



Universidad de Valladolid

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DEL TRATAMIENTO EN LAL INFANTILES

Trabajo de Fin de Grado

Tutor: Dr. Cidoncha
Cotutor: Dr. Cantalapiedra

Estefanía Sánchez Estébanez
6º curso Grado en Medicina

Servicio de Hematología HURH



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
a. Leucemia aguda: tipos, etiología, epidemiología	
b. Leucemia aguda linfoblástica infantil	
i. Clasificación	
ii. Clínica	
iii. Curso clínico	
iv. Factores pronósticos	
v. Tratamiento. Protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013	
vi. Seguimiento	
vii. Recaída	
3. OBJETIVOS.....	14
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	15
5. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	16
6. CONCLUSIÓN.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: las leucemias agudas representan el grupo de neoplasias más frecuentes en la infancia, constituyendo la leucemia aguda linfoblástica (LAL) un 75% de todas ellas. Gracias a la identificación de unos factores de riesgo, podemos clasificar a los pacientes en grupos que permiten individualizar el tratamiento. El régimen general incluye tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento, con una duración total de dos años. La quimioterapia intratecal es además un componente esencial. En algunos casos seleccionados será necesario realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

OBJETIVOS: nos centraremos en el tratamiento de las LAL infantiles y la valoración a largo plazo de su beneficio en supervivencia y enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO: se trata de un estudio de una serie de casos con análisis observacional, descriptivo y retrospectivo de 38 pacientes diagnosticados de LAL con una edad ≤ 16 años sometidos a tratamiento en el hospital Río Hortega de Valladolid hasta el año 2017. Estos fueron seleccionados a través de la base de datos del servicio de hematología y el sistema informático del hospital. Mediante el programa estadístico SPSS-IBM Statistics 19 se ha realizado una base de datos incluyendo todas las variables recogidas, tras lo cual se procedió a la realización de un análisis de las variables para poder obtener conclusiones.

ANÁLISIS DE RESULTADOS: podemos hablar de una supervivencia general del 86,8% de la muestra. En cuanto al tiempo de supervivencia general, encontramos una media de 449,815 meses (IC 95% = 390,397 – 509,233).

CONCLUSIÓN: la supervivencia de LAL infantil actualmente ha aumentado respecto a los últimos años, desde un 60% en 1984 hasta llegar incluso a sobrepasar el 80% actualmente. Nuestra muestra presenta una supervivencia general similar a la descrita en otros estudios, siendo un factor importante de mortalidad la presencia de recaída.

2. INTRODUCCIÓN

LEUCEMIAS AGUDAS

Las **leucemias agudas** son proliferaciones clonales malignas de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico que pueden afectar médula ósea, sangre periférica u otros tejidos. Estas células inmaduras desplazan la hematopoyesis normal. ⁽¹⁾

Se dividen en cuatro grandes grupos: ⁽²⁾

- **Mieloblásticas (LAM)**: el 80% aparecen en adultos y el 20% en niños (proporción mayor en el primer año de vida y en la pubertad).
- **Linfoblásticas (LAL)**: el 20% aparecen en adultos y el 80% en niños (pico de incidencia entre los 2 y los 5 años).
- **Mixtas**: se distinguen aquellas en las que los blastos expresan a la vez ambos tipos de marcadores (bifenotípicas) y las que tienen dos poblaciones de blastos (bilineales).
- **Indiferenciadas (<1%)**: leucemias en las que no se puede determinar la serie hematopoyética proliferante, y que afectan a células progenitoras muy inmaduras.

Se habla de leucemia aguda cuando existe en la médula ósea un **porcentaje de células blásticas que supera el 20%** de la celularidad medular. ⁽²⁾

El origen es desconocido, pero existen múltiples factores asociados: ⁽³⁾

- **Radiaciones ionizantes** (Hiroshima, radioterapia).
- **Sustancias químicas**: benceno el más conocido.
- **Factores genéticos**: tienen una gran importancia, como lo demuestra la mayor probabilidad de desarrollar una leucemia aguda que presentan los hermanos univitelinos de pacientes afectados.
- **Constitucionales** (inmunodeficiencias, síndrome de Down, síndrome de Fanconi, factores raciales...). Estos factores favorecerían el desarrollo de alteraciones cromosómicas y anomalías en oncogenes, que son finalmente los responsables de la expansión del clon leucémico.

La incidencia media en la población general de leucemia aguda se sitúa entre 1 y 3 casos por cada 100.000 habitantes al año, y se observa un ligero predominio masculino. ⁽¹⁾

En cuanto a la población infantil, las leucemias agudas se presentan en 3-4 casos por cada 100.000 niños por año. Representan el 25-30% de los cánceres de la infancia (grupo de neoplasias más frecuentes) y el 97% de todas las leucemias infantiles, siendo la linfoblástica un 75%, la mieloblástica un 20% e indiferenciada <0,5%. ⁽³⁾

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA INFANTIL

CLASIFICACIÓN

La clasificación **por criterios citomorfológicos** comúnmente aceptada es la denominada **FAB**, desarrollada en 1987, y modificada y completada posteriormente. Para las LAL se establecen, según la clasificación FAB, tres tipos: ⁽⁴⁾

Rasgos citológicos	Tipo morfológico		
	L1	L2	L3
Tamaño celular	Predominio de células pequeñas	Células grandes y heterogéneas	Células grandes y heterogéneas
Cromatina	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea y en punteado fino Mitosis ≥5
Formas del núcleo	Regular Ocasionalmente hendido o con indentaciones	Irregular Generalmente hendido o indentado	Regular Oval o redondo
Nucleolos	No visibles o pequeños y atenuados	Uno o más, a menudo prominentes	Uno o más, prominentes
Cantidad de citoplasma	Escasa	Variable, moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basófila citoplasmática	Ligera	Variable	Muy intensa
Vacuolización	Variable (habitualmente ausente)	Variable (habitualmente ausente)	Prominente

La clasificación de la **OMS** excluye la variedad L3 o leucemia linfoblástica tipo Burkitt, y la considera dentro de las neoplasias de células B maduras sin hacer distinción entre las dos variantes morfológicas L1 y L2.

En niños, el 85% de los casos de LAL corresponde al tipo L1, el 12-14% al tipo L2 y el 2-3% al tipo L3. ⁽⁵⁾

La **clasificación inmunológica** resulta imprescindible para el estudio de las leucemias agudas linfoblásticas, y tiene mayor importancia que la clasificación meramente morfológica, ya que el perfil inmunofenotípico define subgrupos de riesgo/pronóstico específico. ⁽⁶⁾

Siguiendo al **Grupo Europeo para la caracterización de las leucemias agudas (EGIL)**, se distinguen dos tipos fundamentales de LAL:

- LAL de células B:
 - LALB1 o pro-B (5% de LAL infantiles). Expresan TdT, CD79a de citoplasma y/o CD22 y/o CD19.
 - LALB2 o común (60%). Expresan además de lo anterior, CD10 (CALLA).
 - LALB3 o pre-B (15%): los blastos son CD10 negativos y expresan cadenas pesadas de inmunoglobulinas intracitoplasmáticas.
 - LALB4 o B madura (2-3%): expresa cadenas ligeras Kappa o Lambda de inmunoglobulinas en la superficie de membrana. Se corresponde con la L3 de la FAB.
- LAL de células T (15%): también puede subclasificarse según el grado de inmadurez en Pro-T, Pre-T, Cortical y Madura pero no tiene importancia desde el punto de vista terapéutico, por lo que no lo desarrollaremos. Este subtipo se asocia con mayor edad de presentación, valor inicial de células blancas elevado, presencia de enfermedad extramedular y pronóstico pobre.

CLÍNICA ^(3,5)

La LAL puede presentarse de forma insidiosa o aguda, como un hallazgo incidental en un niño asintomático o como un episodio de hemorragia, infección o distrés respiratorio. ⁽⁵⁾

1. Clínica sistémica: fiebre, astenia y palidez

2. **Efectos hematológicos:** anemia, neutropenia y trombocitopenia.
3. **Manifestaciones debidas a la infiltración del sistema linfoide:** linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.
4. **Manifestaciones debidas a invasión extramedular:** algunos órganos y tejidos pueden ser invadidos por las células anormales. Generalmente el grado de infiltración de un órgano se correlaciona con los niveles de blastos en sangre periférica.
 - Sistema nervioso central: ocurre en menos del 5% de niños con LAL al diagnóstico.

El status de afectación del SNC puede definirse en base a clínica/imágenes y/o el recuento celular y la citomorfología de LCR: ⁽⁷⁾

 - ✓ **SNC-1:** ausencia de blastos en el LCR.
 - ✓ **SNC-2:** blastos en el LCR con menos de 5 leucocitos/ μ l y/o punción lumbar traumática (>10 eritrocitos/ μ l) o hemorrágica con blastos.
 - ✓ **SNC-3:** blastos en el LCR con más de 5 leucocitos/ μ l y/o afectación de pares craneales y/o masa tumoral en cerebro o meninges detectada por imagen.
 - Aparato genitourinario: la afectación testicular ocurre en el 10-23% de los niños durante el curso de la enfermedad aproximadamente a los 13 meses del diagnóstico. La afectación de ovarios y priapismo ocurre muy raramente. La afectación renal puede presentarse ocasionalmente con hematuria, hipertensión y fracaso renal.
 - Aparato gastrointestinal: la manifestación más frecuente es el sangrado. Los infiltrados leucémicos en el tracto gastrointestinal son habitualmente silentes hasta las fases terminales, en las que puede ocurrir una enteropatía necrotizante. El lugar más común para esto es el ciego.
 - Huesos y articulaciones: el dolor óseo es uno de los síntomas iniciales en el 25% de los pacientes. Alrededor de 25% de niños con LAL tienen características radiográficas modificadas, como osteopenia y fracturas al diagnóstico, incluyendo compresiones vertebrales.
 - Corazón: entre el 50-65% de los pacientes han demostrado afectación cardíaca en la autopsia, aunque la enfermedad sintomática ocurre en menos del 5% de los casos. Los hallazgos patológicos encontrados

incluyen infiltrados leucémicos y hemorragia del miocardio o el pericardio.

CURSO CLÍNICO

Con los esquemas terapéuticos actuales, entre el 95 y el 98% de los pacientes alcanza con el tratamiento de inducción, a las 4-5 semanas, la que se sigue llamando remisión completa (RC), es decir, regresión de los signos y síntomas y restauración de la actividad medular sin células blásticas detectables al examen con microscopía convencional.

Si el paciente alcanza una situación de remisión completa después del tratamiento inicial y esta se mantiene, no se presentarán más manifestaciones relacionadas directamente con la enfermedad. Sin embargo, a consecuencia del tratamiento y de la situación de depresión inmunitaria, pueden aparecer infecciones producidas por causa de gérmenes oportunistas, y efectos tóxicos precoces y tardíos por los tratamientos administrados.

Aproximadamente, el 20% de los niños afectados de LAL presentan, ya sea durante el periodo de tratamiento o después de suspendido este, recidiva de la enfermedad, que puede originarse en la médula ósea, con manifestaciones clínicas similares a las de la fase inicial, o fuera de la médula. Las recidivas extramedulares son más frecuentes en las LAL, destacando las del SNC (2-5%) y las localizadas en los testículos (3-5%).

Los pacientes que no responden al tratamiento experimentan una progresión de la enfermedad y fallecen como consecuencia directa o indirecta de esta. ⁽¹⁾

FACTORES PRONÓSTICOS

Dada la heterogeneidad de la enfermedad, ha sido posible identificar, mediante estudios estadísticos de grandes series de pacientes, factores de riesgo o factores pronósticos; el conocimiento de los mismos ha permitido en los pacientes de menor riesgo reducir la toxicidad del tratamiento, y en los de mayor riesgo, intensificar la terapia y ensayar nuevos tratamientos. De esta forma, los diversos protocolos terapéuticos aplicados incluyen tratamientos

diferenciados para los grupos de pacientes de menor riesgo de recidivas, de riesgo intermedio y de alto riesgo. ⁽⁷⁾

1. **Grupo de riesgo bajo o estándar:** frecuencia del 35-40%, supervivencia esperada 90-95%. Deben cumplir todas las condiciones siguientes:

- Edad de 1 a 9 años
- Leucocitos $<20 \times 10^9/L$
- Ausencia de infiltración en el SNC y en el testículo
- Inmunofenotipo no T
- Alta hiperploidía, índice de DNA 1,10-1,44 o t(12;21)
- No t(1;19)
- Menos de $1 \times 10^9/L$ blastos en sangre periférica el día +8 tras Inducción
- Menos del 5% de blastos y Enfermedad Residual Mínima (ERM) $<0,1\%$ en médula ósea el día + 15 de la inducción

2. **Grupo de riesgo alto:** frecuencia del 10-15%. Supervivencia esperada 40-50%. Deben tener una o más de las siguientes condiciones:

- Edad <1 año
- Hipodiploidía o índice DNA $<0,81$
- t(9;22) o gen de fusión bcr/abl
- t(4;11) y reordenamiento MLL
- $\geq 1 \times 10^9/L$ blastos en sangre periférica el día +8 de la Inducción
- $> 25\%$ de blastos y $>10\%$ de ERM en médula ósea el día +15 de la Inducción
- ERM $> 1\%$ en médula ósea el día +33 de la Inducción
- ERM $\geq 0,1\%$ en médula ósea antes de la consolidación

3. **Grupo de riesgo intermedio:** frecuencia 50%. Supervivencia 80-85%.

Todos los restantes a excepción de los menores de un año de edad y con LAL de fenotipo B que se tratan con protocolos específicos.

TRATAMIENTO: Protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013

En general, los regímenes de tratamiento para niños diagnosticados de LAL incluyen tres fases: inducción, consolidación (o intensificación) y continuación (o mantenimiento). La duración total es de dos años. ⁽⁸⁾

1. **La fase de inducción a la remisión** se lleva a cabo con el objetivo de destruir más del 99% de las células leucémicas rápidamente, de forma que sean clínica y hematológicamente indetectables.

La remisión hematológica se define como la consecución de una médula ósea normocelular con $\leq 5\%$ de blastos y sangre periférica sin linfoblastos, con vuelta a los niveles normales de células sanguíneas.

La remisión completa se define como el logro de la remisión hematológica junto con la ausencia de signos y síntomas de enfermedad extramedular. La remisión completa debe ser inducida antes de que la siguiente fase de la terapia comience.

La duración de la mayoría de regímenes de inducción es de 4-6 semanas.

2. **La fase de intensificación** es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente, se realiza una **reinducción**, que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa.

3. **La fase de mantenimiento** consiste en quimioterapia a bajas dosis para erradicar la carga de células leucémicas residual. Los pacientes con LAL requieren tratamientos de mantenimiento muy prolongados; se mantienen, al menos, durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. El tratamiento estándar de mantenimiento consiste en la administración de mercaptopurina a diario y de metotrexato semanal. Los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a sus

revisiones cada 2-4 semanas. Durante el mismo, reciben profilaxis antiinfecciosa con cotrimoxazol tres días a la semana. Pueden acudir a la escuela y realizar una vida prácticamente normal.

A la vez que se suceden estas fases, los tratamientos directos para el SNC (como la quimioterapia intratecal) son un componente esencial.

DESCRIPCION GENERAL DEL TRATAMIENTO ⁽⁷⁾

A. Riesgo bajo o estándar (RE):

- ✓ Inducción I'A de RE (2 dosis de Daunorrubicina) + Inducción IB + Consolidación + Reinducción de RE (Fase 1 y Fase 2) + Mantenimiento hasta completar 2 años.
- ✓ Tratamiento profilaxis SNC: 15 dosis triple intratecal (+4 si al diagnóstico SNC-2).

B. Riesgo intermedio (RI):

- ✓ Inducción IA de RI (4 dosis de Daunorrubicina) + Inducción IB + Consolidación + Reinducción de RI (Fase 1 y Fase 2) + Mantenimiento hasta completar 2 años.
- ✓ Tratamiento SNC: 17 dosis triple intratecal (+4 si al diagnóstico SNC-2 o si LAL T + leucocitos >100.000/mm³).

** Si el paciente presenta SNC-3 al diagnóstico, recibirá durante la inducción 5 dosis de TIT semanal, los días +1, +8, +15, +22 y +29, siguiendo posteriormente el mismo protocolo del paciente con SNC-2, si ha alcanzado la remisión.*

C. Alto riesgo (AR):

Pacientes que no van a TPH:

- ✓ Inducción IA de AR (4 dosis de Daunorrubicina +/- Ciclofosfamida en pacientes con LAL T con mala respuesta a Prednisona) + Inducción IB + Intensificación de AR en 3 bloques (Bloque AR-1, AR-2, AR-3) +

Reinducción de AR en 3 bloques (R-1, R-2 y R-3) intercalados con Mantenimiento hasta completar 2 años.

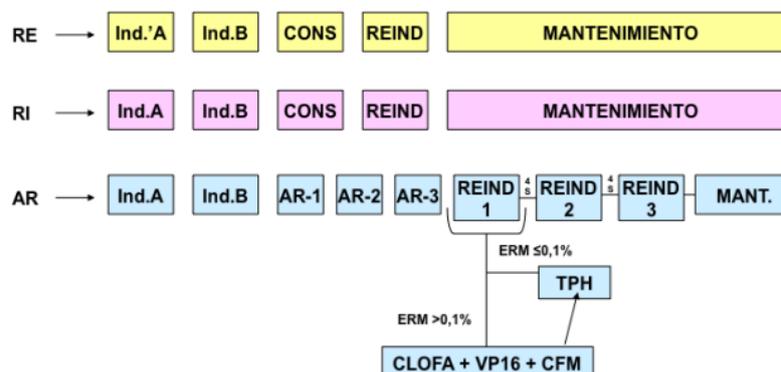
- ✓ Tratamiento SNC: recibirán 26 dosis triple intratecal (21 dosis si pertenecen al grupo de AR sólo por tener una LAL de precursores B con mala respuesta a Prednisona).

* Si el paciente presenta SNC-3 al diagnóstico, recibirá durante la inducción 5 dosis de TIT semanal, los días +1, +8, +15, +22 y +29, siguiendo posteriormente el mismo protocolo de TIT del resto de pacientes del grupo de AR al que pertenecen.

Pacientes que van a TPH:

- ✓ Inducción IA de AR (4 dosis de Daunorrubicina +/- Ciclofosfamida en pacientes con LAL T con mala respuesta a Prednisona) + Inducción IB + Intensificación de AR en 3 bloques (Bloque AR-1, AR-2, AR-3) +/- bloque de Reinducción R-1 de rescate si la ERM es $\geq 0,1\%$ pre-TPH con Clofarabina + VP-16 (Etopósido) + Ciclofosfamida + TPH alogénico.
- ✓ Tratamiento SNC: recibirán un total de 11 a 14 dosis de TIT, según se realice antes o después de la fase de Reinducción-1.

* Si el paciente presenta SNC-3 al diagnóstico se sustituye el Bloque de Reinducción 1 por repetición de los Bloques AR-1 y AR-2, para que reciban un total de 4 dosis de MTX de 5 g/m².



PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN DEL SNC⁽⁷⁾

El tratamiento del sistema nervioso central (SNC) es fundamental dentro del tratamiento global de la LAL. Para ello, además de administrar altas dosis de metotrexato a todos los pacientes durante la fase de consolidación, se intensifica el tratamiento intratecal aumentando el número de dosis de quimioterapia intratecal y administrando triple terapia intratecal con **metotrexato, hidrocortisona y citarabina**. Existen ya protocolos para LAL en los cuales no administran radioterapia a ningún paciente (inclusive los que tienen infiltración del SNC al diagnóstico) y que han demostrado resultados similares a los protocolos que siguen utilizando la radioterapia. Con la omisión de la radioterapia se minimizan las consecuencias tanto neurocognitivas, como endocrinológicas y se intentan evitar segundos tumores relacionados con la radioterapia craneoespinal.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Indicaciones:⁽⁸⁾

1. No remisión completa citomorfológica tras la Inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo.
2. ERM $\geq 1\%$ tras la Inducción A (día +33) y ERM $\geq 0,1\%$ en el día +78 (previo a la Consolidación o al Bloque AR-1).
3. t(4;11) y/o hipodiploidía y/o LAL-T con mala respuesta a prednisona (cualquiera de los tres anteriores) con ERM $\geq 0,1\%$ en el día +78 (previo al bloque AR-1).
4. En pacientes de Alto Riesgo si la ERM es persistentemente positiva $>0,01\%$ (tras tercer bloque AR-3).

Selección del donante⁽⁷⁾

Aunque éste no es un protocolo de trasplante, a continuación se dan unas recomendaciones para la selección del donante:

- El mejor donante es un **hermano HLA-idéntico**.
- En segundo lugar, si no existe un hermano HLA idéntico, la opción sería un **familiar HLA idéntico** o con una sola diferencia en los loci A, B, C,

DRB1 y DQB1 determinado el HLA por técnicas de alta resolución (identidad 10/10 o 9/10).

- En caso de ausencia de un donante familiar adecuado debe procederse a la búsqueda de un **donante no emparentado**. Se inicia la búsqueda simultánea de un donante no emparentado (DNE) y de unidades de sangre de cordón umbilical (SCU). La utilización de un tipo u otro de donante está en función de la experiencia del centro y del tiempo en que el paciente necesite el TPH.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de la enfermedad se realizará según las pautas establecidas en cada hospital. Las siguientes son sólo unas recomendaciones generales ⁽⁷⁾:

- Una vez finalizado el tratamiento se realizará **ecocardiografía** para valorar función cardíaca y evaluación de la **función renal**.
- Durante el **primer año** de seguimiento de los pacientes se aconseja realizar **cada 3 meses un control clínico-analítico**. Este intervalo es el mínimo aconsejado, si bien dependiendo de las pautas de cada centro puede realizarse un control más frecuente el primer año.
- **A los seis meses** de finalizar el tratamiento se puede **iniciar la revacunación**.
- Durante el **segundo y tercer año** de seguimiento se revisarán en la consulta **cada 6 meses con analítica**.
- **A los 5 años** del diagnóstico se realizará nueva **ecocardiografía**.
- Desde los 5 años desde el diagnóstico se citarán **una vez al año hasta que cumpla 10 años** desde el diagnóstico momento en el que se darán de alta.
- **Antes del alta** se repetirá la **ecocardiografía** y se recomendará realizarse **cada 5 años** posteriormente en el seguimiento por el médico de cabecera.

RECAÍDA

El diagnóstico de recaída se realiza con los mismos parámetros morfológicos que el diagnóstico inicial. Ante una recaída extramedular debe realizarse siempre una evaluación morfológica de médula ósea y estudio de la ERM. Cuando se realice el diagnóstico de recaída los pacientes deberán ser tratados según el protocolo para LAL de recaídas en uso. La siguiente tabla resume las definiciones para el diagnóstico de recaída de LAL ⁽⁷⁾.

Tipo de recaída	Criterio de Definición/ Prerrequisitos
MO aislada	Linfoblastos \geq 25% de células nucleadas en MO.
SNC aislada	Células $>5\mu$ l de LCR y linfoblastos identificados en la extensión tras la citocentrífuga. Masa intracerebral en TC/RM sin blastos en LCR, SP o MO. La biopsia puede ser necesaria para establecer el diagnóstico.
Testicular aislada	Aumento uni/bilateral de tamaño y/o consistencia de testes. Confirmación por ecografía o biopsia.
Infiltrados aislados en otros sitios	Se necesita biopsia para hacer el diagnóstico.
Combinada	Afectación simultánea de dos o más compartimentos o localizaciones. La MO se considera infiltrada con presencia de $>5\%$ linfoblastos.

3. OBJETIVOS

En este trabajo nos centraremos en el tratamiento de las LAL infantiles y la valoración a largo plazo de su beneficio en supervivencia y enfermedad.

Los objetivos que nos hemos planteado con este trabajo son:

- Revisar la experiencia en el tratamiento de LAL infantil en el Hospital Universitario Río Hortega.
- Analizar las características demográficas de los pacientes sometidos a este tratamiento.
- Analizar supervivencia global y libre de enfermedad en estos pacientes, comparándola con posibles estudios similares.
- Establecer la aparición de recaídas en los pacientes sometidos a tratamiento, y determinar el tiempo transcurrido entre dicho tratamiento y la aparición de recaídas.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio de una serie de casos con análisis observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes diagnosticados de LAL con una edad ≤ 16 años sometidos a tratamiento en Valladolid hasta el año 2017.

Los pacientes fueron seleccionados a través de la base de datos del servicio de hematología y el sistema informático del hospital, el cual permitió acceder a las historias clínicas para obtener la información necesaria. Se incluyeron 38 pacientes con 16 años o menos al diagnóstico de LAL en Valladolid en el HURH. No hubo discriminación de género.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital. No se han recogido en ningún momento datos personales de los pacientes y por lo tanto ninguno de ellos aparecerá en los resultados finales. Los únicos datos con los que se han trabajado han sido de tipo estadístico y de la patología de interés; por lo tanto no se ha requerido consentimiento informado.

A mayores se ha venido realizando desde el inicio del curso una revisión bibliográfica en diversas bases de datos, con el objetivo de una mayor comprensión de la patología a estudio y un mejor análisis de los datos obtenidos.

Con los pacientes seleccionados fueron evaluadas sus historias clínicas y la Base de Datos del HURH para la recogida de los datos, estableciendo las variables a estudiar. Entre estas se encuentran: edad y fecha al diagnóstico, riesgo, éxitus, fecha de última consulta y recaída. También hemos incluido el tipo de leucemia según la clasificación inmunológica, ya que es la utilizada por el servicio de Hematología de HURH para definir el subtipo de leucemia linfoblástica.

Dentro de las variables relacionadas con el tratamiento, fueron recogidas protocolo de tratamiento, si hubo o no remisión completa (RC) a la inducción y si fue realizado trasplante. Como RC entendemos aquella que presenta menos del 5% de linfoblastos en MO, sangre periférica sin blastos, neutrófilos $> 1 \times$

$10^9/L$ y plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ junto con ausencia de leucemia extramedular. La remisión parcial (RP) es cuando aparecen entre 5% y 25% de blastos en MO; y Progresión cuando existen $>25\%$ de blastos en MO o hay persistencia de la leucemia en sangre periférica.

Para el análisis de supervivencia se seguirán los criterios de NCI de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (período de tiempo durante el tratamiento y después del tratamiento en que el paciente permanece vivo y la enfermedad no empeora) utilizando la variable éxito y su fecha.

Mediante el programa estadístico SPSS-IBM Statistics 19 se ha realizado una base de datos incluyendo todas las variables recogidas, tras la cual se procedió a la realización de un análisis de las variables para poder obtener conclusiones. La supervivencia se representó mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Hemos obtenido una muestra de 38 pacientes que fueron diagnosticados de LAL con una edad de 16 años o menos en el HURH de Valladolid, y a los que se les aplicó tratamiento bajo diversos protocolos en función del más adecuado según el momento.

En cuanto al sexo, 22 (57,9%) eran varones y 16 (42,1%) eran mujeres, con una media de 6,84 años. Podemos observar el ligero predominio masculino.

Respecto al tipo de leucemia al diagnóstico, 3 (7,9%) eran LAL Pre-B, 25 (65,8%) eran LAL B común, 7 (18,4%) eran LAL-T y 3 (7,9%) entran dentro de lo que hemos denominado “otras leucemias”.

Según el riesgo de leucemia, 13 (34,2%) eran riesgo bajo, 16 (42,1%) eran riesgo intermedio y 9 (23,7%) eran riesgo alto.

El esquema de tratamiento empleado fue SEHOP en 4 (10,5%), PETHEMA en 25 (65,8%), SEHOP/PETHEMA en 6 (15,8%) y 3 (7,9%) recibieron otros tratamientos.

A la inducción, 37 pacientes (97,4%) tuvieron remisión completa, solo 1 (2,6%) no la alcanzó.

Recibieron trasplante de médula ósea 5 pacientes (13,2%), mientras que los 33 restantes (86,8%) no lo recibieron.

Presentaron recaída 5 pacientes (13,2%), con una media de 20,4 meses desde el diagnóstico hasta la recaída.

El total de éxitos de la muestra es de 5 (13,2%). Por tanto podemos hablar de una supervivencia general del 86,8% de la muestra. En cuanto al tiempo de supervivencia general, encontramos una media de 449,815 meses (IC 95% = 390,397 – 509,233) y una mediana de 98. **(Anexo Gráfica 1).**

También hemos analizado la supervivencia por secciones, de forma que:

✓ Dentro de los 5 pacientes que recibieron trasplante, 1 de ellos falleció, suponiendo por tanto un 20% del total de éxitos y 20% de todos los trasplantados. El 80% de los pacientes que reciben trasplante, sobreviven. La supervivencia media de este grupo de pacientes es de 157 meses (IC 95% = 85,709 – 228,291). Mediana de 98. **(Anexo Gráfica 2).**

✓ En cuanto al riesgo de la leucemia, 2 éxitos son del grupo de bajo riesgo (40% del total de éxitos, 15,38% del total de leucemias de bajo riesgo). Sobreviven un 84,62 %, con una media de supervivencia de 447,538 meses (IC 95% = 351,334 – 543,743) y una mediana de 263.

2 éxitos ocurrieron en el grupo de riesgo intermedio (40% del total de éxitos, 12,5% del total de leucemias de riesgo intermedio). Sobreviven un 87,5% con una media de supervivencia de 278,782 meses (IC 95% = 219,246 – 338,318) y una mediana de 80.

Finalmente, un éxitos se produjo en el grupo de alto riesgo (20% del total de éxitos, 11,11% del total de leucemias de alto riesgo). Sobreviven un 88,89% con una media de supervivencia de 313,375 meses (IC 95% = 233,392 – 393,358) y una mediana de 73. **(Anexo Gráfica 3)**

✓ De los 5 pacientes que presentaron recaída, supusieron éxitos 4 de ellos (80% del total de éxitos, 80% del total de recaídas). La media de

supervivencia desde la recaída hasta el éxitus es de 11 meses; y desde el diagnóstico hasta el éxitus en pacientes que recaen es de 26 meses.

- ✓ En cuanto al tipo de leucemia, 4 fallecimientos de los 5 totales corresponden a leucemia B-común (80% del total de éxitus, 16% de todas las leucemias B-común). El 84% de las leucemias B-común sobreviven. 1 éxitus corresponde al término "otras leucemias" (20% del total de éxitus, 33,3% del total de "otras leucemias"). **(Anexo Gráfica 4).**

6. CONCLUSIÓN

La supervivencia global en LAL infantil se ha incrementado en los últimos años, desde un 60% en 1984 ⁽⁹⁾ hasta llegar incluso a sobrepasar el 80% actualmente. Nuestra muestra presenta una supervivencia general similar a la descrita en otros estudios, al igual que la supervivencia en grupos de riesgo intermedio.

Sin embargo, la supervivencia en grupos de riesgo bajo nos da unos resultados algo más bajos de lo que cabría esperar; mientras que en los pacientes de riesgo alto obtenemos una supervivencia más alta de lo que cabría esperar. Según otros estudios, los pacientes en los grupos de alto riesgo, sobre todo los de muy alto riesgo (particularmente el grupo de adolescentes), aún permanecen con tasas de supervivencia bajas (alrededor de 40-60%), razón por la cual los estudios actuales se enfocan en mejorar los tratamientos para este grupo de pacientes ⁽¹⁰⁾.

Con respecto al tipo celular, la supervivencia es 10% mayor en leucemias de células B que en células T ⁽⁹⁾. Sin embargo en nuestro estudio, ninguno de los éxitus correspondía a leucemia de células T y mayoritariamente se debía a leucemia B común, quizás debido al escaso número de LAL T en la muestra estudiada.

El trasplante de médula ósea constituye una buena alternativa en el tratamiento, con posibilidades de supervivencia en torno al 30- 40% ⁽¹¹⁾. En nuestra muestra, esta supervivencia tras el trasplante es mayor.

Cabe destacar la elevada frecuencia de éxitos entre los pacientes que tienen una recidiva respecto a los que no la tienen.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sans-Sabrafen J, Raebel C, Vices Corrons J. Hematología clínica. Madrid: Elsevier; 2007.
2. San Miguel Izquierdo J, Sánchez-Guijo F. Hematología. Barcelona: Elsevier; 2010.
3. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2011.
4. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vadirman JW. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
5. Orkin S, Fisher D, Ginsburg D, Look A, Lux S, Nathan D. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 2015.
6. Ortuno F, Orfao A. Aplicación de la citometría de flujo en el diagnóstico y seguimiento de las leucemias agudas. *Med Clin* 2002; 118:423-436.
7. Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años). Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 Versión 2.0 (09.10.2014)
8. Lassaletta Atienza, A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral*. XX (6): 380–389. 2016.

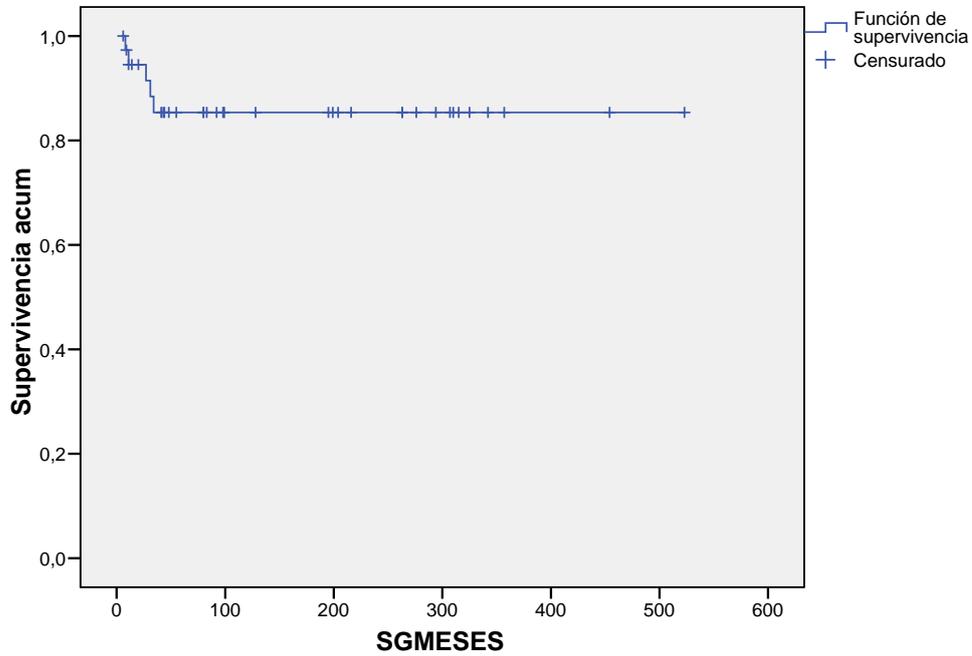
9. Rendón-Macías M.E, Reyes-Zepeda N.C, Villasís-Keever M.Á, Serrano Meneses J, Escamilla Núñez A. Global trend of survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review of the last four decades. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.69 no. ISSN 1665-1146. 2012

10. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. Leukemia 2010;24:355-370.

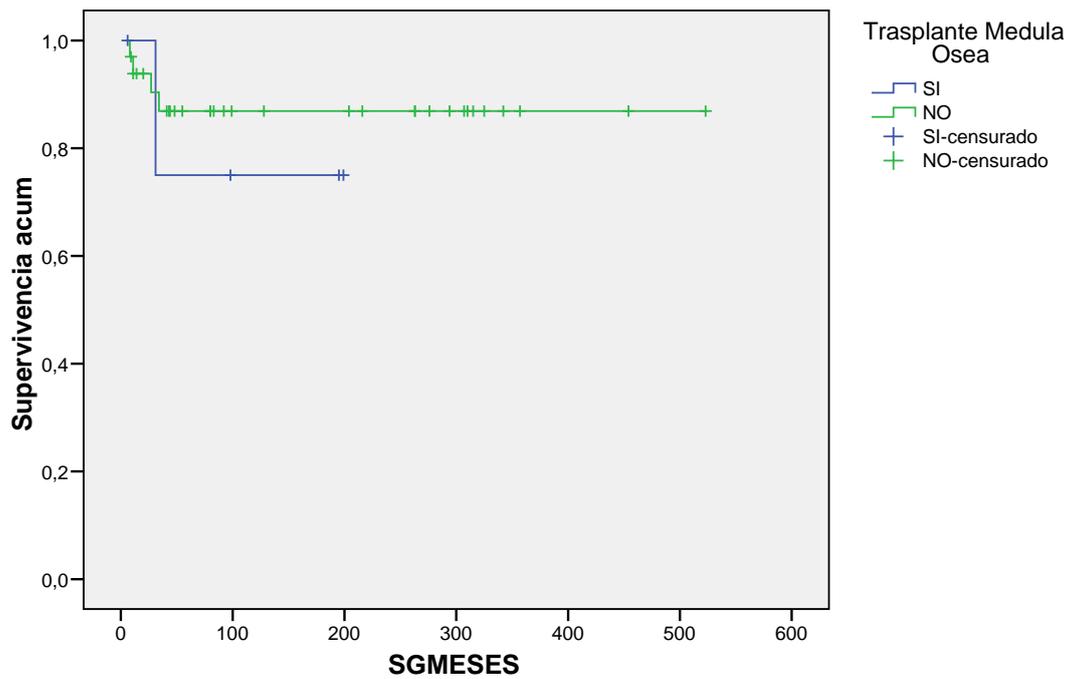
11. Pacheco M, Madero L. Oncología pediátrica. Psicooncología. Vol. 0, Num. 1, pp. 107-116. 2003.

ANEXO

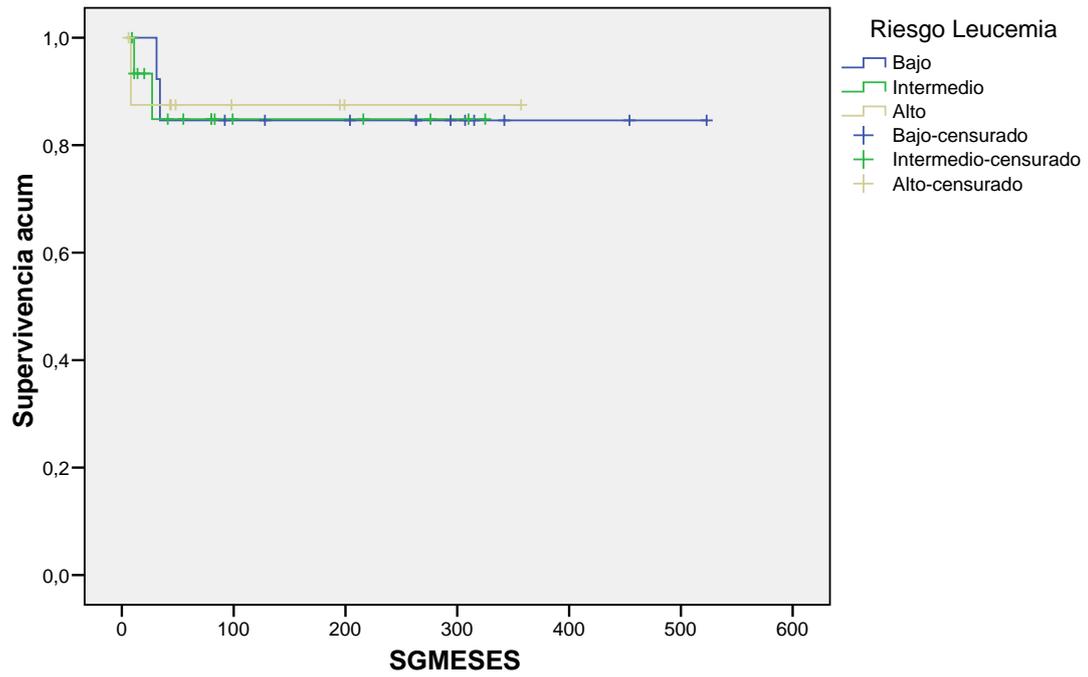
Gráfica 1. Supervivencia general



Gráfica 2. Supervivencia Trasplantados vs No transplantados



Gráfica 3. Supervivencia según grupo de riesgo



Gráfica 4. Supervivencia según tipo de leucemia

