



Universidad Internacional de La Rioja
Facultad de Ciencias de la Salud

Máster en Universitario en Avances en Oncología y
Hematología Pediátricas

**Características clínicas, biológicas y evolución de la
Leucemia linfoblástica aguda en niños tratados en
el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
del Sur de Perú.**

Trabajo fin de estudio presentado por:	Erika Paucar Echenique
Tipo de trabajo:	Observacional
Director/a:	Ana Isabel Benito Bernal
Fecha:	10/07/2022

Resumen

OBJETIVO: Analizar las características clínicas y biológicas y la evolución de la leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) en un hospital especializado en Perú.

MATERIALES Y METODOS: Estudio retrospectivo, descriptivo, realizado en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN SUR) de Perú. Se incluyeron pacientes entre 1 y 15 años de edad con diagnóstico de LLA entre Enero del 2015 y Junio del 2022, tratados según el protocolo PHETEMA modificado. Los datos se analizaron con el programa SPSS 25.0. La estimación de la probabilidad de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS: Se identificaron 81 pacientes, 57% Mujeres y 43% Varones. La edad media de presentación fue 5.5 años, el 48% de los pacientes tenían entre 1-5 años. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico fueron fiebre (64%), dolor (61%) y diátesis hemorrágica (24%). El 57% presentó hepatomegalia y el 27% esplenomegalia. El 20% presentaba infiltración de órganos sólidos, en piel y tejido celular subcutáneo (32%), riñón (25%) y huesos (25%). El 94% de los casos eran de fenotipo B. En 57 pacientes se realizó el estudio molecular, encontrándose en 10 de ellos el gen de fusión TEL/AML1 y en 1 el gen de fusión E2A/PBX1, mientras que en el resto no se detectó ninguna alteración. Al final de la inducción el 86% de los pacientes había alcanzado la remisión completa. El 35% de los niños presentó una recaída de la enfermedad (67% aislada medular y 21% combinada). El porcentaje de abandono del tratamiento fue del 17%. La mediana de seguimiento fue de 24.5 meses. La media de la sobrevida global fue de 53 meses, siendo del 86%, 66% y 43% al año, a los 3 y 5 años del fin del tratamiento, respectivamente. La media de la sobrevida libre de enfermedad fue de 45 meses, siendo al año, 3 y 5 años del 86%, 54% y 37% respectivamente

CONCLUSIONES: En general las características clínicas, Inmunofenotípicas y moleculares son similares a otros estudios. Sin embargo, las tasas de recaída y abandono son altas, lo que se relaciona con una baja sobrevida global y libre de enfermedad en comparación a otros países de Latinoamérica y del resto del mundo. Es imperativo revisar y adaptar los protocolos de tratamiento de la LLA a nuestro medio al tiempo que se instauran políticas de salud que eviten el abandono del tratamiento.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, Pediatría, Inmunofenotipo B, Recaída, Supervivencia.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the clinical and biological characteristics and the evolution of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a specialized hospital in Peru.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective, descriptive study carried out at the Regional Institute of Neoplastic Diseases of the South (IREN SUR) of Peru. Patients between 1 and 15 years of age diagnosed with ALL between January 2015 and June 2022, treated according to the modified PHETEMA protocol, were included. The data was analyzed with the SPSS 25.0 program. Survival probability was estimated using the Kaplan-Meier method.

RESULTS: 81 patients were identified, 57% Women and 43% Men. The mean age of presentation was 5.5 years, 48% of the patients were between 1-5 years. The most frequent symptoms at diagnosis were fever (64%), pain (61%) and hemorrhagic diathesis (24%). 57% had hepatomegaly and 27% splenomegaly. 20% had solid organ infiltration, skin and subcutaneous cellular tissue (32%), kidney (25%) and bone (25%). 94% of the cases were of phenotype B. The molecular study was performed in 57 patients, finding the TEL/AML1 fusion gene in 10 of them and the E2A/PBX1 fusion gene in 1, while the rest did not. detected no alteration. At the end of induction, 86% of patients had achieved complete remission. 35% of the children presented a relapse of the disease (67% isolated spinal cord and 21% combined). The percentage of treatment abandonment was 17%. The median follow-up was 24.5 months. The mean overall survival was 53 months, being 86%, 66% and 43% per year, 3 and 5 years after the end of treatment, respectively. Mean disease-free survival was 45 months, with 86%, 54%, and 37% at 1, 3, and 5 years, respectively.

CONCLUSIONS: In general, the clinical, immunophenotypic and molecular characteristics are similar to other studies. However, relapse and abandonment rates are high, which is related to a low overall and disease-free survival compared to other countries in Latin America and the rest of the world. It is imperative to review and adapt ALL treatment protocols to our environment while establishing health policies that prevent treatment abandonment.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Pediatrics, Immunophenotype B, Relapse, Survival.

Índice de contenidos

1. Marco Teorico.....	7
2. Objetivos.....	13
2.1. Objetivo general.....	13
2.2. Objetivos especificos	13
3. Metodología.....	14
3.1. Diseño del estudio	14
3.2. Población de estudio	14
3.3. Metodos de recogida de datos	14
3.4. Analisis de los datos.....	15
3.5. Consideraciones éticas.....	15
4. Resultados.....	16
5. Discusión.....	22
6. Conclusiones	23
7. Limitaciones y prospectiva.....	23
8. Referencias bibliográficas.....	24
Anexo A. Ficha de Recolección de Datos.....	28
Anexo B. Indice de Acronimos	30

Índice de figuras

Figura 1: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Probabilidad de Sobrevida Global21

Figura 2: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Probabilidad de Sobrevida Libre de Enfermedad.....21

Índice de tablas

Tabla N°1: Tabla 1: Características clínicas y laboratoriales.....	8
Tabla N°2: Clasificación inmunológica de la LLA según grupo EGIL	8
Tabla N°3: Traslocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA.....	9
Tabla N°4: Definiciones de estratificación por grupos de riesgo.....	11
Tabla N°5: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: : Características clínicas edad, sexo procedencia	16
Tabla N°6 Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Síntomas/hallazgos a la exploración	17
Tabla N°7: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Infiltración de órganos sólidos al diagnóstico.....	17
Tabla N°8: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Características laboratoriales	18
9Tabla N°9: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Inmunofenotipo	19
Tabla N°10: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Genotipo	19
Tabla N°11: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Recaída y lugar de Recaída	20
Tabla N°12: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Sobrevida Global, SLE	20

1. Marco Teórico

La LLA es una enfermedad hematológica maligna, caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras en la médula ósea (MO), sangre periférica y otros órganos (1). El diagnóstico morfológico se basa en la presencia de $\geq 25\%$ de blastos de línea linfóide en médula ósea (2).

Es la neoplasia maligna pediátrica más común, representando del 75% al 80% de las leucemias agudas entre los niños (3). El pico de incidencia máximo se sitúa entre los dos y los cinco años de edad (4,5). En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca (6,7).

A escala mundial se estima su incidencia en 3.4 casos por cada 100.000 niños menores de 14 años, siendo en Perú de 15.1 casos por cada 100.000 niños menores de 14 años (8).

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la médula ósea por los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. La duración de los síntomas previa al diagnóstico puede ser de días o incluso meses. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombocitopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre) (7). En la Tabla 1, se describen los síntomas y los datos analíticos más frecuentes al diagnóstico de la LLA (7). Raras veces, la LLA se presentan con una pancitopenia severa, planteando el diagnóstico diferencial con la aplasia medular.

El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. A veces, como consecuencia de la infiltración de la médula ósea, hasta el 25% de los pacientes presentan dolores en huesos largos e incluso artralgias, que pueden confundirse con enfermedades reumatológicas (9).

La presentación clínica de las LLA de estirpe T (un 15% del total de LLA) posee algunos rasgos característicos. Los pacientes son generalmente de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. No es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica y con mayor frecuencia tienen afectación del SNC al diagnóstico (10).

Tabla 1: Características clínicas y laboratoriales	
Síntomas y hallazgos en la exploración	% de los pacientes
Fiebre	61
Sangrado	48
Dolor óseo	23
Adenopatías	50
Esplenomegalia	63
Hepatomegalia	68
Laboratorio	
Leucocitos: <10 000 (mm ³)	53
10 000 – 49 000	30
>50 000	17
Hemoglobina: <7 (g/dl)	43
7.1 – 10.9	45
>11	12
Plaquetas: <20 000 (mm ³)	28
20 000 – 99 000	47
>100 000	25
Fuente: Adaptado de Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. SEPEAP 2012 (7)	

El inmunofenotipo de la LLA por citometría de flujo permite distinguir dos subtipos fundamentales según su estirpe de origen, la LLA de células B y la LLA de células T (11). Entre los niños la LLA-B constituye aproximadamente el 80% de los casos (12,13). En la Tabla 2 se muestra la clasificación según el grupo EGIL (2).

Tabla 2: Clasificación inmunológica de la LLA según grupo EGIL (2)	
LLA de línea B	CD22+ y/o CD79a+ y/o CD19+
Pro B	TdT+, CD 10-, Ig citoplasma-, Ig membrana-, CD38+
Común B	TdT+, CD 10+, Ig citoplasma-, Ig membrana-, CD38+
Pre B	TdT+, CD 10+/-, Ig citoplasma+, Ig membrana-, CD38+/-
B madura	CD20 +, TdT-, CD 10-, Ig citoplasma-, CD38+, Cadenas ligeras de superficie o citoplasmáticas+
LLA de línea T	CD3 citoplasma +
Pro T	CD7+, CD2-, CD5-, CD8-, CD1a-
Pre T	CD2+, y/o CD5+, y/o CD8+, CD1a-, CD71+
T cortical	CD3 de superficie + o -, CD71-
T madura	CD3 de superficie +, CD1a-, CD2+, CD5+, CD4/8+
Fuente: Adaptado de Tratamiento de la LLA de Nuevo diagnóstico. SEHOP-PETHEMA.2013	

Dentro del linaje de células B, el perfil de los marcadores de superficie celular difiere según la etapa de maduración de los linfocitos B. La LLA de células Pro - B se caracteriza por la presencia de desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), la expresión de CD19/CD22/CD79a y la ausencia de CD10 (anteriormente denominado antígeno LLA común). La negatividad de CD10 se correlaciona con el reordenamiento de KMT2A y mal pronóstico (14). La LLA de células pre-B se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas citoplasmáticas y expresión de CD10/CD19/CD22/CD79a (14).

La LLA -T se asocia típicamente con la presencia de CD3 citoplasmático o CD3 de superficie celular, además de expresión variable de CD1a/CD2/CD5/CD7 y expresión de TdT (15). La mayoría de los casos previamente clasificados como pro-T o pre-T ahora cumplen con los criterios de precursor temprano de células T (ETP). La ETP representa un subtipo biológico distinto de T-ALL que representa el 12 % de las T-ALL pediátricas (y aprox. el 2 % de la ALL) y se caracteriza por: ausencia de CD1a/CD8, expresión débil de CD5, Informes iniciales demostraron resultados desfavorables, sin embargo, con terapias modernas más intensivas, varios grupos han informado resultados similares a los observados en la LLA-T no ETP (16).

Mediante técnicas moleculares pueden detectarse diferentes traslocaciones y sus genes (figura N°3) de fusión con implicación pronóstica en la LLA pediátrica (2):

- ETV6-RUNX1 (TEL-AML1), producto de la t(12;21) se detecta en un 25% de las LLA-B pediátricas y se asocia a un pronóstico favorable (17-19).
- MLL-AFF1 (MLL-AF4), producto de la t(4;11)
- BCR-ABL1, producto de la t(9;22). Debe estudiarse la p190 y la p210.
- TCF3-PBX1 (E2A-PBX1), producto de la t(1;19).

Tabla 3: Traslocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA

Traslocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1:19)(q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo Pre B, hiperleucocitosis, necesario tratamiento intensivo.
t(9:22)(q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia, tratamiento Imatinib, hiperleucocitosis.
t(4:11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B, asociada a LLA del lactante, hiperleucocitosis, pronostico pobre.
t(12:21)(q13;q22)	25% de las LLA Pre B	TEL-AML	Fenotipo B, Buen pronóstico, Marcada sensibilidad a la Asparraginasas

Fuente: Adaptado de Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. SEPEAP. 2012 (7)

Así mismo, determinadas alteraciones en el cariotipo de los blastos leucémicos tienen implicación pronóstica. La hiperdiploidía (presencia de > 50 cromosomas) se observa en el 25% de los casos de LLA-B pediátrica (7% en adultos) y se asocia con un pronóstico favorable (17-19).

Entre las anomalías cromosómicas de mal pronóstico se encuentran la baja hipodiploidía (30–39 cromosomas), casi haploidía (<30 de cromosomas), translocación KMT2A (MLL), fusión t(17;19)/TCF3-HLF y BCR-ABL1 (20). La hipodiploidía se asocia con un peor pronóstico y se observa en 1- 2% de los pacientes pediátricos (21,22). Cabe destacar que la baja hipodiploidía se asocia con una alta frecuencia de alteraciones de TP53, que son de la línea germinal en aproximadamente 50% de los casos (23,24).

La enfermedad mínima residual (EMR), en particular al finalizar el tratamiento de inducción, ha demostrado ser un factor pronóstico de primer orden y es un criterio fundamental para determinar el riesgo de la enfermedad (1,2).

Varios factores relacionados con la enfermedad y específicos del paciente pueden tener importancia pronóstica en pacientes con LLA. En particular, la edad del paciente, el recuento de glóbulos blancos, el inmunofenotipo, las características citogenéticas, la presencia de enfermedad del SNC y la respuesta a la terapia se identificaron como factores importantes para definir el riesgo y el pronóstico de la LLA (Tabla 4).

Las tasas de curación y los resultados de supervivencia de los pacientes con LLA han mejorado drásticamente en las últimas décadas, principalmente entre los niños (25). Las mejoras se deben en gran medida a los avances en la comprensión de la genética molecular y la patogenia de la enfermedad, la incorporación de la terapia adaptada al riesgo, el advenimiento de nuevos agentes dirigidos y el uso del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH).

El Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los EEUU en el 2013 ha publicado mejoras en la supervivencia de niños, adolescentes y adultos jóvenes (AYA) <14 años, aumentando la SG a 5 años del 74.8% entre 1981-1990 al 84.5 % entre 1991–2000, hasta llegar al 88.6% en 2001-2010 (25,26).

Tabla 4: Definiciones de estratificación por grupos de riesgo

	Bajo Riesgo /Riesgo estándar	Riesgo Intermedio	Alto riesgo/Muy Alto Riesgo
Consortio St. Jude	<ul style="list-style-type: none"> -LLA B con índice de DNA ≥ 1.16, fusión ETV6-RUNX1 ó - LLA B y edad entre 1 a 9,9 años con recuento de leucocitos $< 50\,000/\text{mm}^3$ y - Ausencia de características de riesgo estándar o de alto riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> -LLA-B y edad ≥ 10 años o con recuento de leucocitos $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ (sin índice de ADN $\geq 1,16$ ó fusión ETV6-RUNX1) ó -LLA B con las siguientes características: infiltración del SNC, infiltración testicular, genética molecular de mal pronóstico (incluyen fusión BCR-ABL1 / t(9;22); fusión TCF3-PBX1 / t(1;19); MLL reorganizado ; hipodiploidía; amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21); o fusión MEF2D); Pobre Respuesta temprana (EMR $\geq 1\%$ en día 15 de la inducción o $\geq 0,01\%$ al final de la inducción). ó LLA T y ausencia de factores de alto riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> - EMR $\geq 1\%$ al final de la inducción - EMR $\geq 0,1\%$ al final de la intensificación temprana y disminución inadecuada de los niveles de EMR después de 1 o 2 ciclos de tratamiento de consolidación. - Aumento del nivel de EMR $\geq 0,01\%$ después de remisión en la inducción. - Hipodiploidía y EMR $\geq 0,01\%$ al final de la remisión en la inducción. - Reaparición de linfoblastos leucémicos por EMR $\geq 0,01\%$ en pacientes previamente negativos para EMR. - EMR persistentemente $\geq 0.01\%$ después de la reinducción II
protocolo SEHOP-PETHEMA 2013	<ul style="list-style-type: none"> -Edad >1 y <10 años -Leucocitos $< 20 \times 10^9$ al dx -Inmunofenotipo no T -Ausencia de infiltración del SNC y/o testes -Citogenética (uno de los dos criterios es suficiente): *Alta Hiperdiploidía (51-67 cromosomas), índice de DNA 1,10-1,44. * t(12;21) positiva -No t(1;19) -No reordenamiento MLL -Presencia de < 1.000 blastos/mm^3 en día +8 de la Inducción, en sangre periférica -Presencia de $< 5\%$ de blastos y $< 0,1\%$ de ERM en médula ósea (MO) en día +15 de la Inducción y al final de la inducción I'A 	<p>Aquellos pacientes que no reúnan los criterios de Riesgo Estándar ni de Alto Riesgo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - t(4;11) (MLL/AF4) - Hipodiploidía < 44 cromosomas o índice DNA $< 0,81$ - ≥ 1.000 blastos en día +8 de la Inducción, en sangre periférica - $> 25\%$ de blastos y $> 10\%$ de ERM en el día +15 de la Inducción, en médula ósea - ERM $> 1\%$ en el día +33 de la Inducción, en médula ósea - ERM $> 0,1\%$ antes de la Consolidación, en médula ósea *Se incluirán en este grupo, de forma transitoria, los pacientes afectos de LAL Ph+, hasta disponer del protocolo internacional COG/EsPhALL Ph+ ALL.

Fuente: Adaptado de Pediatric acute lymphoblastic leukemia. NCCN. 2020 y Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de Nuevo diagnóstico. SEHOP-PETHEMA.2013 (1,2)

En España, dentro del Protocolo PETHEMA LLA de 1996 de Riesgo Intermedio se estudiaron 290 pacientes procedentes de 28 Centros Hospitalarios. La mediana de edad al diagnóstico fue de 7 años. La mortalidad durante la inducción fue de un 2,6%. La remisión completa postinducción se consiguió en un 93,2%. La SLE fue de 80 +/-6% y la Supervivencia global del 86 +/-5%. (27)

En el protocolo PETHEMA LLA 2001 de Bajo Riesgo se estudiaron 160 pacientes, procedentes de 10 Centros Hospitalarios, la mediana de edad al diagnóstico fue de 4 años. La mortalidad durante la inducción fue del 1,2%. La remisión completa postinducción se consiguió en un 96,7%. La SLE fue del 90 +/- 8% y la supervivencia global del 93 +/- 8%. (28)

En el Protocolo PETHEMA LLA 2005 de Alto Riesgo, se incluyeron 44 pacientes, procedentes de 7 Centros Hospitalarios. La mediana de edad al diagnóstico fue de 3 años. La opción terapéutica fue el trasplante de progenitores hematopoyéticos en 22 pacientes, en el resto de pacientes, la opción fue la quimioterapia exclusiva. Con una mediana de seguimiento de 38 meses, se mantienen en primera RC el 59% de los pacientes. La mortalidad fue del 31%. La SLE fue del 58% y la Supervivencia global del 61%. (29).

Aunque en la mayoría de los países desarrollados la mortalidad de la LLA en niños ha disminuido significativamente a lo largo de las últimas décadas, en el caso de algunos países con bajos y medios recursos esta sigue siendo alta. En Latinoamérica encontramos el estudio del grupo oncológico pediátrico chileno, PINDA, del año 1992, el primero de tipo prospectivo, no randomizado, para el tratamiento de la LLA que una versión del protocolo BFM-96 (Berlin-Frankfurt-Munster) adaptado a nuestro medio. Se incluyeron 425 pacientes, 67,4% con LLA-B común, 14% proB, 4,3% preB, 10% LLA T 10% y 4,3% indiferenciada. La sobrevida libre de eventos (SLE) global a 5 años fue 60% ± 2%, siendo del 75% en los pacientes de bajo riesgo, 62% de alto riesgo y 28% de muy alto riesgo, con una mediana de seguimiento de 6,5 años (rango 4,5 - 9,5 años) (30).

En Colombia, los pacientes incluidos en el Protocolo ACHOP 2006 en el periodo 2007 – 2012 alcanzaron una SG a 2, 3 y 5 años de 89%, 87,3% y 74,7% respectivamente. A los 5 años la supervivencia para el grupo de riesgo estándar fue de 78,6% y para el de riesgo alto 61,9%. La SLE, considerando el abandono y traslado a otra institución como evento, fue de 56,3% a los 5 años. La mortalidad en la inducción fue del 3,8%, la mortalidad relacionada con el

tratamiento fue del 3,4%. Treinta y dos pacientes (17%) recayeron, el abandono fue de 16,4% y los traslados de 10,4.%. La principal complicación del tratamiento fueron las infecciones (31).

En Perú, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en su iniciativa mundial contra el cáncer infantil muestra los datos del registro de LLA a nivel nacional (<https://www.paho.org/es/iniciativa-mundial-contra-cancer-infantil-peru/iniciativa-mundial-contra-cancer-infantil-peru-8>). En resumen, en el año 2018 se diagnosticaron 552 casos nuevos al año, la SG a 5 años en Lima metropolitana en el 2012 fue de 54.42% y la tasa de abandono en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre el 2013 y 2016 fue de 21% (32).

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Determinar las características clínicas, Inmunofenotípicas y moleculares, así como la incidencia de recaída y sobrevida en niños con LLA tratados en un hospital especializado en Perú.

2.2. Objetivos específicos

- Analizar características clínicas como edad, sexo, síntomas de presentación y afectación orgánica al diagnóstico de la LLA en estos niños.
- Analizar sus características analíticas en la presentación de la enfermedad, como los recuentos de las diferentes series sanguíneas y el % de blastos en MO y sangre periférica.
- Estudiar sus características biológicas, incluyendo inmunofenotipo y alteraciones moleculares presentes
- Analizar la respuesta al tratamiento de inducción y la incidencia de recaída
- Determinar la sobrevida global (SG) y la Sobrevida libre de enfermedad (SLE) en esta cohorte de pacientes.

3. Metodología

3.1. Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio retrospectivo, descriptivo.

3.2. Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de LLA tratados en el Instituto Regional de Enfermedades neoplásicas del sur (IREN SUR), Perú que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos mayores de 1 año y menores de 15 años.
- Pacientes diagnosticados desde el 1 de enero del 2015 hasta el 30 de junio 2022.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con Historias clínicas incompletas o extraviadas.
- Pacientes con Síndrome Down u otro síndrome constitucional.
- Pacientes diagnosticados en otra institución y sin citometría flujo del diagnóstico y sin informe médico.

Se obtuvo una relación de 125 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LLA, de los cuales 81 cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

Todos los pacientes fueron tratados según el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 modificado en función de los recursos disponibles en el país. Puesto que la asparaginasa pegilada no está disponible no se administró en los bloques de consolidación. Del mismo modo, los pacientes con alergia a la asparaginasa de E. Coli no pudieron recibir la de Erwinia, por lo que se añadió etopósido en la fase de intensificación.

3.3. Métodos de recogida de datos

Se presentó el proyecto en el área de docencia e investigación del IREN SUR que tras su revisión dió la aprobación para la ejecución del mismo. Se revisaron las historias clínicas de los

pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA incluidos en el periodo de estudio y se rellenaron las fichas de recolección de datos (Anexo A). Se recogieron las siguientes variables:

- Fecha de nacimiento, sexo, lugar de procedencia, síntomas/signos al diagnóstico, infiltración de órganos sólidos.
- Número total de leucocitos, plaquetas y hemoglobina en el hemograma al diagnóstico
- Inmunofenotipo, % blastos en medula ósea al diagnóstico, EMR (medida por citometría de flujo) al final de la inducción IA y de la inducción IB
- Presencia de alteraciones citogenéticas y tipo
- Fecha de inicio del tratamiento
- Fecha de la recaída y tipo (aislada medular o en SNC o combinada).
- Fecha de fallecimiento o del último seguimiento.

3.4. Análisis de los datos

Se introdujeron los datos manualmente en una hoja de Microsoft Excel 2015 y posteriormente, para su análisis, en el sistema del soporte estadístico SPSS 25.0 para Windows.

Las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencia y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar. Se definió la sobrevida libre de enfermedad (SLE) como el intervalo entre el diagnóstico y la fecha de recaída. La sobrevida global (SG) se definió como el tiempo entre el diagnóstico y la fecha de éxitus o la última fecha de seguimiento. Se calculó la probabilidad de SG y SLE con el método de Kaplan-Meier.

3.5. Consideraciones éticas

Se aseguró la confidencialidad de los datos recogidos y no se registraron datos personales que estén fuera de los parámetros de estudio.

4. Resultados

Se identificaron 81 pacientes, 57% mujeres y 43% varones. La edad media de presentación fue 5.5 años; el 48% de los pacientes tenían entre 1-5 años, el 32% de 6 -10 años y el 20% de 11-15 años. La procedencia de los pacientes corresponde al sur del Perú siendo el 44% de Arequipa, el 33% de Puno, el 9% de Tacna y el 6% de Cusco (Tabla N° 5).

CARACTERISTICAS CLINICAS		81 niños
EDAD	%	Frecuencia
1 – 5	48	39
6 – 10	32	26
11 -15	20	16
SEXO	%	Frecuencia
Femenino	57	46
Masculino	43	35
PROCEDENCIA	%	Frecuencia
Arequipa	44	36
Puno	33	27
Tacna	9	7
Cusco	6	5
Moquegua	4	3
Otros	4	3
Tabla N°5: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Características clínicas edad, sexo procedencia.		
Fuente: Elaboración propia		

Entre los síntomas al diagnóstico, la fiebre se presentó en el 64% de los niños, dolor y cansancio en el 61%, palidez en el 59%, diátesis hemorrágica en el 24% y petequias en el 16%. Además, 57% tenían hepatomegalia, el 27% esplenomegalia y el 32% adenomegalias (Tabla N° 6).

SINTOMAS/HALLAZGOS A LA EXPLORACIÓN	%	Frecuencia
Fiebre	64	52
Dolor	61	49
Cansancio	61	49
Palidez	59	48
Adenopatias	32	26
Sangrado	24	19
Petequias	16	13
Hepatomegalia	57	46
Esplenoegalia	27	22
Tabla N°6: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Características clínicas síntomas/Hallazgos a la exploración		
Fuente: Elaboración propia		

El 20% de los pacientes presentó infiltración de órganos sólidos al diagnóstico; de estos el 32% presento infiltración de piel y tejido celular subcutáneo, el 25% infiltración ósea, correspondiente a aplastamiento vertebral y otro 25% tenía infiltración renal (Tabla N°7).

Según los leucocitos al diagnóstico los pacientes se dividieron en 3 grupos con < 10.000, de 10.000 a 50.000 y > 50.000 leucocitos/mm³, en los que se incluyeron el 64%, 24% y 12% de los pacientes estudiados, respectivamente. En cuanto a los recuentos plaquetarios, el 26% de los niños al diagnóstico tenían < 25.000 plaquetas/mm³, el 27% entre 25.000 – 50.000, el 25% entre 50.000 y 100.000 y el 22% > 100.000. Los valores de leucocitos, plaquetas y Hb al diagnóstico se resumen en la Tabla N° 8.

INFILTRACIÓN	%	Frecuencia
Con infiltración:	20	16
<i>Piel</i>	32	5
<i>Renal</i>	25	4
<i>Ósea (aplastamiento vertebral)</i>	25	4
<i>Testicular</i>	6	1
<i>Ovario</i>	6	1
<i>SNC</i>	6	1
Tabla N° 7: Leucemia linfoblástica en niños en IREN SUR: Infiltracion de órganos sólidos al diagnóstico		
Fuente: Elaboración propia		

HALLAZGOS DE LABORATORIO		
LEUCOCITOS (mm³)	%	Frecuencia
<10 000	64	52
10 000 - 50 000	24	19
> 50 000	12	10
PLAQUETAS (mm³)	%	Frecuencia
> 100 000	22	28
100 000 - 50 000	25	20
50 000 - 25 000	27	22
< 25 000	26	21
HEMOGLOBINA (g/dl)	%	Frecuencia
>10	16	13
10 -8	30	24
8 -7	18	15
<7	36	29
Tabla N°8: Leucemia linfoblástica en niños en IRUN SUR: Características laborales al diagnóstico.		
Fuente: Elaboración propia		

El inmunofenotipo correspondiente al linaje fue B fue del 94% (Común B:82%, Pro B: 6% y Pre B: 6%) y para células T del 6% (Pre T: 6%).

El 7% presentó menos de 25% de blastos al diagnóstico, esta población correspondió a los pacientes parcialmente tratados en otra institución con corticoides.

En cuanto a la respuesta al tratamiento de inducción, después de la inducción IA alcanzaron la remisión completa (RC) el 69% de los pacientes (EMR <0.01%), mientras que después de la inducción IB el 86% estaba en RC (Tabla N°9).

	%	Frecuencia
INMUNOFENOTIPO		
COMÚN B	82	66
PRO B	6	5
PRE B	6	5
PRE T	6	5
% BLASTOS		
<25%	7	6
26-50%	10	8
>50%	83	67
EMR POST IA		
0 - 0.01	69	53
0.02 - <1	9	7
1 – 20	17	13
>20	5	4
EMR POST IB		
0 - 0.01	86	59
0.02 - <1	4	3
1 – 20	9	6
>20	1	1
Tabla N°9: Leucemia linfoblástica en niños IRUN SUR: Distribución del inmunofenotipo, blastos al diagnóstico y respuesta al tratamiento de inducción.		
Fuente: Elaboración propia		

El 30% de los niños no tuvo estudio de genética molecular. De los 57 pacientes que si lo tuvieron 10 presentaban el gen de fusión TEL/AML1 y 1 el de E2A/PBX1 (Tabla N°10).

CITOGENETICA	%	Frecuencia
NO ESTUDIADO	30	24
NO MUTACIONES	57	46
E2A/PBX1	1	1
TEL/AML1	12	10
Tabla N°10: Leucemia linfoblástica en niños en IRUN SUR: Características citogénéticas		
Fuente: Elaboración propia		

El 35% de los pacientes estudiados recayó; de estos el 67% presentó una recaída medular aislada y el 21 % una recaída combinada (Tabla N°11).

RECAIDA	%	Frecuencia
NO	53	43
SI	35	28
PERDIDA DE SEGUIMIENTO	12	10
LUGAR DE RECAIDA	%	Frecuencia (28)
MÉDULA ÓSEA	67	19
TESTICULAR	4	1
SNC (CF de LCR)	4	1
OTRO (hepático)	4	1
MIXTA:	21	6
<i>MO+TESTICULO</i>	4	1
<i>MO+SNC (2 n.optico,1 CF LCR)</i>	10	3
<i>MO+OTRO (hepatico, renal)</i>	7	2
Tabla N°11: Leucemia linfoblástica en niños en IRUN SUR: Recaída y lugar de recaída.		
Fuente: Elaboración propia		

La mediana de seguimiento fue de 24.5 meses. La media de SG fue de 53 meses y la SG al 1º 3º y 5º año fue del 86%, 66% y 43%, respectivamente. La media de SLE de enfermedad fue de 45 meses, siendo al 1º 3º y 5º año del 86%, 54% y 37%, respectivamente. La probabilidad de SG de estos resultados se resume en la tabla 12 y Figuras 1 y 2.

	SOBREVIDA GLOBAL	SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD
Al 1er Año	86%	86%
Al 3er Año	66%	54%
Al 5to Año	43%	37%
Tabla N°12: Leucemia linfoblástica en niños: Sobrevida Global, Sobrevida Libre de enfermedad.		
Fuente: Elaboración propia		

Figura 1: Leucemia linfoblástica en niños: Probabilidad de Sobrevida Global

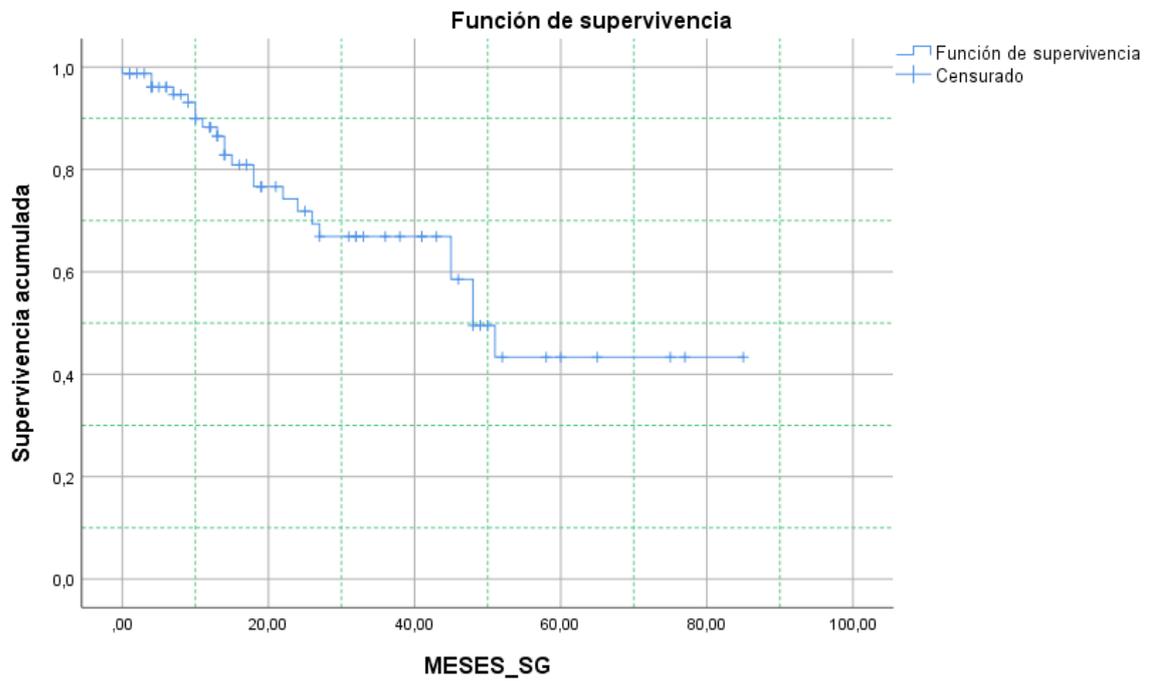
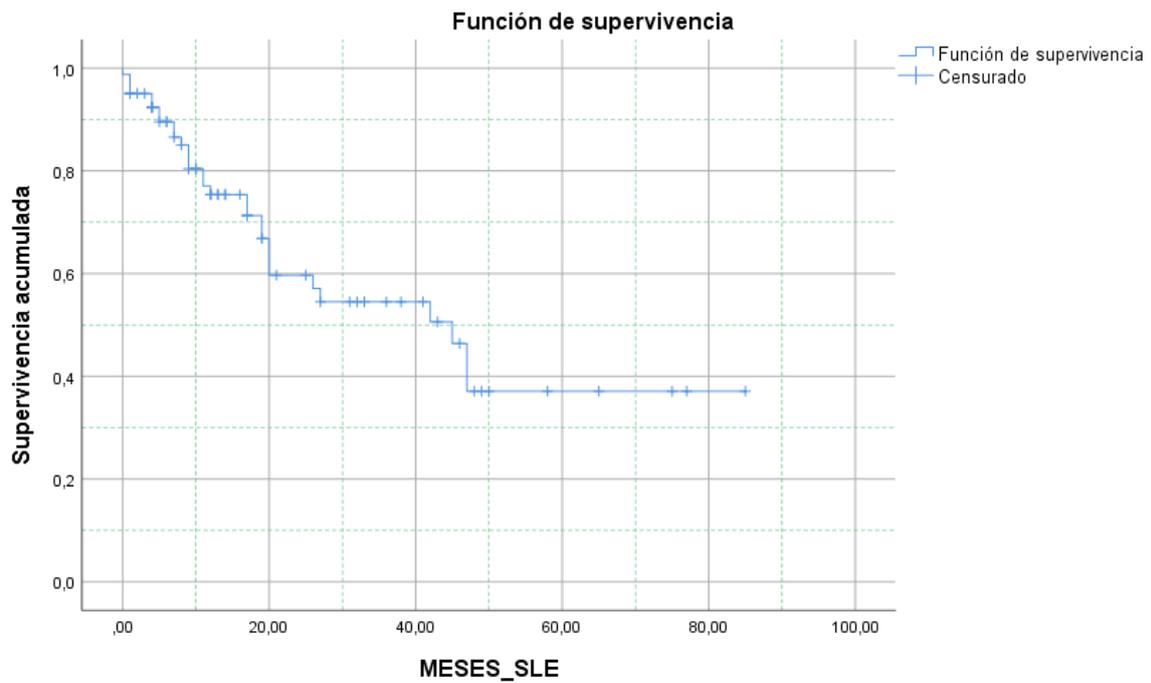


Figura 2: Leucemia linfoblástica en niños: Probabilidad de Sobrevida Libre de Enfermedad



5. Discusión

El presente estudio muestra una ligera predominancia del sexo femenino en los niños con LLA en el IRUN SUR de Perú, a diferencia de otros estudios donde predomina el sexo masculino (30,31). La edad media de presentación, de 5.5 años, y los síntomas al diagnóstico como fiebre y dolor, fueron similares a otros estudios (7, 27-29).

El inmunofenotipo B común correspondió al 82% al igual que los estudios de ACHOP 2006 y PINDA entre otros (28,30,31). Se identificó un 12% de pacientes con alteración TEL-AML1, producto de la t (12;21); el cual se detecta en un 25% de las LLA-B pediátricas y se asocia a un pronóstico favorable (17-19). Al final de la inducción el 86% de los pacientes había alcanzado remisión completa, esta fue menor a otros estudios donde esta supera el 90% (31).

La tasa de recaída encontrada fue 35%, este porcentaje es similar a otros estudios realizados en Latinoamérica pero alto en comparación con estudios realizados en países desarrollados (30,31). Este % alto condiciona una mayor mortalidad, a diferencia de los países desarrollados en nuestro medio no podemos ofrecer a los pacientes tratamiento con inmunoterapia ni trasplante, que sería lo ideal en este tipo de pacientes de alto riesgo, otra gran limitación es que la asparraginasa pegilada no está disponible por lo que no se administró en los bloques de consolidación. Del mismo modo, los pacientes con alergia a la asparraginasa de E. Coli no pudieron recibir la de Erwinia, lo que condicionaría una mayor tasa de recaídas.

El porcentaje de abandono fue del 17%, un porcentaje similar a lo presentado en el estudio colombiano (31) y por debajo a lo que se presentó en el 2016 en el INEN (32). Se observa que el 66% de los pacientes proceden de otras ciudades fuera de Arequipa, que sería una de las causas de abandono, por lo que se debería brindar políticas de salud que apoyen al paciente y sus familiares a seguir con el tratamiento.

La SG y SLE a 5 años fue de 43% y 37% respectivamente, ambas por debajo de lo que se presenta en Latinoamérica, según el estudio colombiano en el que la SG a los 5 años fue del 74.7% (31), mientras que la SLE a los 5 años en el estudio chileno fue del 60% (30). La supervivencia en el IREN SUR también está muy alejada de la de países desarrollados como EEUU donde la SG a los 5 años fue del 88.6% (25). Es necesario estudiar los factores que determinan estas diferencias y adaptar los protocolos de tratamiento y las políticas estatales de salud para solventarlas.

6. Conclusiones

En general las características clínicas, Inmunofenotípicas y moleculares son similares a otros de estudios publicados. En cambio, las tasas de recaída y abandono son altas, lo que se relaciona con una baja sobrevida global y libre de enfermedad en comparación a otros países. Es urgente revisar y adaptar el protocolo de tratamiento a nuestro medio e instaurar políticas de salud mas adecuadas que garanticen el diagnostico precoz y eviten el abandono del tratamiento en la medida de lo posible.

7. Limitaciones y prospectiva

- Una de las limitaciones del presente estudio es que no se realizó la sobrevida global y libre de enfermedad por grupo de riesgo, debido a que no se cuenta con todos los estudios necesarios al diagnóstico, como la citometría en MO en el día +15, cariotipo y el índice de ADN.
- Debido a que la sobrevida global y libre de enfermedad son bajas en comparación a otros países de Latinoamérica y del resto del mundo en próximos estudios se deben analizar otros factores relacionados con el mayor índice de recaída y mortalidad de nuestros pacientes.

8. Referencias Bibliográficas

1. Brown P, Inaba H, Annesley Collen, *et al.* Pediatric acute lymphoblastic leukemia. NCCN. 2020. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1496>
2. Badell I, Díaz C, Dapena J, Lassaletta A, Rives S, *et al.* Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de Nuevo diagnóstico. SEHOP-PETHEMA.2013. Disponible: <https://sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
3. Esparza SD, Sakamoto KM. Temas de leucemia pediátrica: leucemia linfoblástica aguda. MedGenMed 2005; 7:23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16369328>.
4. Hutter JJ. Childhood leukemia. *Pediatr Rev.* 2010 Jun;31(6):234-41. DOI 10.1542/pir.31-6-234.
5. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(16):1541-52. DOI 10.1056/NEJMra1400972.
6. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo A, Poplack D. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; Philadelphia; 6th edition. 2011; 19: 518-65
7. Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. SEPEAP. 2012, XVI. [Consultado:17/04/2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antteriores/publicacion-2012-07/leucemias-leucemia-linfoblastica-aguda/>
8. Globocan, tasa incidencia de cáncer en menores de 15 años a nivel mundial, 2020. [Consultado: 17/04/2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
9. Kara M, Kelly MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Weiner MA, Cairo MS. Pediatric Hematology/Oncology Secrets. Philadelphia. Hanley and Belfus Inc. 2002; 109-14.
10. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, *et al.* Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3616-22.
11. Bassan R, Hoelzer D. Terapia moderna de la leucemia linfoblástica aguda. *J Clin Oncol* 2011;29:532-543. Disponible en: [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220592](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220592).

12. Cooper SL, Brown PA. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:61-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435112>.
13. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Leucemia linfoblástica aguda. *N Engl J Med* 2004;350:1535-1548. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071128>.
14. Attarbaschi A, Mann G, Konig M, et al. La leucemia de linaje mixto reorganizada pro-B infantil y la leucemia linfoblástica aguda pre-B CD10-negativa constituyen una entidad clínica distinta. *Clin Cancer Res* 2006;12:2988-2994. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707593>.
15. Borowitz MJ, Chan JKC, Bene MC, Arber DA. Leucemia/linfoma linfoblástico T. En: Swerdlow SH, Field E, Harris NL, et al., Eds. Clasificación de la OMS de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides (ed. 4). Lyon, Francia: IARC; 2017:209-212.
16. Patrick K, Wade R, Goulden N, et al. Resultado para niños y jóvenes con leucemia linfoblástica aguda precursora de células T tempranas tratados con un protocolo contemporáneo, UKALL 2003. *Br J Haematol* 2014;166:421-424. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708207>.
17. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Leucemia linfoblástica aguda. *N Engl J Med* 2004;350:1535-1548. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071128>.
18. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biología, estratificación del riesgo y tratamiento de las leucemias agudas pediátricas: una actualización. *J Clin Oncol* 2011;29:551-565. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220611>
19. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al. Efecto pronóstico de las anomalías cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda precursora de células B infantil: resultados del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido Ensayo aleatorio ALL97/99. *Lancet Oncol* 2010;11:429-438. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409752>.
20. Moorman AV. Biomarcadores genéticos pronósticos y predictivos nuevos y emergentes en la leucemia linfoblástica aguda precursora de células B. *Haematologica* 2016;101:407-416. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27033238>

21. Raimondi SC, Zhou Y, Mathew S, et al. Reevaluación de la importancia pronóstica de la hipodiploidía en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Cáncer* 2003;98:2715-2722. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669294>.
22. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Clasificación basada en el riesgo y la respuesta de la leucemia linfoblástica aguda de precursores B infantil: un análisis combinado de marcadores pronósticos del Grupo de Oncología Pediátrica (POG) y el Grupo de Cáncer Infantil (CCG). *Sangre* 2007;109:926- 935. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003380>
23. Holmfeldt L, Wei L, Díaz-Flores E, et al. El panorama genómico de la leucemia linfoblástica aguda hipodiploide. *Nat Genet* 2013;45:242-252. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334668>.
24. Muhlbacher V, Zenger M, Schnittger S, et al. La leucemia linfoblástica aguda con cariotipo bajo hipodiploide/casi triploide es una entidad clínica específica y exhibe una frecuencia de mutación TP53 muy alta del 93%. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53:524-536. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619868>.
25. Ma H, Sun H, Sun X. Mejora de la supervivencia por década de pacientes de 0 a 14 años con leucemia linfoblástica aguda: un análisis SEER. *Representante científico* 2014;4:4227. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24572378>
26. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Mejora de la supervivencia en pacientes más jóvenes con leucemia linfoblástica aguda desde la década de 1980 hasta principios del siglo XXI. *Sangre* 2009;113:1408-1411. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18974371>.
27. Ribera Josep M. Protocolo Pethema LLA 96 de RI. *ClinicalTrials.gov*. Number NCT00494897. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00494897>
28. Ribera Josep M, Bastida Pilar. Protocolo Pethema LLA 2001 de BR. *ClinicalTrials.gov*. Number NCT00526175. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00526175>
29. Protocolo Pethema LLA 2005 AR . *ClinicalTrials.gov*. Number NCT00526409. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00526409>
30. Myriam Campbell B; Carmen Salgado M; Juan Quintana B. Mejoría en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en niños de un país en desarrollo:

Resultados del protocolo nacional chileno PINDA 87; Disponible en: [Mejoría en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en niños de un país en desarrollo: Resultados del protocolo nacional chileno PINDA 87 \(scielo.cl\)](#)

31. Sarmiento-Urbina I. Linares-Ballesteros A. Contreras-Acosta A. Resultados del Protocolo ACHOP 2006 en los niños con leucemia linfoblástica aguda en la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia de Bogotá, en el periodo 2007 – 2012; Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-07932019000200071&lng=en&nrm=iso&tlng=es
32. Iniciativa mundial contra el cáncer infantil, registros del diagnóstico situacional de LLA, OPS, Disponible en: <https://www.paho.org/es/iniciativa-mundial-contra-cancer-infantil-peru/iniciativa-mundial-contra-cancer-infantil-peru-8>

Anexo A. Ficha de Recolección de datos.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
NOMBRE			
HCL:	DNI	Fecha ultimo control: QT Actual:	Condición: () vivo () fallecido () perdido vist
Edad	Edad al diagnostico	() Años	
Genero	Genero	() Femenino () Masculino	
Procedencia	Lugar de procedencia	() Arequipa () Moquegua () Tacna () Cuzco () Puno () Otros	
síntomas	Síntomas al diagnostico	() Dolor () Fiebre () Sangrado () Cansancio/fatiga () Adenomegalias () Hepatomegalia () Esplenomegalia	() Palidez () Petequias () Otros
Infiltración	Compromiso clínico, o imagenológico.	() Renal () Testicular /ovario () Ganglionar () SNC () piel y tcsc () oseo	
Leucocitos	Leucocitos al diagnostico	() < 10 000 () 10 000 - 50 000 () >50 000	Valor:
Plaquetas	Plaquetas al diagnostico	() >100 000 () 100 000 – 50 000 () 50 000 - 25 000 () <25 000	Valor:
Hemoglobina	Hemoglobina al diagnostico	() >10 () 10 - 8 () 8 – 7 () <7	Valor:

Fenotipo FECHA DE DX: _____	Estudio de inmunohistoquímica del diagnóstico	<input type="checkbox"/> Pro B <input type="checkbox"/> Común B <input type="checkbox"/> Pre B <input type="checkbox"/> B madura <input type="checkbox"/> Pro T <input type="checkbox"/> Pre T <input type="checkbox"/> T cortical <input type="checkbox"/> T madura	Porcentaje:
MUTACION	<input type="checkbox"/> E2A/PBX1 <input type="checkbox"/> MLL/AF4 <input type="checkbox"/> BCR/ABL p190 <input type="checkbox"/> BCR/ABL p 210 <input type="checkbox"/> TEL/AML1	Enfermedad mínima residual	<input type="checkbox"/> Post IA <input type="checkbox"/> Post IB <input type="checkbox"/> Post consolidac <input type="checkbox"/> Post Intensifica <input type="checkbox"/> Post Mantenim
Fecha de 1ra recaída o EMR Positiva	EMR: QT Recibida:	FASE <input type="checkbox"/> Inducción IA <input type="checkbox"/> Inducción IB <input type="checkbox"/> consolidación <input type="checkbox"/> intensificación <input type="checkbox"/> mantenimiento <input type="checkbox"/> control	EMR POST 1RA REINDUCCION
Fecha de 2ra recaída o EMR Positiva	EMR: QT Recibida:	FASE <input type="checkbox"/> Inducción IA <input type="checkbox"/> Inducción IB <input type="checkbox"/> consolidación <input type="checkbox"/> intensificación <input type="checkbox"/> mantenimiento <input type="checkbox"/> control <input type="checkbox"/> post 1ra recaid/EMR	EMR POST 2RA REINDUCCION
Fecha de 3ra recaída o EMR Positiva	EMR: QT Recibida:	FASE <input type="checkbox"/> Inducción IA <input type="checkbox"/> Inducción IB <input type="checkbox"/> consolidación <input type="checkbox"/> intensificación <input type="checkbox"/> mantenimiento <input type="checkbox"/> control <input type="checkbox"/> post 2ra recaid/EMR	EMR POST 3RA REINDUCCION
PACIENTE CON RECAIDA	<input type="checkbox"/> MO <input type="checkbox"/> Testículo/Ovario <input type="checkbox"/> SNC <input type="checkbox"/> Otro: _____	___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___	SNC: <input type="checkbox"/> Cerebral <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otro: _____

Anexo B. Índice de Acrónimos

C

CF: Citometría de Flujo

E

EMR: Enfermedad

I

IREN SUR: Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur

L

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

S

SG: Sobrevida Global

SLE: Sobrevida libre de enfermedad