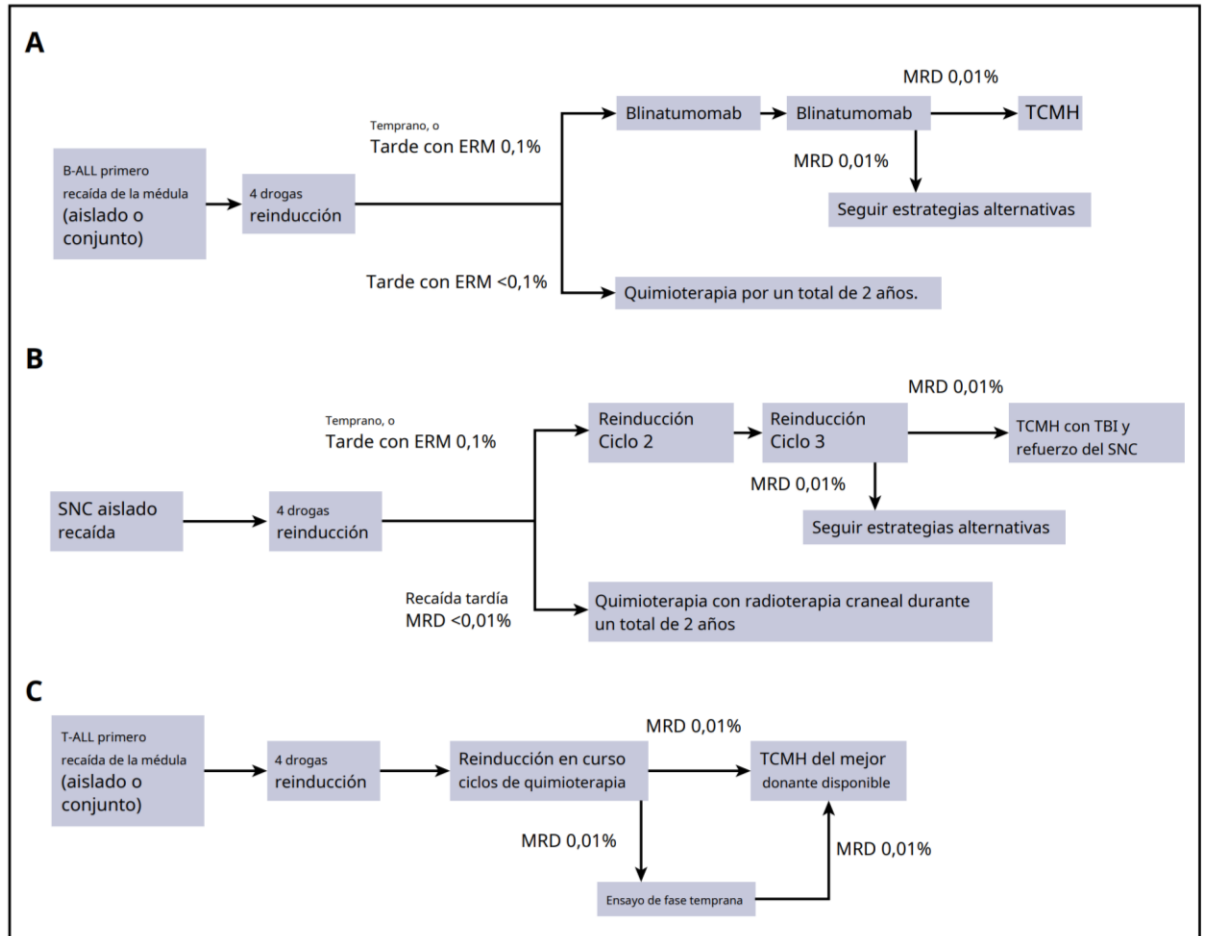


Figura 1. Algoritmos de tratamiento para niños con LLA en recaída. (A) Tratamiento de recaídas medulares de B-ALL. (B) Tratamiento de la recaída aislada del SNC. (C) Tratamiento de la LLA-T recidivante.

Figura tomada de How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population Stephen P. Hunger^{1,2} and Elizabeth A. Raetz^{3,4}

Recaída del SNC

La radioterapia junto con la quimioterapia sistémica se usa universalmente para pacientes que experimentan recurrencia del SNC. La eficacia de este enfoque ha sido demostrada por varios estudios. El St Jude's Group informó en 20 niños que una terapia de recuperación intensiva para la recaída aislada de la LLA en el SNC, que consistía en una quimioterapia de reinducción con 5 medicamentos seguida de 4 pares de medicamentos rotativos, terapia intratecal triple y luego irradiación craneoespinal, condujo a una segunda remisión completa en todos los pacientes tratados¹⁷.

Recaída testicular

Se ha utilizado la orquiectomía o la irradiación como tratamiento local para los niños con recurrencia de ALL en los testículos. No hay datos que respalden un enfoque sobre el otro, aunque, en principio, la orquiectomía puede brindar una

mayor posibilidad de erradicación definitiva de la enfermedad testicular. Utilizando orquiectomía en caso de afectación testicular monolateral; realizar biopsia del testículo contralateral para demostrar la ausencia de localización leucémica antes de administrar radioterapia profiláctica (15 Gy). En caso de localización testicular bilateral, consideramos la orquiectomía o la radioterapia (24 Gy) según corresponda. Si no hay duda de que la orquiectomía conduce a la infertilidad y anula la producción de hormonas sexuales, debe subrayarse que también se espera que la radioterapia local en la dosis utilizada para la recidiva testicular bilateral induzca la infertilidad y altere significativamente la producción de hormonas^{7,18,19}.

Indicaciones de trasplante en recaídas

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una terapia potencialmente curativa para pacientes con diversas enfermedades hematológicas y no hematológicas, pero solo el 25- 30 % de estos cuenta con un hermano compatible para el sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA del inglés human leukocyte antigen) consiste en la infusión de precursores hematopoyéticos a un receptor que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto y constituye una terapéutica útil, en ocasiones única, para una gran variedad de enfermedades hematológicas y no hematológicas²⁰.

Dentro de las indicaciones de TCPH para pacientes con leucemia linfoblástica aguda, se encuentran las siguientes:

- Recaída medular temprana (LLA de precursor B)
- Recaída medular tardía con EMR positiva a las 12-15 semanas de la inducción (LLA de precursor B)
- recaída de LLA de precursor T en cualquier localización o con cualquier duración de la primera remisión completa
- Recaída de LLA con cromosoma Philadelphia, t(4;11) o hipodiploide
- Segunda recaída si se logra una tercera remisión completa⁸.

Tipos de trasplante:

Haploidénticos, el donador es compatible con el receptor sólo en un haplotipo HLA, constituyen una alternativa para los pacientes que carecen de un donante emparentado o no emparentado con una compatibilidad aceptable.

Alogénico, las células madre sanas se obtienen de la sangre o la médula ósea de un donante emparentado que no es un gemelo del paciente, o de un donante no emparentado que tiene características genéticas similares a las del paciente.

INMUNOTERAPIA

Aunque las estrategias anteriores muestran un gran potencial, ningún agente se ha mostrado más prometedor para mejorar los resultados de los pacientes con LLA-B recidivante que los enfoques inmunoterapéuticos, a continuación, se resumen la farmacología y los datos clínicos que respaldan el uso de los tres agentes de inmunoterapia más destacados y la dirección futura de su uso en el tratamiento de la LLA B recidivante.

Blinatumomab

Son anticuerpos biespecíficos de acoplamiento de células T (BiTE) formados por los dominios variables de unión al antígeno de dos anticuerpos conectados por un péptido enlazador no inmunogénico. Es un derivado de un anticuerpo monoclonal de ratón antitumoral específico del linaje B, es el BiTE clínicamente más avanzado hasta la fecha. Se compone de un brazo anti-CD3 (para activar las células T que expresan CD3) y un brazo anti-CD19 (para unir células B CD19 +). El antígeno CD19 de la proteína de superficie celular del linaje de células B está presente en más del 90% de las leucemias de células B, lo que lo convierte en un objetivo atractivo para la terapia. El BiTE facilita la interacción (denominada "sinapsis inmunológica") entre las células T CD3 + y las células tumorales, lo que conduce a la regulación positiva de los marcadores de activación de las células T y la citotoxicidad mediada por perforina y la posterior iniciación de la apoptosis activada por caspasa.

Inotuzumab Ozogamicina

El direccionamiento terapéutico de CD22, es una forma de inmunoterapia pasiva. Se ha implementado en varias neoplasias malignas de células B, incluido un ensayo clínico de un solo brazo en LLA recidivante realizado por el COG, ADVL04P2, donde se agregó epratuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD22 "desnudo", a una plataforma de reinducción estándar. El anticuerpo anti-CD22 en INO se une a los linfoblastos y se internaliza, después de lo cual la caliqueamicina ejerce sus efectos e induce roturas de doble hebra del ADN y apoptosis. A diferencia de los agentes quimioterapéuticos tradicionales que se dirigen a las células altamente proliferativas, INO es capaz de dirigirse a las células malignas inactivas, dando al fármaco acceso no solo a los blastos en proliferación, sino también a las células madre leucémicas.

Células T-CART

Los enfoques inmunoterapéuticos adoptivos se basan en la transferencia de células efectoras para reforzar la respuesta inmunitaria. Las células T receptoras de antígeno quimérico (CART) son un ejemplo de inmunoterapia adoptiva en la que las células T efectoras diseñadas por el propio paciente se utilizan para reforzar una respuesta inmune. Después de que las células T se recolectan del paciente

mediante leucaféresis, se rediseñan ex vivo para contener un dominio de reconocimiento de antígeno específico para una diana en la célula de interés. Un fragmento de reconocimiento de anticuerpo monoclonal se une de forma eficaz a los dominios de señalización de las células T que, a su vez, activan la maquinaria citotóxica de las células T al unirse a la célula diana. Antes de la reinfusión, las células T se expanden a través de varios sistemas de cultivo. A diferencia de los anticuerpos monoclonales, las células T modificadas pueden mostrar en vivo supervivencia⁹.

3. JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la primera causa de cáncer en la población pediátrica, en México, correspondiente al 48% de las causas de muerte por cáncer en la edad pediátrica. Alcanzando una sobrevida del 57%, en el registro del 2019²¹. La recaída ocurre aproximadamente 10% - 15% de los pacientes, a pesar de que la remisión clínica se puede lograr en la mayoría de las recaídas aproximadamente el 85%, la posibilidad de experimentar una segunda recaída sigue siendo alta y las tasas de supervivencia a largo plazo no exceden del 40-50%, y la mayoría de los pacientes que logran entrar en remisión mueren por toxicidad o recaen nuevamente luego de lograr una breve segunda remisión²², sin embargo, la detección temprana de los factores pronósticos, para identificar los pacientes con mayor posibilidad de recaída es de suma importancia para implementar medidas de intensificación orientadas a la prevención. Existen pocos estudios nacionales que describan las características y el comportamiento clínico de los pacientes con diagnóstico de recaída de leucemia linfoblástica aguda.

El Hospital Infantil Teletón de Oncología (HITO) es una institución con un modelo de atención integral, multidisciplinario con estándares internacionales, por lo cual, es de relevante importancia conocer la frecuencia de recaída y el comportamiento clínico-biológico en la institución, estableciendo así, un punto de partida para futuras investigaciones en el área.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y desenlace de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con recaída en el Hospital Infantil Teletón de Oncología de enero del 2014 a Junio 2021?

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir las características clínicas y desenlace de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con recaída en el Hospital Infantil Teletón de Oncología de enero del 2014 a Junio 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Conocer incidencia de los pacientes con recaídas de Leucemia Linfoblástica en el Hospital Infantil Teletón De Oncologia.
- Describir la frecuencia de presentación de factores de riesgo al momento del diagnóstico en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída (Edad al diagnóstico, cuenta leucocitaria, estado de SNC, presencia de alteraciones cromosómica, inmunofenotipo, respuesta al final de la inducción).
- Describir los factores pronósticos al momento de la recaída de los pacientes con LLA (Tiempo, sitio, inmunofenotipo y respuesta al tratamiento).
- Conocer el porcentaje de los pacientes con LLA en recaída, de acuerdo a la clasificación de riesgo de BFM.
- Describir las modalidades terapéuticas utilizadas como tratamiento de segunda línea en los pacientes con LLA en recaída.
- Conocer las causas de muerte en pacientes con recaída.
- Medir la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos de los pacientes con recaída en HITO.
- Cuantificar las relaciones entre la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global relacionado a las variables de riesgo de los pacientes con recaída.

7. METODOLOGIA.

- **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Tipo de investigación: Estudio retrospectivo, de corte longitudinal observacional, descriptivo y analítico.

- **LUGAR DE REALIZACIÓN**

Hospital Infantil Teletón de Oncología

- **POBLACIÓN OBJETIVO**

Expedientes de pacientes pediátricos de 0 a 18 años cumplidos con diagnóstico de Leucemia linfoblástica Aguda en primera recaída atendidos en HITO de enero del 2014 a junio del 2021

- **POBLACIÓN BLANCO**

Expedientes de pacientes pediátricos de 0 a 18 años cumplidos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en HITO de enero del 2014 a junio del 2021

- **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron 21 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de LLA de 0-18 años en el HITO con confirmación de recaída molecular o por biopsia en caso de ser extramedular.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Expediente de pacientes que recibieron primera línea de tratamiento en otra institución de servicios de salud, pacientes con falla a la inducción.

- **CRITERIO DE ELIMINACIÓN**

Rechazo y/o abandono de tratamiento.

- **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Es una investigación sin riesgo de confidencialidad. Se incluirá el número de expediente clínico exclusivamente para ubicar el paciente en caso de requerir regresar al expediente, quedando resguardado en lugar seguro, solo conocido por el investigador personal.

Con estricto apego a: La Buena Práctica Clínica (BPC) la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989).

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Nombre variable	de	Definición	Definición operacional	Valores
Edad diagnóstico	al	Años cumplidos de vida al momento de diagnóstico de LLA	1 a 18 años cumplidos al diagnóstico.	-<1año -1 año y 1 día – 4 años 11 meses -5 a 9 años 11 meses -10 a 14 años 11 meses ->15 años
Sexo		Género fenotípico del paciente.	Género fenotípico del paciente masculino o femenino	-Masculino -Femenino
Cuenta leucocitaria diagnóstico	al	Leucocitos por milímetros cúbicos en biometría hemática.	Numero de leucocitos por mm ³ en biometría hemática estándar.	>50,000 <50,000
Inmunofenotipo al diagnóstico		Técnica de laboratorio utilizada para el estudio de proteínas de membrana expresadas por los leucocitos	Inmunofenotipo B: CD10 CD19 CD20 CD22 CD79a TdT CD34 Inmunofenotipo T: CD2 CD3 CD4 CD5 CD8 CD9 Inmunofenotipo mielóide MPO CD15 CD30	-Inmunofenotipo B -Inmunofenotipo T -Inmunofenotipo mixto
Estado SNC al diagnóstico.	al	Presencia de blastos en LCR	SNC 1 LCR SIN blastos en el centrifugado. SNC 2 LCR con menos de 5 leucocitos /mm ³ en LCR y blastos en el centrifugado (cytospin). SNC 3 LCR igual o más de 5 leucocitos / mm ³ en LCR y blastos en el centrifugado (cytospin).	-SNC 1 -SNC 2 -SNC 3
EMR al final de la inducción		Mínima cantidad de células blásticas presentes en medula ósea medidas por citometría de flujo,	<0.01 % se considera como negativa > 0.01% se considera como positiva	-Positiva -Negativa

	evaluando 100,000 células.		
Tiempo de recaída	Tiempo que se presenta desde la remisión de la enfermedad hasta la recaída de acuerdo con BFM.	Muy temprana < 18m de la remisión. Temprana Entre los 18 y 36 meses de la remisión. Tardía > 36 meses de la remisión.	-Muy temprana -Temprana -Tardía
Sitio de recaída	Área anatómica donde se presenta la presencia de células blásticas, documentándose como área de recaída.	Presencia de células blásticas en medula ósea, extramedular o mixta.	-Aislada a Medula ósea -Aislada a SNC -Aislada a testículo. -Medula ósea + SNC -Medula ósea + testículo. -Medula ósea + Otro.
Inmunofenotipo de la recaída	Técnica de laboratorio utilizada para el estudio de proteínas de membrana expresadas por los leucocitos en las recaídas en medula ósea	Inmunofenotipo B: CD10 CD19 CD20 CD22 CD79a TdT CD34 Inmunofenotipo T: CD2 CD3 CD4 CD5 CD8 CD9 Inmunofenotipo mieloide MPO CD15 CD30	-Inmunofenotipo B. -Inmunofenotipo T. -Inmunofenotipo mixto.
Clasificación de riesgo de la recaída por BFM	Clasificación basada en el tiempo, inmunofenotipo y lugar de las recaídas para categorizarla.	Riesgo bajo (S1) Recaídas tempranas extramedulares. Riesgo Intermedio (S2) Recaídas extramedulares muy tempranas y tempranas. Recaídas tardías de LLA-B aislada en la medula ósea Recaídas combinadas de LLA-B temprana/tardías. Riesgo Alto (S3 y S4) Recaídas medulares muy tempranas y tempranas de LLA-B. Recaídas muy tempranas LLA-B. Recaídas en la M.O de LLA-T, independiente del tiempo.	-Riesgo Alto -Riesgo intermedio -Riesgo alto

RADIOTERAPIA	Método terapéutico que utiliza energía liberada por los átomos en forma de ondas electromagnéticas (rayos gamma o rayos X)	Dosis y campo irradiado.	-CSI 18 Gy -TBI 12 Gy -CSI 12 Gy -Testicular 24 Gy -Otro
Protocolo de Quimioterapia	Combinación de medicamentos utilizados para eliminación de células neoplásicas.		-Solo Triple terapia intratecal. -Protocolo UK-R3 -Protocolo AALLP202.
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)	Procedimiento en el que las células progenitoras hematopoyéticas son infundidas para restaurar la función de la médula ósea afectada parcial o completamente por una alteración secundaria.	Se realizó o no el procedimiento.	-Si -No
Tipo de TCPH	Variantes de TCPH	Haploidentico: Trasplante en el que el donador/receptor comparten un Haplotipo. Alogénico donador relacionado: Trasplante en el que el donador/receptor comparten todos sus haplotipos y proviene de un pariente. Alogénico donador no relacionado: Trasplante en el que el donador/receptor comparten todos sus haplotipos, proveniente de un no pariente.	-Haploidentico. -Alogénico donador relacionado. -Alogénico donador no relacionado.

Tipo de acondicionamiento	Método de preparar la medula ósea para recibir el TCPH.	Depleción de células T in vivo: TBI: Irradiación corporal total, con 12 Gy de radiación hiperfraccionado, administrado 2 Gy con diferencias mínimas de 6 horas.	-Solo depleción de células T in vivo. -Depleción de células T in vivo + TBI.
Causa de muerte	Motivo por el cual sucede el cese de la vida.		-Choque séptico -Infecciones virales. -Hemorrágicas. -Trombóticas. -Progresión de la enfermedad. -Fallo orgánico múltiple.
Supervivencia global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el ultimo control realizado o fallecimiento del paciente		Vivo Fallecido

RESULTADOS

Se incluyeron 18 pacientes, en el periodo comprendido desde el 1º de enero 2014 al 30 de junio del 2021

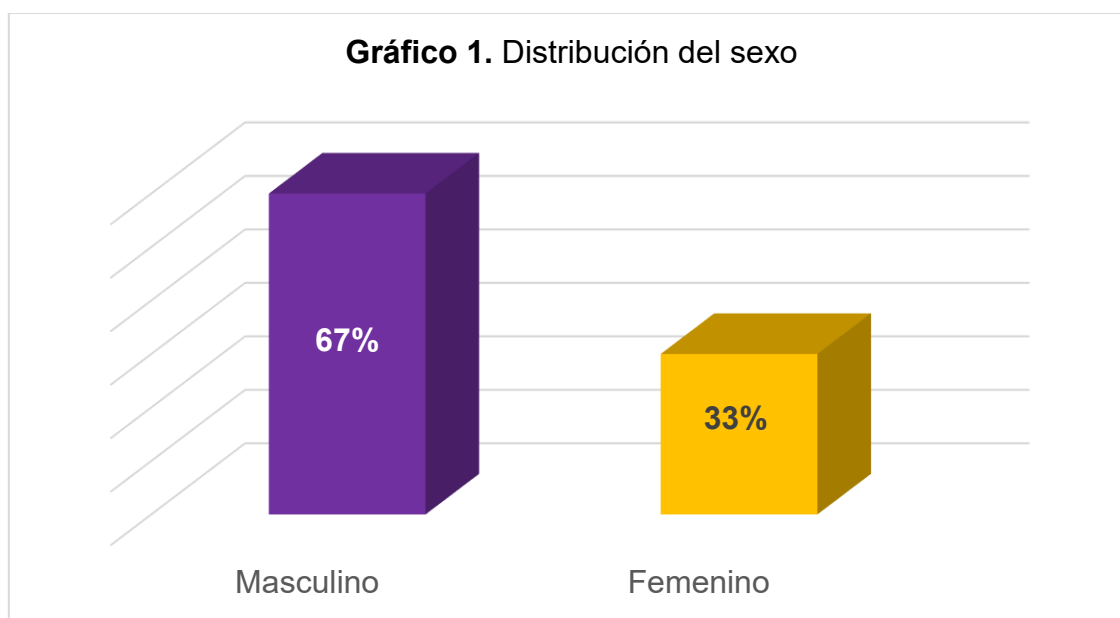
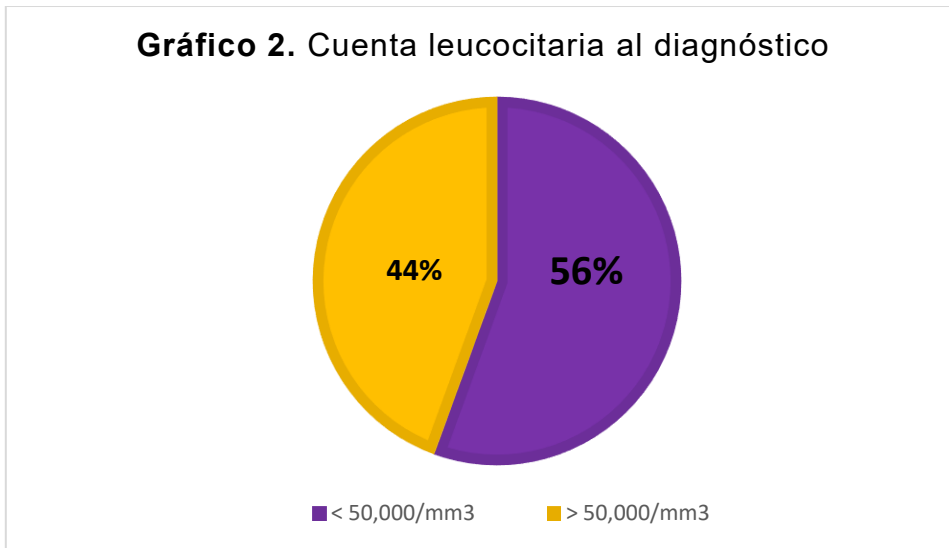


Gráfico 1. 12 pacientes, el 67% correspondió al sexo masculino, y 6 pacientes femeninos, con una relación H:M 2:1. El grupo etario con mayor prevalencia a recaída fue el correspondiente a 5-10 años, con 7 pacientes, para un 39%, con una edad media de 88.4 meses cumplidos (7.3 años).

EDAD AL DX	No. Pacientes (%)
<1año	0 (0)
1 año y 1 día – 4 años 11 meses	6 (33)
5 años a 9 años 11 meses	7 (39)
10 años a 14 años 11 meses	4 (22)
>15 años	1 (6)
TOTAL	18 (100%)

Tabla 1. Distribución de edad, por grupo etario

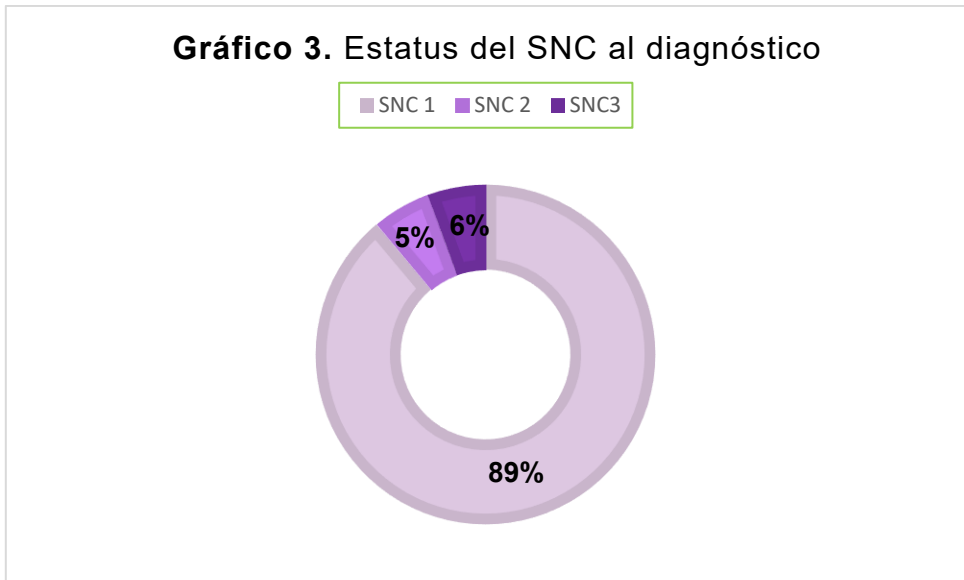


El 56% de los pacientes presento una cuenta leucocitaria menor a 50,000/mm³ al diagnóstico de leucemia, sin embargo, de los pacientes que se le asigno grupo de riesgo alto a la recaída el 33% presento cuenta leucocitaria mayor a 50,000/mm³. Relacionándose la cuenta leucocitaria directamente al grupo de riesgo.

		Grupo de riesgo asignado a la recaída, según BFM			Total	
		Bajo	Intermedio	Alto		
Cuenta leucocitaria al diagnóstico	<50,000	Recuento	2	4	2	8
		% del total	11%	22%	11%	44%
	>50,000	Recuento	1	3	6	10
		% del total	6%	17%	33%	56%
Total		Recuento	3	7	8	18
		% del total	17%	39%	44%	100%

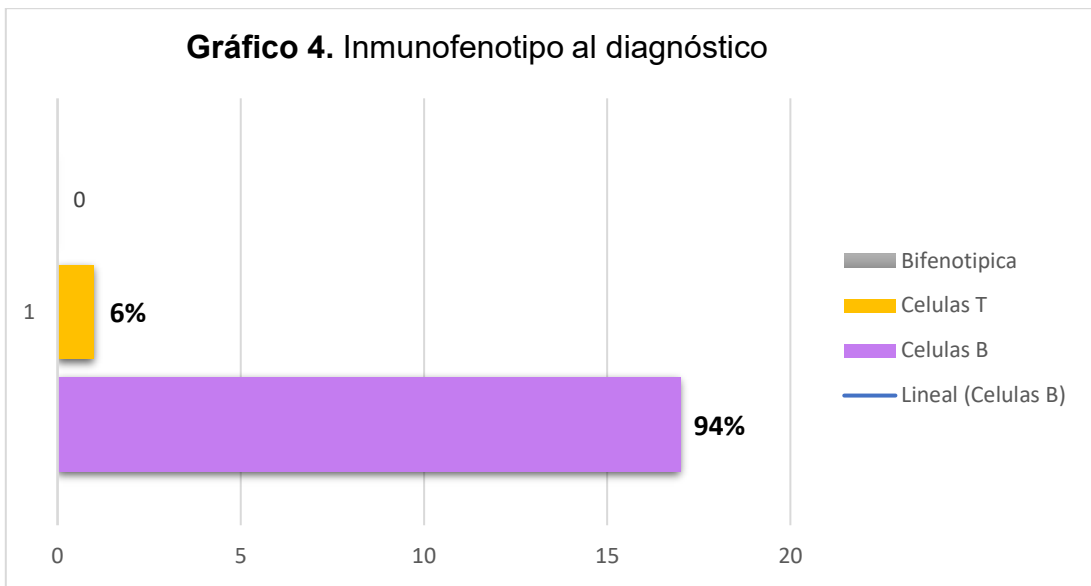
Tabla 2. Relación entre cuenta leucocitaria al diagnóstico y grupo de riesgo asignado.

Gráfico 3. Estatus del SNC al diagnóstico



El 89% de los pacientes presentaron SNC 1 al diagnóstico de la leucemia.

Gráfico 4. Inmunofenotipo al diagnóstico



El 94% de los pacientes presentaron un inmunofenotipo compatible con leucemia linfoblástica aguda de células B.

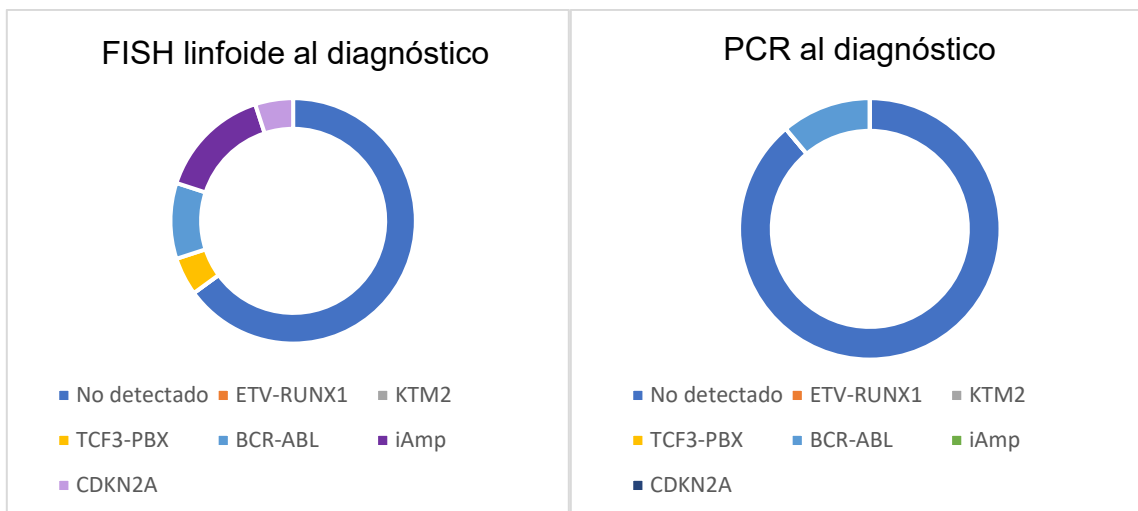


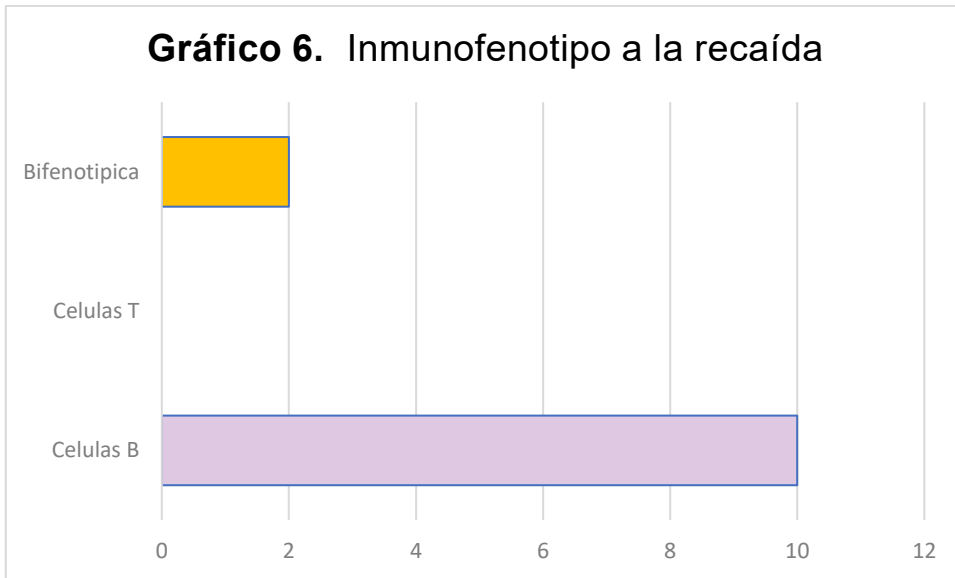
Grafico 5. Alteraciones citogenéticas al diagnóstico.

Se realizó FISH y PCR para leucemia linfóide al 100% de nuestros pacientes reportándose como alteraciones positivas t(9;22)del gen BCR-ABL en el 11%, la t(1;19) del gen TCF3-PBX en un 5.5% y CKKN2A (9p21) en el 5.5% de los pacientes por FISH. Por PCR se detectó la presencia de BCR-ABL en el 11% de los pacientes

Tabla 3. Relación entre la **enfermedad mínima** residual al final de la inducción y el tiempo de la recaída

			Clasificación de la recaída por tiempo, según BFM			Total
			Muy temprana (<18 meses)	Temprana (18-36meses)	Tardía (> 36 meses)	
Enfermedad mínima residual al final de la inducción.	Negativa (<0.01%)	Recuento	9	3	3	15
		% total	50%	17%	17%	83%
	Positiva (>0.01%)	Recuento	0	2	1	3
		% total	0%	11%	6%	17%
Total		Recuento	9	5	4	18
		% total	50%	28%	22%	100%

El 83% de los pacientes presentaron EMR negativa al diagnóstico y el 50% de los mismos presentaron recaídas muy tempranas. El 17% de los pacientes presentaron EMR positiva al diagnóstico y de estos el 11% presentó recaída temprana entre los 18 y 36 meses de la remisión.



De los 12 pacientes que presentaron recaída a medula ósea, el 87% de los pacientes recayó con el mismo linaje celular, mientras que 2 pacientes para un 17% recayeron con cambio de linaje de células B a bifenotípica, ambos con marcadores tanto mieloides como linfoides de células B. 7 de los 12 pacientes recaídos a medula ósea presentaron alteraciones citogenéticas, en el que 5 pacientes continuaron con la misma translocación del diagnóstico (2 iAmp21, 1 CDKN2A, 2 BCR-ABL), mientras que 2 pacientes presentaron alteraciones genéticas de Novo 1 paciente a t(1;19) y 1 paciente a la iAMP21.

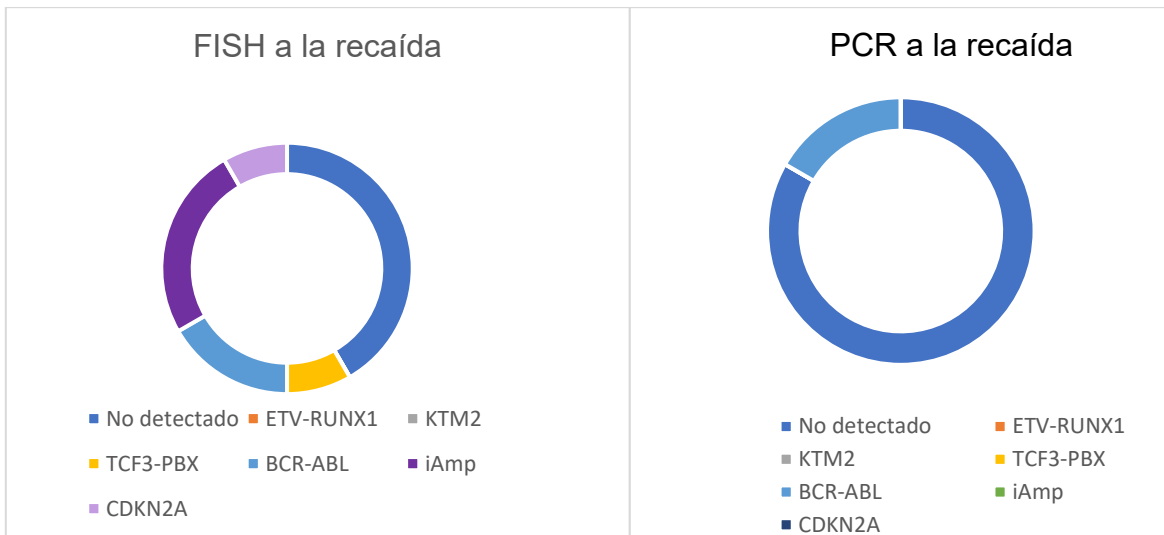
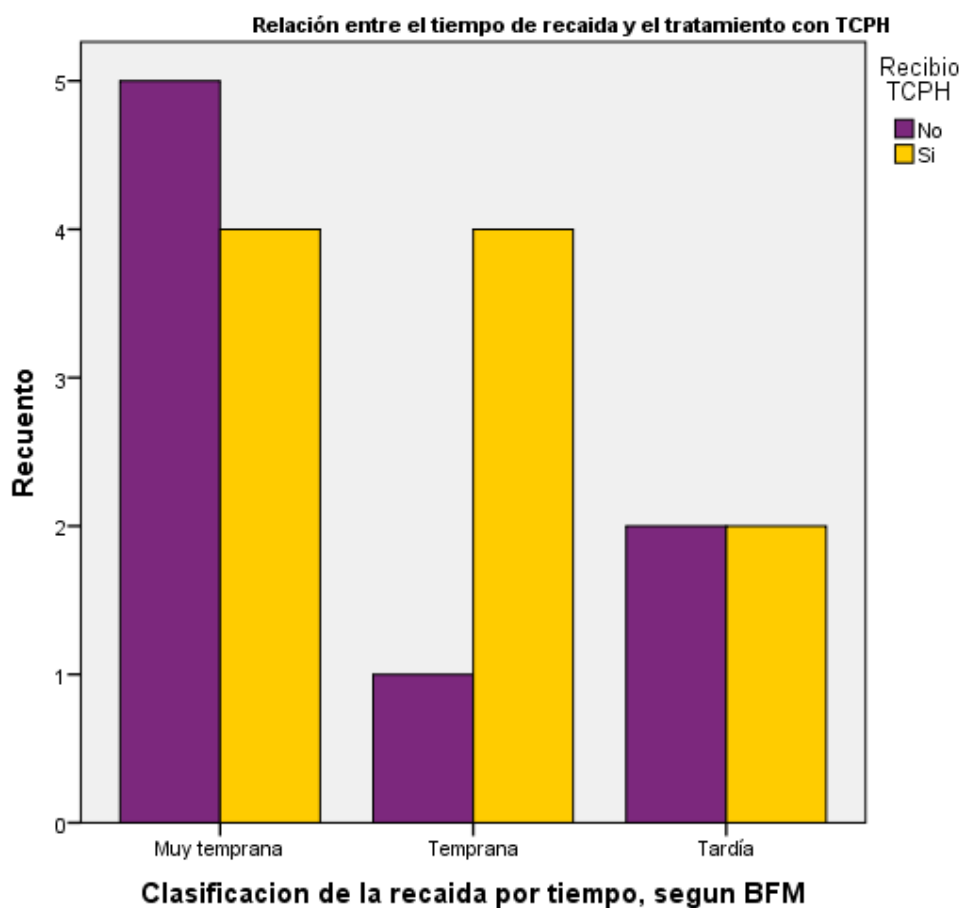


Gráfico 6. Alteraciones citogenéticas en la recaída

En relación con el tratamiento recibido por los pacientes en nuestro estudio, relacionamos el tiempo de la recaída con el método diagnóstico requerido, reportándose:

Tabla 4. CLASIFICACIÓN POR TIEMPO DE LA RECAÍDA SEGÚN BFM	Cantidad de pacientes.	%
Muy temprana	9	50
Temprana	5	28
Tardía	4	22
TOTAL	18	100

El 50% de los pacientes presentaron recaídas muy tempranas, el 28% recaídas tempranas y el 22% recaídas tardías.



10 de los 18 pacientes de nuestro estudio requirieron TCPH, el 80% de los catalogados en recaída muy temprana y temprana, requirieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, con fines de lograr una segunda remisión, mientras que los pacientes con recaída tardía, solo un paciente requirió trasplante. El tipo de trasplante utilizado con mayor frecuencia fue el haploidentico con un 90% de los casos y alogénico de donador relacionado, 1 paciente para un 10% de los casos

Tabla 5. Radiación recibida a la recaída

			Campo y dosis de radiación suministrada					Total
			No administra da	CSI 18Gy	TBI 12Gy	Testicular 24Gy	Otro	
Grupo de riesgo asignado a la recaída, según BFM	Bajo	Recuento	2	0	1	0	0	3
		% del total	11%	0%	5.5%	0%	0%	17%
	Intermedio	Recuento	3	1	3	0	0	7
		% del total	17%	5.5%	17%	0%	0%	39%
	Alto	Recuento	3	1	2	1	1	8
		% del total	16.5%	5.5%	11%	5.5%	5.5%	44%
Total		Recuento	8	2	6	1	1	18
		% del total	44.5%	11%	33.5%	5.5%	5.5%	100%

El 44.5% de los pacientes no recibió radiación, mientras que el 55.5% recibió radiación distribuyéndose TBI en el 55%, CSI 18Gy el 11% Testicular 5.5%, otra área de radiación el 5.5%, correspondiéndose a hemiabdomen por recaída ganglionar.

Tabla 6. Protocolo de quimioterapia

			Protocolo de quimioterapia utilizado			Total
			Solo TIT	UK-R3	AALLP202	
Clasificación de la recaída por tiempo, según BFM	Muy temprana	Recuento	0	7	2	9
		% del total	0%	39.5%	11%	50.5%
	Temprana	Recuento	1	2	2	5
		% del total	5.5%	11%	11%	27.5%
	Tardía	Recuento	0	4	0	4
		% del total	0%	22%	0%	22%
Total		Recuento	2	12	4	18
		% del total	5.5%	72.5%	22%	100%

El protocolo de quimioterapia más utilizado fue el UK-R3 en un 67% de los casos. 5 pacientes ameritaron uso de terapia blanco para lograr entrar en segunda remisión, 3 pacientes con blinatumomab y 2 pacientes con inhibidores de tirosin Kinasa, tipo Imatinib.

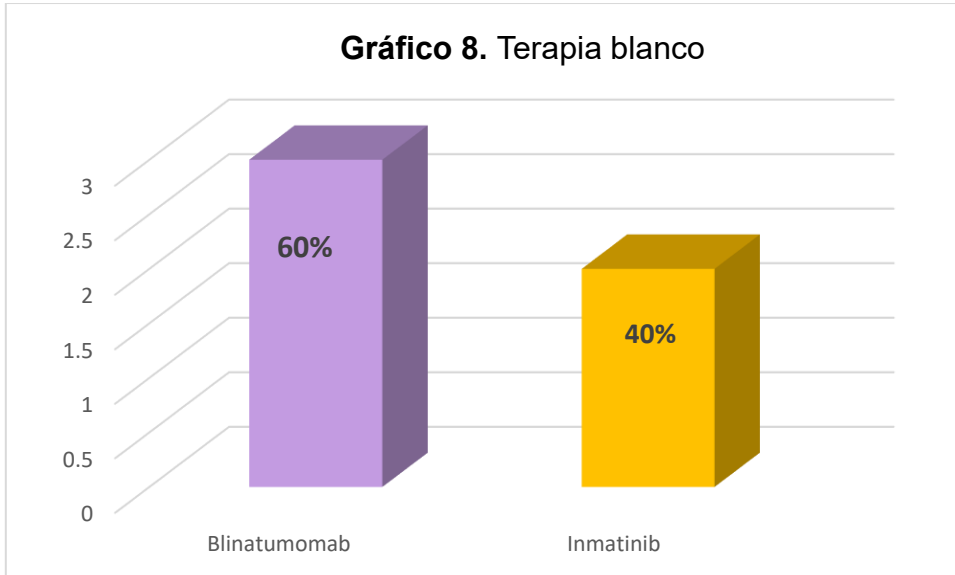
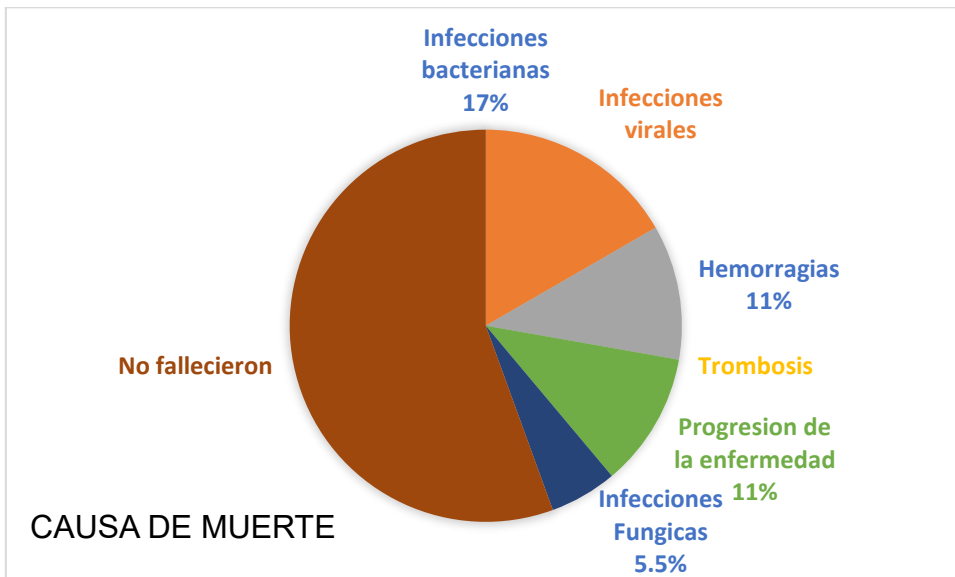
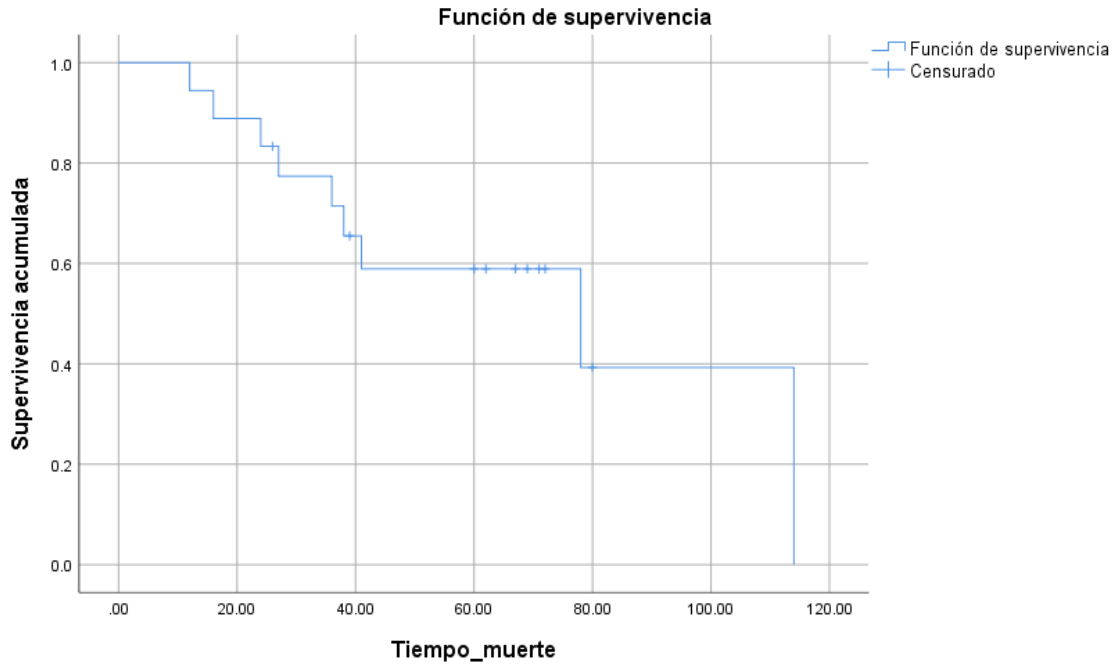


Gráfico 9. Causas de muerte.



8 de 18 pacientes fallecieron para una tasa de mortalidad del 44.5 %. De los 8 fallecidos las causas fueron hemorragias en 2 pacientes para un 11%, Falla Infecciones bacterianas 3 pacientes para un 17%, 2 pacientes por progresión de la enfermedad para un 11% y un paciente por infección de etiología fúngica para un 5.5%.



La supervivencia global estimada a los 12 meses se corresponde con el 94% , a los 24 meses 83% y a los 3 años de 71%

DISCUSION

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante es una causa común de desenlace fatal en oncología pediátrica. Aunque las tasas iniciales de curación de la LLA son hasta de un 80 %, el pronóstico de la LLA recurrente continúa siendo pésimo²³

Durante las últimas décadas, a pesar de la mejora en el tratamiento de las LLA, las recaídas se presentan entre el 10-15% de los pacientes con diagnóstico de LLA⁵. En el Hospital Infantil Teleton de Oncología el total de pacientes tratados en el periodo de estudio fueron 450, de los cuales 130 pacientes corresponden al 28.8% de leucemias, incluyendo las leucemias mieloides, del total de pacientes con leucemia, corresponde a LLA 108 pacientes para un 83%. En el estudio se evaluaron 21 pacientes, se excluyeron 3 pacientes (2 por enfermedad refractaria que nunca presentaron una primera remisión y 1 paciente por haber recibido tratamiento del protocolo St. Jude total XV en otro centro.

En niños con LLA primaria se describen características clínicas en el momento del diagnóstico, que influyen en las probabilidades de recurrencia, como son, la edad, el sexo, la cuenta leucocitaria, el inmunofenotipo, las alteraciones citogenéticas y la respuesta de la inducción a la remisión con la determinación de la enfermedad mínima residual (EMR). Sin embargo, durante una recurrencia es relevante identificar ciertos factores de riesgos que tienen pronóstico desfavorable al momento de su presentación, cabe destacar que el tiempo de la recaída, siendo este el que transcurre desde la remisión de la enfermedad hasta el momento de la recidiva, y el sitio de la recaída son los factores de riesgo más importantes para determinar el pronóstico y el abordaje de tratamiento.

Dentro de otros factores que influyen en el pronóstico, se destacan; las características del paciente, la clasificación del grupo de riesgo establecido al momento de la recaída, así como las alteraciones citogenéticas o genómicas que pueden presentarse, incluso sin haber estado presentes en el diagnóstico de la leucemia primaria⁷.

En este estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de 18 pacientes, en un periodo de 77 meses, comprendidos entre enero del 2014 y junio del 2021, se definen las características clínicas de la LLA primaria en pacientes recaídos, así como su relación con los factores pronósticos sitio y tiempo de la recaída. Concluyendo que, de nuestra población de 18 pacientes, el sexo más afectado fue el masculino en un 67%, con una relación H:M 2:1, siendo este un factor de consideración, ya que los pacientes del sexo masculino tienen mayor riesgo de recaída por presentar un segundo sitio santuario para las células leucémicas, como son los testículos²⁴.

En relación a la edad, difiere con la literatura internacional, ya que en esta se reporta el grupo etario de 10-15 años con mayor riesgo de recaída²⁵ en nuestro estudio

reportándose el grupo etario más afectado de 5-10 años, con 7 pacientes, para un 39%, con una edad media de 88.4 meses cumplidos (7.3 años).

El 56% de los pacientes presentó una cuenta leucocitaria menor a 50,000/mm³ al diagnóstico de leucemia, sin embargo, de los pacientes que se le asignó grupo de riesgo alto a la recaída el 33% presentó cuenta leucocitaria mayor a 50,000/mm³. Relacionándose la cuenta leucocitaria directamente al grupo de riesgo, considerándose este parámetro de relevancia, ya que al diagnóstico nos estadifica a los pacientes en riesgo alto, con mayor probabilidad de recidiva, en conjunto con otros factores como las traslocaciones cromosómicas²⁴.

Por otra parte se ha registrado que más del 50% de recaídas del SNC en ausencia de profilaxis del SNC ocurren en pacientes con SNC1 (sin blastocitos), sugieren que la afectación submicroscópica del SNC probablemente esté presente en la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico²⁶, coincidiendo que el 89% de los pacientes estudiados se encontraron al diagnóstico con SNC1.

Se realizó FISH y PCR para leucemia linfocítica al 100% de nuestros pacientes reportándose como alteraciones positivas t(9;22) del gen BCR-ABL en el 11%, la t(1;19) del gen TCF3-PBX en un 5.5% y CKKN2A (9p21) en el 5.5% de los pacientes por FISH. Por PCR se detectó la presencia de BCR-ABL en el 11% de los pacientes; De los 12 pacientes que presentaron recaída a medula ósea, el 87% de los pacientes recayó con el mismo linaje de células B del diagnóstico, mientras que 2 pacientes para un 17% recayeron con cambio de linaje de células B a bifenotípica, ambos con marcadores tanto mieloides como linfocíticos de células B. 7 de los 12 pacientes recaídos a medula ósea presentaron alteraciones citogenéticas, en el que 5 pacientes continuaron con la misma translocación del diagnóstico (2 iAmp21, 1 CDKN2A, 2 BCR-ABL), mientras que 2 pacientes presentaron alteraciones genéticas de Novo 1 paciente a t(1;19) y 1 paciente a la iAMP21. Coincidiendo que en todos los casos con t (12; 21) /ETV6-RUNX1, t (9; 22) /BCR-ABL1, t (1; 19) /TCF3-PBX1, t (4; 11) /MLL-AFF1 o t (11; 19) /MLL-MLLT1 un clon respectivo se repitió en la recaída²³.

El 83% de los pacientes presentaron EMR negativa al diagnóstico y el 50% de los mismos presentaron recaídas muy tempranas. El 17% de los pacientes presentaron EMR positiva al diagnóstico y de estos el 11% presentó recaída temprana entre los 18 y 36 meses de la remisión.

En relación con el tratamiento recibido por los pacientes en nuestro estudio, relacionamos el tiempo de la recaída con el método diagnóstico requerido, reportándose:

El 50% de los pacientes presentaron recaídas, el 28% recaídas tempranas y el 22% recaídas tardías.

11 de los 18 pacientes de nuestro estudio requirieron TCPH, el 80% de los catalogados en recaída muy temprana y temprana, requirieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, con fines de lograr una segunda remisión, mientras que los pacientes con recaída tardía, solo un paciente requirió trasplante. El tipo de trasplante utilizado con mayor frecuencia fue el haploidentico con un 90% de los casos y alogénico de donador relacionado, 1 paciente para un 10% de los casos

El 44.5% de los pacientes no recibió radiación, mientras que el 55.5% recibió radiación distribuyéndose TBI en el 55%, CSI 18Gy el 11% Testicular 5.5%, otra área de radiación el 5.5%, correspondiéndose a hemiabdomen por recaída ganglionar.

El protocolo de quimioterapia más utilizado en este estudio fue el UK-R3 en un 67% de los casos. 5 pacientes ameritaron uso de terapia blanco para lograr entrar en segunda remisión, 3 pacientes con blinatumomab y 2 pacientes con inhibidores de tirosin Kinasa, tipo Imatinib.

La tasa de mortalidad en este estudio fue de 44.5 %.

CONCLUSIONES

Se incluyeron 18 pacientes, en el periodo comprendido desde el 1º de enero 2014 al 30 de junio del 2021, el sexo mas afectado fue el masculino con un 67% de los casos. Edad media en el estudio se reportó 88.4 meses. El 33% presento cuenta leucocitaria mayor a 50,000/mm³ al diagnóstico relacionándose con el grupo de riesgo alto. El 85% presentaron SNC1 al momento del diagnostico de leucemia primario.

El 94% de los pacientes presentaron un inmunofenotipo compatible con leucemia linfoblástica aguda de células B. Se realizó FISH y PCR para leucemia linfoide al 100% de nuestros pacientes reportándose como alteraciones positivas t(9;22)del gen BCR-ABL en el 11%, la t(1;19) del gen TCF3-PBX en un 5.5% y CKKN2A (9p21) en el 5.5% de los pacientes por FISH. Por PCR se detectó la presencia de BCR-ABL en el 11% de los pacientes. De los 12 pacientes que presentaron recaída a medula ósea, el 87% de los pacientes recayó con el mismo linaje celular, mientras que 2 pacientes para un 17% recayeron con cambio de linaje de células B a bifenotípica, ambos con marcadores tanto mieloides como linfoides de células B. 7 de los 12 pacientes recaídos a medula ósea presentaron alteraciones citogenéticas, en el que 5 pacientes continuaron con la misma translocación del diagnóstico (2 iAmp21, 1 CDKN2A, 2 BCR-ABL), mientras que 2 pacientes presentaron alteraciones genéticas de Novo 1 paciente a t(1;19) y 1paciente a la iAMP21.

En relación con el tratamiento recibido por los pacientes en nuestro estudio, relacionamos el tiempo de la recaída con el método diagnóstico requerido, reportándose: El 50% de los pacientes presentaron recaídas muy tempranas, el 28% recaídas tempranas y el 22% recaídas tardías. El 80% de los pacientes con recaídas muy temprana y temprana, relacionados al grupo de riesgo alto, requirieron TCPH para lograr una segunda remisión, el trasplante haploidentico se utilizó en el 90% de estos pacientes, acondicionados con depleción de células T in vivo y TBI 12 Gy fraccionada a 2Gy, dos veces por día, con diferencia no menor de 6 horas entre una dosis y otra. El 45% de los pacientes recibió radiación, y de estos el 11% radiación CSI 18Gy fraccionado en 1.8Gy/día; radiación testicular con 24 Gy a 1.8 Gy por día en el 5.5% de los casos y un paciente recibió 4Gy a hemiabdomen por recaída ganglionar retroperitoneal masiva.

El protocolo de quimioterapia más utilizado fue el UK-R3 en un 67% de los casos. 5 pacientes ameritaron uso de terapia blanco para lograr entrar en segunda remisión, 3 pacientes con blinatumomab y 2 pacientes con inhibidores de tirosin Kinasa, tipo Imatinib.

Tasa de mortalidad fue del 44.4 %.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Leucemia linfoblástica aguda. Programa de formación continuada en pediatría extrahospitalaria. **A. Lassaletta Atienza** Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-07/leucemias-leucemia-linfoblastica-aguda>.
2. Pizzo, P. A. (2020). *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (8va edición)

3. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Zapata-Tarrés M, Olaya-Vargas A, Aguilar-Ortiz MR, Altamirano-Alvarez E, Correa-Gonzalez C, Sánchez-Zubieta F, Pantoja-Guillen F. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer*. 2014 Oct 29;14:790. doi: 10.1186/1471-2407-14-790. PMID: 25355045; PMCID: PMC4228174.
4. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, Flores-Chapa Jde D, Amador-Sánchez R, Peñaloza-González JG, Alvarez-Rodríguez FJ, Bolea-Murga V, Flores-Lujano J, Rodríguez-Zepeda Mdel C, Rivera-Luna R, Dorantes-Acosta EM, Jiménez-Hernández E, Alvarado-Ibarra M, Velázquez-Aviña MM, Torres-Nava JR, Duarte-Rodríguez DA, Paredes-Aguilera R, Del Campo-Martínez Mde L, Cárdenas-Cardos R, Alamilla-Galicia PH, Bekker-Méndez VC, Ortega-Alvarez MC, Mejia-Arangure JM. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011 Aug 17;11:355. doi: 10.1186/1471-2407-11-355. PMID: 21846410; PMCID: PMC3171387.
5. Ceppi F, Duval M, Leclerc JM, Laverdiere C, Delva YL, Cellot S, Teira P, Bittencourt H. Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy. *PLoS One*. 2016 Sep 15;11(9):e0160310. doi: 10.1371/journal.pone.0160310. PMID: 27632202; PMCID: PMC5025146.
6. Goto H. Childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: Biology and recent treatment progress. *Pediatr Int*. 2015 Dec;57(6):1059-66. doi: 10.1111/ped.12837. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26455582.
7. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012 Oct 4;120(14):2807-16. doi: 10.1182/blood-2012-02-265884. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22896001.
8. Gomez-Garcia Wendy, Bonilla Miguel, Chantada Guillermo. Recaída de la Leucemia Linfoblástica Aguda en la Infancia. Publicado en https://www.cure4kids.org/ums/oncopedia/case_detail/chapter/index.php?id=76
9. Pierro J, Hogan LE, Bhatla T, Carroll WL. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 Aug;17(8):725-736. doi: 10.1080/14737140.2017.1347507. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28649891; PMCID: PMC6028000.
10. Dandekar S, Romanos-Sirakis E, Pais F, Bhatla T, Jones C, Bourgeois W, Hunger SP, Raetz EA, Hermiston ML, Dasgupta R, Morrison DJ, Carroll WL. Wnt inhibition leads to improved chemosensitivity in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2014 Oct;167(1):87-99. doi: 10.1111/bjh.13011. Epub 2014 Jul 4. PMID: 24995804; PMCID: PMC4207443.

11. Irving J, Matheson E, Minto L, Blair H, Case M, Halsey C, Swidenbank I, Ponthan F, Kirschner-Schwabe R, Groeneveld-Krentz S, Hof J, Allan J, Harrison C, Vormoor J, von Stackelberg A, Eckert C. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood*. 2014 Nov 27;124(23):3420-30. doi: 10.1182/blood-2014-04-531871. Epub 2014 Sep 24. PMID: 25253770; PMCID: PMC4246039.
12. PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Tratamiento del neuroblastoma. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: 15/06/21. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq#_1205 Fecha de acceso: 17-10-21
13. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*. 2020 Oct 15;136(16):1803-1812. doi: 10.1182/blood.2019004043. PMID: 32589723.
14. Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study [published correction in *J Clin Oncol*. 2008; 26(28):4697]. *J Clin Oncol*. 2008;26(24): 3971-3978.
15. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr*. 2017 May;60(5):129-137. doi: 10.3345/kjp.2017.60.5.129. Epub 2017 May 31. PMID: 28592975; PMCID: PMC5461276.
16. Long-Term Outcome in Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia After Time-Point and Site-of-Relapse Stratification and Intensified Short-Course Multidrug Chemotherapy: Results of Trial ALL-REZ BFM 90.
17. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, Andejeski Y, Barredo J, Buchanan GR. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study . *J Clin Oncol*. 1999 Dec;17(12):3745-52. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3745. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000 Feb;18(3):703. PMID: 10577846.
18. Kulkarni KP, Marwaha RK, Trehan A, Bansal D. Testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: the challenges and lessons. *Indian J Cancer*. 2010 Apr-Jun;47(2):134-8. doi: 10.4103/0019-509X.63002. PMID: 20448374.
19. van den Berg H, Langeveld NE, Veenhof CH, Behrendt H. Treatment of isolated testicular recurrence of acute lymphoblastic leukemia without radiotherapy. Report from the Dutch Late Effects Study Group. *Cancer*. 1997 Jun 1;79(11):2257-62. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970601)79:11<2257::aid-cnrc26>3.0.co;2-u. PMID: 9179075.
20. Jaime Fagundo Juan Carlos, Dorticós Balea Elvira, Pavón Morán Valia, Cortina Rosales Lázaro. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2004 Ago [citado 2021 Oct 18] ; 20(2).

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200002&lng=es.

21. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia, Fecha de publicación 15 de abril de 2019, **Cáncer Infantil en México. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>**
22. World J Hematol. Aug 6, 2014; 3(3): 49-70 Published online Aug 6, 2014. doi: 10.5315/wjh.v3.i3.49 Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children Jose L Fuster Jose L Fuster, Pediatric Hematology and Oncology Unit, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, Spain Fuster JL. Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *World J Hematol* 2014; 3(3): 49-70 [DOI: [10.5315/wjh.v3.i3.49](https://doi.org/10.5315/wjh.v3.i3.49)]
23. Reismüller B, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, Fink FM, Meister B, Schmitt K, Dieckmann K, Henze G, Haas OA, Gadner H, Mann G; Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. Long-term outcome of initially homogenously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria--a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. *Br J Haematol*. 2009 Feb;144(4):559-70. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07499.x. Epub 2008 Dec 5. PMID: 19077160.
24. C. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr*. 2017 May;60(5):129-137. doi: 10.3345/kjp.2017.60.5.129. Epub 2017 May 31. PMID: 28592975; PMCID: PMC5461276.)
25. Freyer DR, Devidas M, La M, Carroll WL, Gaynon PS, Hunger SP, Seibel NL. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3010-5. doi: 10.1182/blood-2010-07-294678. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21193696; PMCID: PMC3062307.
26. Burger, B. , Zimmermann, M. , Mann, G. , Kuhl, J. , Loning, L. , Riehm, H. , Reiter, A. y Schrappe, M. (2003) Examen diagnóstico del líquido cefalorraquídeo en niños con enfermedades agudas leucemia linfoblástica: importancia del bajo recuento de leucocitos con blastos o punción lumbar traumática . *Revista de Oncología Clínica* , 21 , 184 - 188 .

ANEXOS.

Análisis de fiabilidad de la recaída

Resumen de procesamiento de casos

		N	%
Casos	Válido	18	100.0
	Excluido ^a	0	.0
	Total	18	100.0

a. La eliminación por lista se basa en todas las variables del procedimiento.

Estadísticas de fiabilidad

Alfa de Cronbach	N de elementos
.376	4

índice fiabilidad de los datos al diagnóstico

Resumen de procesamiento de casos

		N	%
Casos	Válido	18	100.0
	Excluido ^a	0	.0
	Total	18	100.0

a. La eliminación por lista se basa en todas las variables del procedimiento.

Estadísticas de fiabilidad

Alfa de Cronbach	N de elementos
.132	7

Instrumento de recolección de datos.

Formulario no.

Exp. No.

Fecha de ingreso HITO _____ Fecha de diagnóstico _____ Fecha y no. De recaída _____

Estado actual _____ Fecha de muerte: _____

Sexo Femenino Masculino

Edad < 1 año 1 año y 1 día – 4 años 11 meses 5 años a 9 años 11 meses 10 años a 14 años 11 meses >15 años

Cuenta leucocitaria Diagnóstico <50,000 >50,000

Infiltración testicular Diagnóstico Si No N/A

Masa mediastino presente Diagnóstico Si No

SNC: Dx SNC1 SNC2 SNC3 **RECAIDA** SNC1 SNC2 SNC3

Informe de medula ósea Diagnóstico L1 L2 L3

Inmunofenotipo: Diagnóstico Linaje B Linaje T Linaje Mixto **Recaída** Linaje B Linaje T Linaje Mixto

Detección por FISH Diagnóstico ETV -RUNX 1 KTM2 TCF3-PBX1 BCR-ABL No detectado

iAMP21 CDKN2A

Recaída ETV -RUNX 1 KTM2 TCF3-PBX1 BCR-ABL No detectado

Detección por PCR Diagnóstico ETV -RUNX 1 KTM2 TCF3-PBX1 BCR-ABL No detectado

Recaída ETV -RUNX 1 KTM2 TCF3-PBX1 BCR-ABL No detectado

Índice de DNA Diagnóstico Hipodiploide Euploide Hiperdiploide **Recaída** Hipodiploide Euploide Hiperdiploide

Riesgo Provisional Estándar Alto Muy alto **Riesgo definitivo** Estándar Alto Muy alto

EMR al final de la inducción a la remisión <0.01% >0.01%

Sitio de la recaída Medula ósea Aislada a SNC Aislada a testículo M.O + SNC M.O+ testiculo M.O+otro

Clasificación de la recaída, según tiempo (BFM) Muy temprana (< 18 meses) Temprana (Entre 18-36 m) Tardía (>36m)

Clasificación de riesgo de recaída por BFM: Bajo Intermedio Alto

Tratamiento recibido tras recaída RT CSI 18 Gy TBI 12 Gy CSI 12 Gy Testicular 24 Gy

QT Solo TIT Protocolo UKR3 Protocolo AALLP202.

TCPH No Si Haploidentico, Alogénico Relacionado Alogénico no relacionado

Tipo de acondicionamiento Depleción de células T in vivo Depleción de cls T in vivo + TBI

CAUSA DE MUERTE Infecciones bacterianas Infecciones virales Hemorragia Trombosis

Fallo multiorgánico Progresión enfermedad