

TESIS DOCTORAL



VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA (ò ʘ)  
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología  
Programa de Doctorado en Medicina 3139

Leucemia linfoblástica aguda en niños menores de 1 año.  
Análisis de la supervivencia tras tratamiento con un  
protocolo específico (LAL-LACTANTES/SHOP-02).  
Estudio de los factores pronósticos.



VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA

2019

Beatriz Alarcón Torres

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:  
Beatriz Alarcón Torres

DIRIGIDA POR:  
Profesor Rafael Fernández - Delgado Cerdá

Valencia, julio de 2019





Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia  
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

TESIS DOCTORAL

**Leucemia linfoblástica aguda en niños menores de 1 año.  
Análisis de la supervivencia tras tratamiento con un  
protocolo específico (LAL-LACTANTES/SHOP-02).  
Estudio de los factores pronósticos.**

Presentada por:

**Beatriz Alarcón Torres**

Dirigida por:

**Profesor Rafael Fernández-Delgado Cerdá**

Valencia, Julio 2019





Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia  
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología  
Programa de Doctorado en Medicina 3139

TESIS DOCTORAL

**Leucemia linfoblástica aguda en niños menores de 1 año.  
Análisis de la supervivencia tras tratamiento con un  
protocolo específico (LAL-LACTANTES/SHOP-02).  
Estudio de los factores pronósticos.**

Presentada por:

**Beatriz Alarcón Torres**

Licenciada en Medicina – Especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas

Dirigida por:

**Profesor Rafael Fernández-Delgado Cerdá**

Doctor en Medicina y Profesor Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

Valencia, Julio 2019





**D. RAFAEL FERNÁNDEZ-DELGADO CERDÁ**, Doctor en Medicina y Profesor Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

**CERTIFICA:**

Que la presente tesis doctoral, titulada "**Leucemia linfoblástica aguda en niños menores de 1 año. Análisis de la supervivencia tras tratamiento con un protocolo específico (LAL-LACTANTES/SHOP-02). Estudio de los factores pronósticos.**", corresponde al trabajo realizado íntegramente por Doña **Beatriz Alarcón Torres**, bajo su supervisión y que, a su juicio, reúne los requisitos necesarios para la obtención del grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Valencia, a 12 de Julio de 2019.

Fdo. Profesor Rafael Fernández-Delgado Cerdá



## AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar, a mi director de tesis, el Prof. Rafael Fernández-Delgado, por su apoyo, su tiempo y sus consejos para desarrollar esta tesis. Por su ejemplo de excelente profesional y persona, con una dedicación infinita a sus pacientes, alumnos y compañeros de trabajo.*

*A todos los Onco-hematólogos Pediátricos de los diferentes hospitales que han tratado pacientes incluidos en este estudio, por su colaboración con el registro de datos y por el tiempo que tan amablemente me han dedicado para completar las historias de los pacientes. Agradecer también al grupo de leucemias de la SEHOP, por proporcionarme las bases de datos de los pacientes.*

*A Francisco Santonja, profesor del Departamento de Estadística de la Universidad de Valencia, por orientarme en el análisis estadístico de esta tesis y por su disponibilidad para resolver todas mis dudas.*

*Al Servicio de Pediatría del Hospital Clínico y a todos mis compañeros, por la excelente formación como pediatra que he recibido y por motivarme a compaginar la actividad asistencial con la investigación.*

*A mis amigos y en especial a Mariló, Ángels, Nadia y Joana, quién mejor que ellas para comprender el día a día de las guardias, los salientes, los momentos de desánimo, etc. Siempre dispuestas a animarme y sacar lo positivo de todo.*

*Y por último a mi familia, en especial a mis padres, por el esfuerzo que han hecho para proporcionarme la mejor formación profesional y por inculcarme valores tan importantes como la constancia en el trabajo, la importancia de las cosas bien hechas, no conformarse con un simple aprobado, etc.*



## ÍNDICE ALFABÉTICO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

**ABL1:** *v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1 (9q34.1)*

**ARA-C:** Arabinósido de citosina

**ARID5B:** *AT rich interactive domain 5B (MRF1-like) (10q11.22)*

**BCR:** *Break Cluster Region (22q11)*

**BFM:** *Berlin Frankfurt Münster*

**CAR T-cells:** *Chimeric Antigen Receptor-modified T-cells*

**CCG:** *Children Cancer Group*

**CDKN2A:** *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (9p21)*

**CDKN2B:** *cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (9p21)*

**CEBPB:** *CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), beta (20q13.1)*

**CMV:** Citomegalovirus

**COG:** *Children's Oncology Group*

**CRLF2:** *cytokine receptor like factor 2*

**DCFI:** *Dana Farber Cancer Institute*

**DNMT:** inhibidores de la metiltransferasa del DNA

**ECG:** Electrocardiograma

**EGIL:** *European Group of Immunological classification of Leukemias*

**EMR:** Enfermedad Mínima Residual

**ETV6:** *Ets Variant 6 (12p13)*

**FAB:** clasificación de leucemias *French-American-British*

**FLT3:** *fms-related tyrosine kinase 3 (13q12)*

**GETMON:** Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños

**HDACi:** inhibidores de la histona deacetilasa

**hENT1:** *human equilibrative nucleo-side transporter 1*

**HLA:** *Human Leukocyte Antigen*

**iAMP21:** amplificación intracromosómica del cromosoma 21

**IKZF1:** *IKAROS family zinc finger 1 (Ikaros)*

**INE:** Instituto Nacional de Estadística

**JAK1/2:** *Janus kinase 1/2*

**JILSG:** *Japan Infant Leukemia Study Group*

**JPLSG:** *Japanese Pediatric Leukemia Study Group*

**LCR:** Líquido Cefalorraquídeo

**LDH:** Lactato Deshidrogenasa

**LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda

**LMA:** Leucemia Mieloblástica Aguda

**LYL1:** *lymphoblastic leukemia derived sequence 1 (19p13.2)*

**MAR:** Muy alto riesgo

**MLL:** *Mixed Lineage Leukemia*

**MO:** Médula Ósea

**mTOR:** *mamalian target of rapamycin*

**MTX:** Metotrexato

**MYC:** *v-myb myeloblastosis viral oncogene homolog (8q24)*

**NGS:** *Next Generation Sequencing*

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PEG:** Poli-etilen-glicol

**PETHEMA:** Protocolo para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas

**PBX1:** *Pre-B-cell leukemia homeobox 1 (1q23.3)*

**PCR:** *Polymerase Chain Reaction* (reacción en cadena de la polimerasa)

**pTEFb:** *positive transcription elongation factor b*

**RC:** Remisión Completa

**RETI:** Registro Nacional de Tumores Infantiles

**RUNX1:** *Runt-related transcription factor 1 (21q22.3)*

**SEC:** *super elongation complex*

**SG:** Supervivencia Global

**SHOP/SEHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas

**SIADH:** síndrome de secreción inadecuada de ADH

**SLE:** Supervivencia Libre de Evento

**SIOPE:** Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica-Europa

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SPSS:** *Statistical Package for the Social Sciences*

**TAL1:** *T-cell acute lymphocytic leukemia 1 (1p32)*

**TCF3:** *Transcription Factor 3 (19p13.3)*

**TLX1:** *T-cell leukemia homeobox 1 (10q24.32)*

**TLX3:** *T-cell leukemia homeobox 3 (5q35.1)*

**TPH:** Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

**VEB:** Virus de Epstein-Barr

**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana

**VRS:** Virus Respiratorio Sincitial



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1-</b> Resultados de supervivencia de pacientes con LLA en diferentes estudios.....	26
<b>Tabla 2-</b> RETI-SEHOP. LLA. Seguimiento y supervivencia a 3 y 5 años del diagnóstico, por cohortes de incidencia. 0-14 años, 1980-2013.....	27
<b>Tabla 3-</b> Clasificación FAB de la leucemia aguda linfoblástica.....	36
<b>Tabla 4-</b> Translocaciones cromosómicas más frecuentes en la LLA.....	39
<b>Tabla 5-</b> Revisión de 2016 de la clasificación de las leucemias agudas de la OMS.....	39
<b>Tabla 6-</b> Presentaciones clínicas de la leucemia aguda en los niños.....	42
<b>Tabla 7-</b> Características de alto riesgo en la leucemia linfoblástica aguda en pediatría.....	46
<b>Tabla 8-</b> Principales efectos secundarios de fármacos empleados en el tratamiento de la LLA en el niño.....	57
<b>Tabla 9-</b> Resultados de los protocolos de tratamiento de diferentes grupos clínicos para leucemia linfoblástica aguda en lactantes.....	68
<b>Tabla 10-</b> Principales características de los grupos de estudio colaborativos de LLA del lactante.....	80
<b>Tabla 11-</b> Resumen del consenso de tratamiento de la LLA del lactante según los principales grupos de estudio.....	87
<b>Tabla 12-</b> Características de la LLA de los lactantes tratados con ambos protocolos.....	113
<b>Tabla 13-</b> Respuesta al tratamiento con ambos protocolos.....	116
<b>Tabla 14-</b> Toxicidad e infecciones durante la quimioterapia en los pacientes tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02.....	119
<b>Tabla 15-</b> Análisis de los factores pronóstico en la supervivencia global a 5 años (Regresión de Cox) para el grupo tratado con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02.....	144
<b>Tabla 16-</b> Análisis de los factores pronóstico en la supervivencia libre de evento a 5 años (Regresión de Cox) para el grupo tratado con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02.....	145

<b>Tabla 17-</b> <i>Análisis bivariante de la influencia de las distintas variables en la recidiva del lactante con LLA (Test de Chi cuadrado)</i> .....	147
<b>Tabla 18-</b> <i>Resumen de los resultados de los últimos protocolos del tratamiento de la LLA en lactantes</i> .....	151

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Defunciones según la causa de muerte en el año 2017.....	22
<b>Figura 2-</b> Tasas de incidencia de leucemias linfoblásticas en la infancia según la edad en España 1983-2007.....	24
<b>Figura 3-</b> Supervivencia global de los niños con LLA registrados en los ensayos clínicos del Children's Cancer Group y Children's Oncology Group (1963-2009).....	25
<b>Figura 4-</b> Supervivencia a 5 años del diagnóstico, por cohortes de incidencia. 0-14 años, 1980-2011. RETI-SEHOP. LLA.....	28
<b>Figura 5-</b> Frecuencia estimada de genotipos específicos en la LLA pediátrica.....	30
<b>Figura 6-</b> Alteraciones genéticas en la patogénesis de la LLA pediátrica.....	32
<b>Figura 7-</b> Modelos/hipótesis del desarrollo de la LLA basados en la infección.....	34
<b>Figura 8-</b> Resumen de causas de la leucemia linfoblástica aguda en la infancia.....	35
<b>Figura 9-</b> Diferenciación linfocitaria basada en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie.....	37
<b>Figura 10-</b> Frecuencia estimada por edad de las distintas alteraciones cromosómicas en la LLA.....	58
<b>Figura 11-</b> SLE según el tipo de alteración genética en niños con LLA-B.....	47
<b>Figura 12-</b> SLE en los protocolos sucesivos LAL/SHOP.....	54
<b>Figura 13.</b> Nuevas dianas moleculares en el tratamiento de las recaídas de LLA pediátrica.....	61
<b>Figura 14-</b> Nuevos enfoques inmunológicos en el tratamiento de las recaídas de LLA pediátrica.....	62
<b>Figura 15-</b> Modelo del desarrollo de leucemia en el lactante con alteración MLL.....	70
<b>Figura 16-</b> A pathway to infant leukemia?.....	71
<b>Figura 17-</b> Acciones moleculares inducidas por la fusión MLL.....	73
<b>Figura 18-</b> Evolución de los diferentes grupos de estudios colaborativos de LLA del lactante a nivel mundial.....	79
<b>Figura 19-</b> Inducción de Interfant, utilizada por Interfant, COG y JPLSG.....	88

<b>Figura 20-</b> Esquema de diferentes estrategias terapéuticas para la leucemia linfoblástica aguda del lactante.....	91
<b>Figura 21-</b> Estructura, función y lugares frecuentes de mutaciones del FLT3.....	93
<b>Figura 22-</b> Diagrama de la metodología de estudio.....	106
<b>Figura 23-</b> Lactantes con LLA registrados en la base de datos en el período de 2002-2009 y 2010-2016.....	109
<b>Figura 24-</b> Lactantes con LLA registrados en la base de datos de SHOP-02 desde diciembre de 2002 hasta junio 2016.....	110
<b>Figura 25-</b> Lactantes con LLA tratados con los protocolos anteriores (SHOP-94/99) e inclusión en la base de datos de la SEHOP, por años.....	111
<b>Figura 26-</b> Evolución de los pacientes del grupo SHOP-02 tras la primera recaída.....	117
<b>Figura 27-</b> SG a 60 meses (5 años) para ambos grupos de tratamiento.....	120
<b>Figura 28-</b> SLE a 60 meses (5 años) para ambos grupos de tratamiento.....	121
<b>Figura 29-</b> SG a 120 meses (10 años) para ambos grupos de tratamiento.....	122
<b>Figura 30-</b> SLE a 120 meses (10 años) para ambos grupos de tratamiento.....	122
<b>Figura 31-</b> SG a 5 años por franjas de edad (<3/3-6/>6 meses) en el grupo SHOP-02.....	123
<b>Figura 32-</b> SLE a 5 años por franjas de edad (<3/3-6/>6 meses) en el grupo SHOP-02.....	124
<b>Figura 33.</b> SG a 5 años según la edad (<3 meses frente a ≥ 3 meses) en el grupo SHOP-02.....	124
<b>Figura 34-</b> SLE a 5 años según la edad (<3 meses frente a ≥ 3 meses) en el grupo SHOP-02.....	125
<b>Figura 35-</b> SG a 5 años según el sexo en el grupo SHOP-02.....	126
<b>Figura 36-</b> SLE a 5 años según el sexo en el grupo SHOP-02.....	126
<b>Figura 37-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según el número de leucocitos al diagnóstico.....	127

<b>Figura 38-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según el número de leucocitos al diagnóstico.....	127
<b>Figura 39-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según afectación o no del SNC al diagnóstico.....	128
<b>Figura 40-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según afectación o no del SNC al diagnóstico.....	129
<b>Figura 41-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según la presencia o no de infiltración cutánea al diagnóstico.....	130
<b>Figura 42-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según la presencia o no de infiltración cutánea al diagnóstico.....	130
<b>Figura 43-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según la presencia o no de hepatoesplenomegalia al diagnóstico.....	131
<b>Figura 44-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según la presencia o no de hepatoesplenomegalia al diagnóstico.....	131
<b>Figura 45-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02, según el inmunofenotipo de la LLA (CD10 positivo o negativo).....	132
<b>Figura 46-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02, según el inmunofenotipo de la LLA (CD10 positivo o negativo).....	133
<b>Figura 47-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02, en función de la presencia o no de reordenamiento del gen MLL.....	134
<b>Figura 48-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02, en función de la presencia o no de reordenamiento del gen MLL.....	134
<b>Figura 49-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02, en función de la presencia o no de marcadores mieloides al diagnóstico.....	135
<b>Figura 50-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02, en función de la presencia o no de marcadores mieloides al diagnóstico.....	135
<b>Figura 51-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según el estudio citogenético.....	136
<b>Figura 52-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según el estudio citogenético.....	137
<b>Figura 53-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según la respuesta al tratamiento de inducción (remisión completa sí/no).....	138
<b>Figura 54-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según la respuesta al tratamiento de inducción (remisión completa sí/no).....	138

<b>Figura 55-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según el recuento de blastos en sangre periférica el día +14 de la inducción.....	139
<b>Figura 56-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según el recuento de blastos en sangre periférica el día +14 de la inducción.....	140
<b>Figura 57-</b> SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según el tipo de TPH realizado (alogénico/autólogo).....	141
<b>Figura 58-</b> SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según el tipo de TPH realizado (alogénico/autólogo).....	141
<b>Figura 59-</b> SG a 5 años para el grupo SHOP-02 según la recidiva.....	142
<b>Figura 60-</b> SLE a 5 años para el grupo SHOP-02 según la recidiva.....	143
<b>Figura 61-</b> SG a 5 años del grupo SHOP-02 según grupos de riesgo.....	146
<b>Figura 62-</b> SLE a 5 años del grupo SHOP-02 según grupos de riesgo.....	146
<b>Figura 63-</b> SG a 5 años según la primera recaída de los pacientes del grupo SHOP-02 (antes o después de 12 meses).....	148

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE ALFABÉTICO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS</b> .....	<b>9</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>13</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>15</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>21</b>
1.1. <i>EL CÁNCER INFANTIL EN LA ACTUALIDAD</i> .....	21
1.2. <i>LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA</i> .....	23
1.2.1. INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA .....	23
1.2.2. FISIOPATOLOGÍA .....	29
1.2.3. CLASIFICACIÓN DE LA LLA.....	35
1.2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	40
1.2.5. DIAGNÓSTICO .....	42
1.2.6. FACTORES PRONÓSTICOS .....	45
1.2.7. TRATAMIENTO .....	49
1.2.8. LA RECAÍDA EN LA LLA.....	57
1.2.9. NUEVOS TRATAMIENTOS.....	63
1.3. <i>LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL LACTANTE</i> .....	67
1.3.1 INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA .....	67
1.3.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO .....	69
1.3.3. PECULIARIDADES DE LA LLA DEL LACTANTE.....	72
1.3.4. FACTORES PRONÓSTICOS .....	76
1.3.5. TRATAMIENTO .....	78
1.3.6. NUEVAS TERAPIAS.....	90
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>97</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>99</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>101</b>
4.1. <i>PACIENTES</i> .....	102
4.2. <i>MÉTODO Y VARIABLES ANALIZADAS</i> .....	102
4.3. <i>TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i> .....	107
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>109</b>
5.1. <i>CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA</i> .....	109

5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE. COMPARACIÓN DE GRUPOS SEGÚN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.....	111
5.3. ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD E INFECCIONES.....	118
5.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS.....	119
5.5. ANÁLISIS DE LA RECIDIVA.....	147
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>149</b>
6.1. SOBRE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE EVENTO.....	150
6.2. SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA LLA AL DIAGNÓSTICO.....	152
6.3. SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	157
6.4. SOBRE LOS FACTORES PRONÓSTICOS.....	159
6.5. SOBRE LA TOXICIDAD E INFECCIONES SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO.....	160
6.6. SOBRE EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.....	162
6.7. COMENTARIOS FINALES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	164
<b>7. CONCLUSIONES FINALES.....</b>	<b>169</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>171</b>
<b>9. ANEXO.....</b>	<b>197</b>
9.1. ANEXO I: LISTADO DE HOSPITALES CON LACTANTES LLA INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	197
9.2. ANEXO II: HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS PROTOCOLO LAL-LACTANTES/SHOP-02.....	198
9.3. ANEXO III. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN Y CONSOLIDACIÓN EMPLEADA EN LOS DISTINTOS PROTOCOLOS PARA LLA DEL LACTANTE.....	209
9.4. ANEXO IV. DIAGRAMAS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRATADOS CON AMBOS PROTOCOLOS (SHOP-02 Y SHOP-94/99).....	211

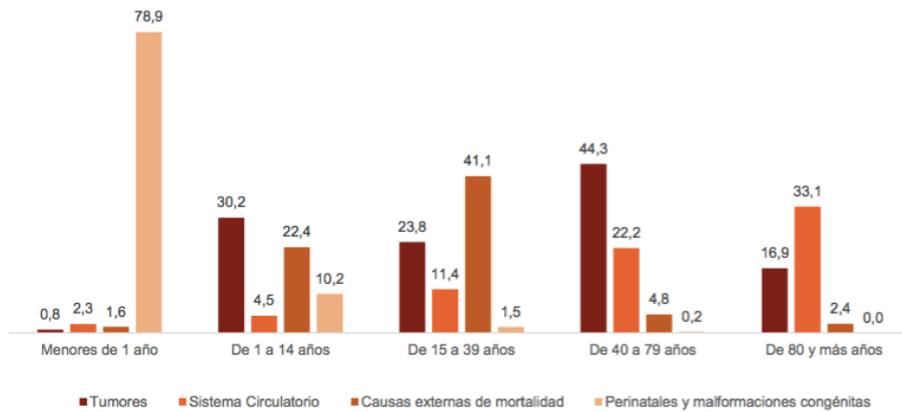
## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. EL CÁNCER INFANTIL EN LA ACTUALIDAD

El cáncer infantil continúa siendo, tanto en Europa como a nivel mundial, la primera causa de muerte por enfermedad a partir del primer año de vida, durante la infancia y la adolescencia, a pesar de los enormes avances terapéuticos y la disminución progresiva de las tasas de mortalidad en los últimos años <sup>1,2</sup>. Además, tiene un impacto considerable sobre las familias afectadas y es una preocupación prioritaria para la salud pública, la atención médica y la sociedad <sup>3</sup>. La falta de recursos en algunos países y el desconocimiento de la carga de la enfermedad por ausencia de registros poblacionales, hace necesaria la promoción de iniciativas globales dirigidas a la atención y control del cáncer pediátrico especialmente en los países menos desarrollados <sup>4</sup>.

Peris-Bonet et al. describen que el patrón de incidencia de cáncer en la infancia en España es muy similar al del resto de Europa y América del Norte <sup>3</sup>. Según el último boletín del Instituto Nacional de Estadística de nuestro país (INE, diciembre 2018) en 2017 el cáncer ocasionó el 30,2% de las muertes en niños entre 1 y 14 años de edad, siendo esta la principal causa de muerte (seguido de las causas externas, enfermedades perinatales y congénitas y sistema circulatorio) (Figura 1). Sin embargo, en los menores de 1 año las afecciones perinatales y malformaciones congénitas fueron la causa de la mayoría de las muertes en este grupo de edad (78,9% ). Durante la adolescencia (15-20 años) las causas externas son la principal causa de muerte, seguidas de los tumores <sup>5</sup>.

**Figura 1. Defunciones según la causa de muerte del año 2017 (porcentaje sobre el total de fallecidos)**



De: Instituto Nacional de Estadística (INE). Informe del 19 de diciembre 2018 <sup>5</sup>.

De entre todos los tipos de cáncer, la leucemia aguda es el más frecuente en la población pediátrica y, en concreto, la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Los avances del tratamiento en las últimas décadas han aumentado la tasa de supervivencia de menos del 10% en la década de 1960 al cerca de 90% en la actualidad. La integración de la genómica de la leucemia en los tratamientos actuales forma parte de una medicina de precisión que promete mejorar, aún más, la supervivencia y la calidad de vida de estos niños. En el caso de la LLA en los niños menores de 12 meses, como veremos en los siguientes capítulos, la supervivencia es mucho menor y la biología molecular (muy característica en estos pacientes) será la clave para definir nuevas estrategias terapéuticas <sup>6,7</sup>.

Además de contar con los datos del INE, en España, y desde 1980, disponemos del Registro Español de Tumores Infantil (RETI-SEHOP), donde se registran la mayoría de casos de cáncer infantil. El RETI-SEHOP es un proyecto desarrollado entre la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), la Universidad de Valencia y el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Se trata de una base de datos que recoge casos de tumores infantiles de pacientes diagnosticados en todas las unidades hospitalarias de Oncología Pediátrica de nuestro país y que abarca cerca del 90% de los casos en el

grupo de 0 a 14 años de edad. En el grupo de adolescentes de 15-19 años esta recogida de datos es más complicada, pues según comunidades autónomas se tratan en centros de adultos o pediátricos, lo que dificulta la unificación de los datos. Cabe resaltar en este momento la importancia de un sistema de recogida de datos continuo y eficiente, como es este registro nacional, para monitorizar de forma correcta la incidencia y supervivencia de las leucemias en niños y adolescentes. Esto debe formar parte de la práctica asistencial en las unidades de Oncohematología Pediátrica, pues permite un posterior análisis de los datos, discusión de los resultados y planteamiento de nuevas terapias. El disponer de registros de cáncer de la población infantil (que nos proporcionen datos de incidencia, tendencias, etc.) va a ser, por tanto, un elemento fundamental para el control del cáncer <sup>8,9</sup>.

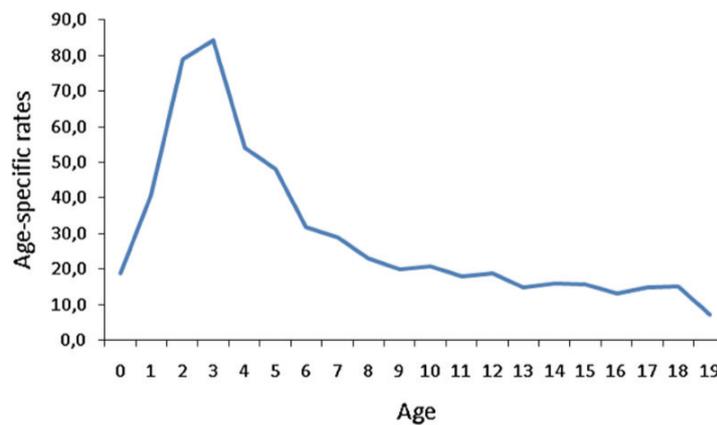
## 1.2. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

### 1.2.1. INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA

Las leucemias son las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica (0-14 años), seguidas de los tumores del sistema nervioso central y los linfomas, representando aproximadamente un tercio del total de casos de cáncer en este grupo. En el grupo de adolescentes (15-19 años) constituye aproximadamente un 10% de todos los cánceres <sup>9</sup>. La LLA es el cáncer más frecuente en niños y constituye el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. Sin embargo, en los lactantes (menores de 1 año) su frecuencia es mucho menor, tratándose de una enfermedad rara <sup>6,10</sup>. La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es la segunda leucemia más frecuente en niños y, aunque sólo supone el 15-25%, es responsable de un 20-30% de las muertes por leucemia en la edad pediátrica. A pesar de que la mortalidad es mayor que en la LLA, notables mejoras en el tratamiento en las últimas décadas han supuesto aumentos en la supervivencia, siendo ahora cercana al 70% <sup>11,12</sup>.

La incidencia máxima de LLA durante la edad pediátrica se encuentra entre los 2 y 5 años de edad, predominando ligeramente en varones. Esta distribución por edad la han descrito también Marcos-Gragera et al. para la población infantil en España y podemos verla en la Figura 2. Existen también diferencias según la distribución geográfica y raza, siendo mayor la incidencia en la raza blanca y más frecuentes las LLA de estirpe B en países industrializados frente a las LLA de estirpe T en los menos desarrollados <sup>6,9</sup>.

**Figura 2. Tasas de incidencia de leucemias linfoblásticas en la infancia según la edad en España 1983-2007**



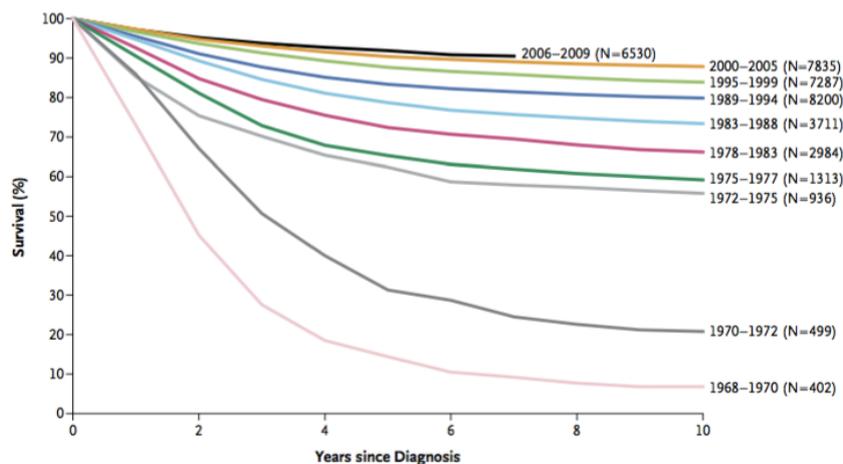
De: Marcos-Gragera R, Galceran J, Martos C, de Munain AL, Vicente-Raneda M, Navarro C, et al. Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(3):301-16 <sup>9</sup>.

Estos autores analizaron las tendencias de incidencia y supervivencia para los niños y adolescentes españoles con leucemia desde 1983 a 2007. Durante este período de 25 años la incidencia se mantuvo bastante estable, salvo ligeros repuntes para el grupo de 0-4 años sobre todo en los primeros años del estudio. Tampoco parece haber existido un incremento en la incidencia en los últimos años. Estos datos reportados son muy similares a los descritos en otros países europeos y en EEUU <sup>9</sup>. Según el último informe estadístico del Registro Nacional de Tumores Infantiles en España, emitido en diciembre de 2018 (RETI-SEHOP, 1980-2017), la incidencia de leucemia en niños (0-14 años) ha sido de un 27,3% sobre el total de

tumores y, dentro de ella, la LLA ha supuesto el 79,1%. Si analizamos el número de casos, se diagnosticaron un total de 4.813 LLA en el grupo de 0 a 14 años durante el período de 1990 a 2017. De todos ellos la mayoría fueron en el grupo de 1-4 años (2.302 casos), seguido del grupo 5-9 años (1.449 casos), 10-14 años (878 casos) y finalmente los lactantes (<12 meses) en los que sólo hubo 184 casos <sup>13</sup>.

La supervivencia de la LLA en niños (1-14 años) ha experimentado un incremento notable en las últimas décadas con las mejoras en los regímenes de quimioterapia con agentes múltiples y mediante estratificación de la intensidad del tratamiento según las características clínicas del paciente, las características biológicas de las células leucémicas y la respuesta temprana al tratamiento, las cuales predicen el riesgo de recaída. Todos estos avances han incrementado la tasa de supervivencia a los 5 años desde menos del 10% en la década de los 60 hasta aproximadamente del 80% en la actualidad. Aunque estos resultados son excelentes y en algunos grupos de estudio describen incluso una supervivencia del 90% (Figura 3), continúa existiendo un pequeño grupo en el que la terapéutica fracasa, siendo necesario emplear nuevas estrategias para un tratamiento individualizado y evitar las recaídas <sup>7,14-15</sup>.

**Figura 3: Supervivencia global de los niños con LLA registrados en los ensayos clínicos del Children's Cancer Group y Children's Oncology Group, 1963-2009**



De: Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373(16):1541-52 <sup>7</sup>.

Estos avances en el tratamiento de la LLA en niños resaltan la importancia de los ensayos clínicos a través de grupos cooperativos multicéntricos, como los mostrados en la Tabla 1<sup>16,17</sup>.

**Tabla 1: Resultados de supervivencia de pacientes con LLA en diferentes estudios**

	Years of study	Patients (n)	Age (years)	Patients with T-cell ALL (%)*	5-year cumulative rate of any relapse	5-year event-free survival	5-year survival	Study
AIEOP-BFM 2000	2000-06	4839	1-17	13.2%	13.2%	81.4% (0.6)	91.9% (0.4)	Möricke et al (2016) <sup>7</sup>
CoALL-07-03	2003-10	743	1-18	12.9%	NA	83% (0.3)	NA	Escherich et al (2013) <sup>8</sup>
COG	2000-05	7153	0-22	7%	7.2%	NA	90.4% (0.5)	Hunger et al (2012) <sup>9</sup>
DCOG-10	2004-12	778	1-18	14.2%	8.3% (1.0)	87.0% (1.2)	91.9% (1.0)	Pieters et al (2016) <sup>3</sup>
DFCI 05-001	2005-10	551	1-18	13%	8.96%	85%	91%	Place et al (2015) <sup>10</sup>
EORTC-CLG 58951	1998-2008	1947	1-18	15.2%	14.7%	82.6% (0.9)	89.7% (0.7)	Domenech et al (2014) <sup>11</sup>
IC-BFM 2002	2002-07	5060	1-18	13.3%	19%	74% (1)	82% (1)	Stary et al (2014) <sup>12</sup>
JCCLSG ALL 2000	2000-04	305	1-15	9.8%	17%	79.7% (2.4)	89.2% (1.8)	Yamaji et al (2010) <sup>1</sup>
Ma-Spore ALL 2003	2002-11	556	0-18	8.8%	NA	80.6% (3.5)	89.2% (2.7)	Yeoh et al (2012) <sup>13</sup>
MRC UKALL 2003	2003-11	3126	1-25	12%	8.8%	87.3% (1.4)	91.6% (1.2)	Vora et al (2014) <sup>14</sup>
NOPHO-2008	2008-14	1022	1-9	9.1%	10%	89% (1)	94% (1)	Toft et al (2017) <sup>15</sup>
NOPHO-2008	2008-14	266	10-17	25.2%	3% (1)	80% (3)	87% (2)	Toft et al (2017) <sup>15</sup>
SJCRH XV	2000-07	498	1-18	15%	9.3%	87.3% (2.9)	93.5% (1.9)	Pui et al (2015) <sup>16</sup>
TPOG	1999-2010	152	0-18	7.2%	NA	84.2% (3.0)	90.2% (2.4)	Liu et al (2014) <sup>14</sup>

De: Pui CH, Yang JJ, Bhakta N, Rodriguez-Galindo C. Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Child & Adolescent Health*.2018;2(6): 440-54<sup>16</sup>.

En España, como en el resto de países, la mejora en la supervivencia de los niños con LLA ha sido evidente, pasando de un 74% de supervivencia a los 5 años durante el periodo 1991-1995 a un 83% durante 2001-2005<sup>9</sup>. Últimos datos del RETI-SEHOP nos hablan de una supervivencia del 83% a 5 años para la cohorte de incidencia de 2009-2011<sup>13</sup>. Para la última cohorte estudiada (2012-2013) sólo tenemos datos de supervivencia a 3 años que es del 88%, muy similar a los años previos (Tabla 2 y Figura 4)<sup>13,18</sup>.

Si miramos supervivencia por grupo de edad, esta mejoría no es tal en el grupo de menores de 1 año y en los adolescentes. El claro peor pronóstico observado en los niños que desarrollan LLA antes del año de vida en España concuerda con lo registrado en otros países. En cuanto a los adolescentes (15-19

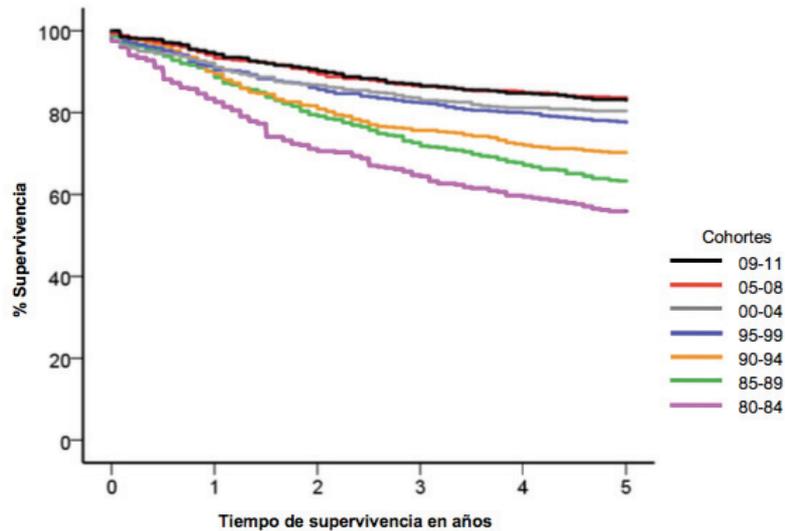
años), el pronóstico también es peor. En primer lugar, hay menos estudios de tratamientos que incluyan este grupo de edad y que podrían mejorar su supervivencia. Además, se añade la falta de consenso a la hora de referir estos pacientes a centros pediátricos o de adultos, recomendándose en la mayoría de los casos derivar a Pediatría. Estudios recientes muestran mejores resultados cuando estos adolescentes son incluidos en ensayos pediátricos, en lugar de adultos <sup>9,15,19</sup>. Este grupo de edad, en comparación con los menores de 14 años, presenta diferente biología del cáncer, con mayor frecuencia del inmunofenotipo T y alteraciones como la translocación t(9;22) BCR-ABL, que contribuyen al peor pronóstico <sup>20-21</sup>.

**Tabla 2: RETI-SEHOP. LLA. Seguimiento y supervivencia a 3 y 5 años del diagnóstico, por cohortes de incidencia. 0-14 años, 1980-2013**

Cohortes de incidencia	n	% seguimiento		% supervivencia	
		>=3 años	>=5 años	3 años	5 años
80-84	352	97,2	97,2	65(60-70)	56(51-61)
85-89	501	98,4	98,2	72(68-76)	63(59-68)
90-94	636	99,4	98,9	76(72-79)	70(67-74)
95-99	619	98,5	98,1	83(80-85)	78(74-81)
00-04	666	98,2	97,1	83(80-86)	80(77-83)
05-08	739	98,1	96,6	87(84-89)	84(81-86)
09-11	669	96,7	94,6	87(84-89)	83(80-86)
12-13	465	95,5		88(85-91)	
<b>Total 80-11</b>	<b>4.182</b>		<b>97,2</b>		
<b>TOTAL 80-13</b>	<b>4.647</b>	<b>97,8</b>			

De: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Informe 2018 <sup>13</sup>.

**Figura 4: RETI-SEHOP. LLA. Supervivencia a 5 años del diagnóstico, por cohortes de incidencia. 0-14 años, 1980-2011. N casos = 4.182**



De: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Informe 2018 <sup>13</sup>.

Tal y como mencionaban Marcos-Gragera et al., aunque la incidencia de LLA en España ha sido similar a la observada en otros países, la supervivencia registrada hasta el 2007 era ligeramente inferior a la de otras regiones de Europa. Ello indicaba la necesidad de mejora en futuros tratamientos. Desde entonces y hasta fecha de hoy España ha experimentado una mejora en la supervivencia, gracias a pequeños cambios como el avance en el tratamiento multidisciplinar de estos pacientes y derivación a centros especializados y una mayor inclusión en protocolos y/o ensayos. A pesar de ese aumento notable en la supervivencia en las últimas décadas, todavía España se encuentra por debajo de otros países de Europa y EEUU. Una mayor centralización de laboratorios para la recepción de muestras y la revisión también centralizada de inmunofenotipo, citogenética y biología molecular, podrían ser nuevas medidas a abordar en los próximos años <sup>9,15,17</sup>.

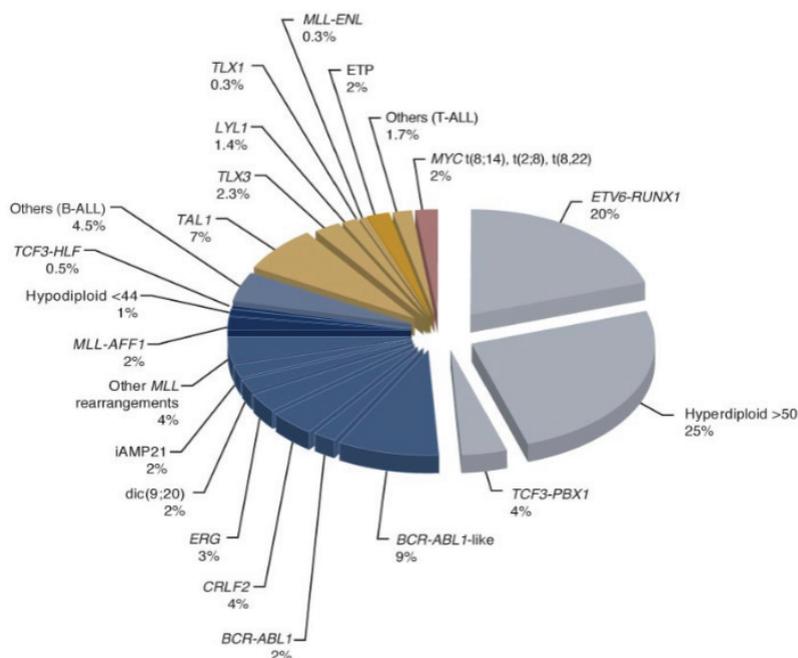
En este interés por continuar incrementando la supervivencia y la calidad de vida de los supervivientes (tanto en niños como en adolescentes) está implicada la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica-Europa (SIOPE) que propone metas para las próximas décadas como la mejora en la formación del personal sanitario o en el seguimiento a largo plazo de los pacientes, garantizar el acceso de todos los pacientes al mejor tratamiento disponible, entrenamiento de grupos multidisciplinarios o una mayor relación entre padres, pacientes y asociaciones de supervivientes <sup>1</sup>.

### 1.2.2. FISIOPATOLOGÍA

La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfocítica inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. Estos precursores linfocíticos tienen una tasa de proliferación y reordenamiento genéticos elevada, lo que favorece la aparición de mutaciones espontáneas y otras alteraciones citogenéticas, que a su vez facilitan la transformación maligna <sup>6</sup>.

Como en el resto de neoplasias, existen múltiples factores que podrían estar implicados en esta secuencia de acontecimientos, pero los eventos causales siguen siendo desconocidos. Aunque se sabe desde hace décadas que la mayoría de los casos de LLA pediátrica asocian alteraciones cromosómicas, estos factores genéticos cada vez van adquiriendo mayor importancia en la fisiopatología de la LLA y también serán un punto clave para la estratificación del riesgo antes de iniciar un tratamiento. En estas alteraciones se incluyen hiperdiploidía, hipodiploidía, translocaciones como t(12;21)(p13;q22) que da lugar al gen de fusión ETV6-RUNX1, t(1;19)(q23;p13) al gen TCF3-PBX1, t(9;22)(34;q11) o BCR-ABL1, y reordenamientos como el del gen MLL o el MYC. También desregulaciones del TAL1, TLX1, TLX3 y LYL1 (Figura 5) <sup>22</sup>.

**Figura 5: Frecuencia estimada de genotipos específicos en la LLA pediátrica**



De: Pui C-H, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012;120(6):1165-1174 <sup>14</sup>.

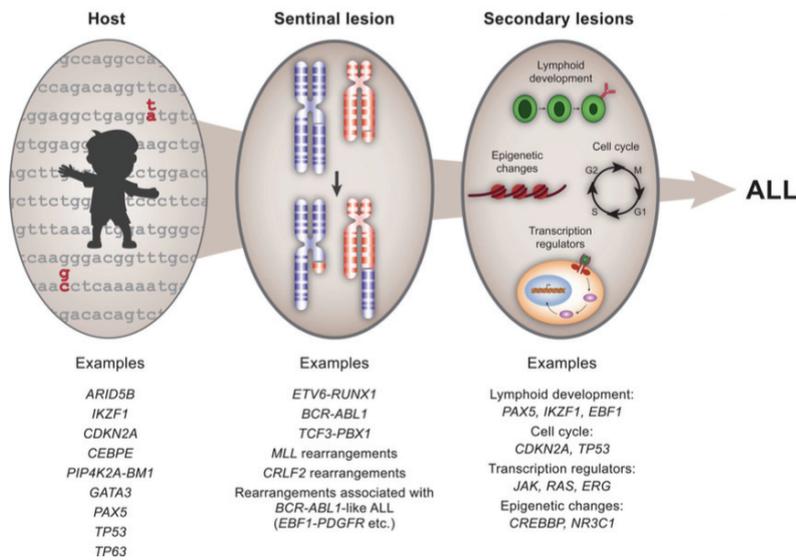
Algunas cromosomopatías como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi o el síndrome de Klinefelter tienen un riesgo aumentado de leucemia y también se ha visto que la frecuencia de leucemias agudas es mayor en los familiares de pacientes que han presentado estas neoplasias <sup>6</sup>.

El síndrome de Down es el trastorno congénito más comúnmente asociado con un mayor riesgo de leucemia, siendo el riesgo relativo global de leucemia en estos pacientes más de 15 veces mayor que en la población general (al contrario que con los tumores sólidos). Se ha estimado que el 1% de los niños con síndrome de Down desarrollan leucemia antes de los 5 años de edad. En la infancia es más frecuente la LLA que la LMA, pero en los niños con síndrome de Down ocurre al revés y, en concreto, presentan con mayor frecuencia un subtipo raro de la LMA que es la leucemia aguda megacarioblástica (LAM). Según los resultados obtenidos

en los diferentes protocolos internacionales de tratamiento para la LLA, los pacientes con síndrome de Down presentan menor supervivencia que aquellos sin el síndrome. Ello parece que se debe a una mayor tasa de recaídas y un aumento de la mortalidad por toxicidad de la quimioterapia, en particular por metotrexato. La causa de ello no está clara, bien por las características específicas de los blastos de la leucemia del síndrome de Down o bien en relación por un efecto de dosificación génica para los genes localizados en el cromosoma 21, que se sobre expresan por esta copia adicional <sup>23-26</sup>.

El comienzo precoz de la LLA, con el pico de incidencia en los primeros años de vida, apoya con fuerza la base genética de esta enfermedad. Recientemente se han descrito también, además de las translocaciones ya mencionadas, determinados polimorfismos genéticos que podrían estar asociados con un mayor riesgo en el desarrollo de LLA (por ejemplo en los genes ARID5B, CDKN2A/B, IKZF1, CEBPE, etc.) <sup>27-33</sup>. En la patogénesis de la LLA, el niño puede heredar alguna de estas variantes; tras ello ocurriría un evento centinela como una translocación cromosómica, que se seguiría de múltiples eventos secundarios que contribuirán a la transformación leucémica (Figura 6) <sup>34</sup>. El avance en el conocimiento de todas estas alteraciones genéticas será una herramienta clave para el desarrollo de nuevas terapias antitumorales <sup>22,35</sup>.

**Figura 6. Alteraciones genéticas en la patogénesis de la LLA pediátrica**



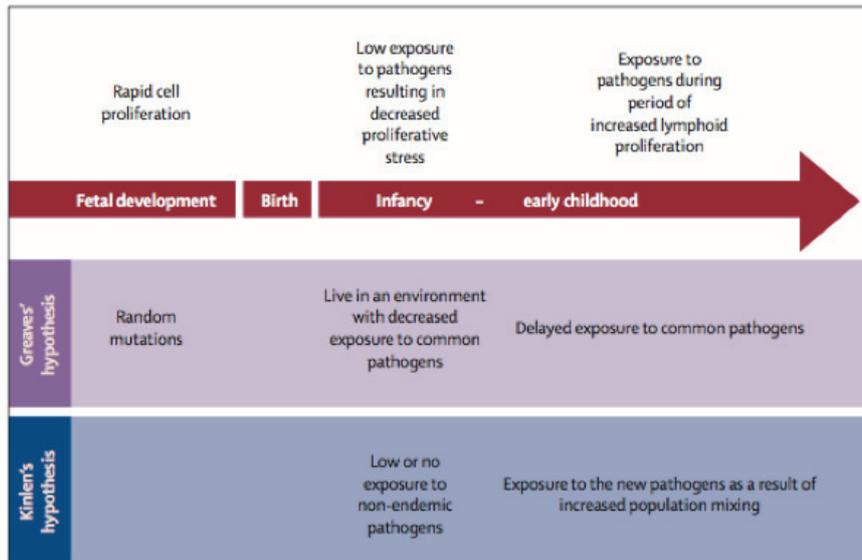
De: Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. *Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):47-60 <sup>34</sup>.

También los factores medioambientales parecen tener un papel en el desarrollo de leucemia. Se han identificado diversos factores de exposición en múltiples estudios epidemiológicos y de casos-control, pero en muy pocos se ha encontrado una asociación plausible <sup>22</sup>. En los supervivientes japoneses de las explosiones de las bombas atómicas se vio que tenían un aumento en la tasa de leucemia, lo que sugería que la exposición a radiaciones ionizantes contribuía a un mayor riesgo de leucemia <sup>36</sup>. No está clara, sin embargo, la implicación que puede tener la exposición a las dosis de radiación empleadas en los procedimientos radiográficos prenatales o postnatales convencionales y la radiación de campos electromagnéticos <sup>37-39</sup>. Las exposiciones al humo del tabaco, disolventes orgánicos y algunos pesticidas (mediante la inhibición de la topoisomerasa II o generación de radicales libres), entre otros agentes químicos, se han asociado con un mayor riesgo relativo de desarrollar leucemia <sup>40-43</sup>. Aunque la determinación de la relación causal exacta de muchos de estos posibles factores aún está por estudiar, muchos trabajos sugieren evitar dichas exposiciones durante la etapa prenatal y

primeros meses de vida <sup>44-45</sup>. Algunos estudios recientes proporcionan cierta evidencia de que el consumo materno de frutas y verduras durante el embarazo puede disminuir el riesgo de leucemia en el niño o que cantidades elevadas de café durante el embarazo podrían aumentarlo <sup>46-47</sup>.

Además de los factores relacionados con el medio ambiente y las radiaciones, las infecciones continúan siendo el factor al que más importancia se le ha dado en la patogénesis de algunas leucemias <sup>22, 48-49</sup>. Entre ellas, algunas infecciones virales, como el virus de Epstein-Barr (VEB). La exposición a infecciones en determinados momentos del desarrollo (tan importante en la edad pediátrica) junto con la respuesta del sistema inmune a dichas infecciones, podría tener un papel en la etiología de la leucemia. Tradicionalmente se han propuesto dos hipótesis, una que hace referencia a la “mezcla de poblaciones” y la otra a la “infección tardía” (Figura 7). La de Greaves (1988) postula que la exposición tardía a infecciones comunes podría favorecer el desarrollo de leucemia <sup>50</sup>; Kinlen (1997) propuso como causa de la leucemia una reacción anormal a infecciones comunes a los que no se había tenido inmunidad previamente, debido a la mezcla de poblaciones (por migración, por ejemplo) <sup>51</sup>. La paradoja en la teoría de Greaves es que tanto la infección como la “ausencia de infección” pueden ser causa de leucemia, pues la no exposición a infecciones en edades tempranas hace que el sistema inmune no pueda responder con normalidad posteriormente <sup>52</sup>. De ello se deriva la recomendación de algunos autores de no “aislar” a los niños del contacto con el resto de la población, acudir a guarderías, minimizar el miedo de los padres a infecciones menores, etc. <sup>48,53</sup>.

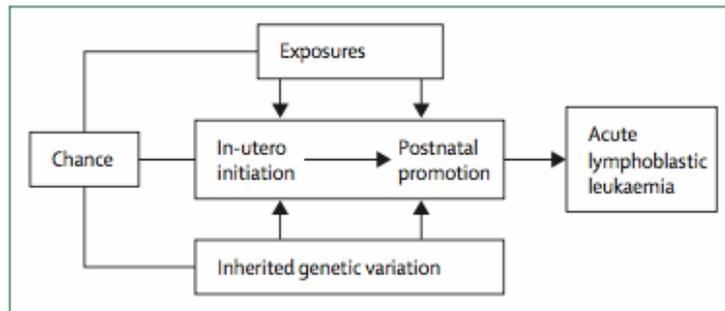
**Figura 7: Modelos/hipótesis del desarrollo de la LLA, basados en la infección**



De: Pui, Ching-Hon, Leslie L. Robison, Look AT. *Acute Lymphoblastic Leukaemia. Lancet.* 2008;371:1030-43 <sup>54</sup>.

Existen múltiples estudios que analizan posibles agentes infecciosos, sin embargo, no se ha demostrado que ningún agente infeccioso tenga un papel definitivo en el desarrollo de la leucemia y determinar si la infección es anterior o posterior al inicio de la misma es aún una incógnita <sup>55</sup>. La etiología de esta enfermedad, como estamos viendo, es multifactorial y, tal como describen Inaba et al., será la interacción entre la exposición ambiental (tanto pre como postnatal) y la susceptibilidad genética, lo que contribuirá al desarrollo de una posible leucemia (Figura 8) <sup>22</sup>.

**Figura 8: Resumen de causas de la leucemia linfoblástica aguda en la infancia**



De: Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The lancet*, 2013;381(9881):1943-55<sup>22</sup>.

Cada vez son más numerosos los estudios que sugieren la importante contribución de los factores medioambientales al desarrollo del cáncer pediátrico, y, en especial, de la leucemia. Si bien hay que recalcar que es difícil establecer el tiempo de exposición ambiental a cada uno de estos posibles agentes cancerígenos, ya que puede variar según si se trata de exposición de los padres, prenatal o exposición durante la infancia. Por tanto, aún son necesarios más estudios para poder establecer relaciones causa-efecto en el origen de la leucemia en la edad pediátrica. La identificación de estos factores de riesgo modificables y su integración en la práctica clínica diaria será un objetivo fundamental para reforzar la prevención primaria<sup>48,56</sup>.

### 1.2.3. CLASIFICACIÓN DE LA LLA

Aunque la clasificación de la LLA más empleada en la actualidad es la que hace referencia a los diferentes estadios evolutivos madurativos de los blastos, existen diferentes maneras de clasificar a la leucemia linfoblástica aguda.

### **A. Morfológica**

La clasificación del grupo *French-American-British*, más conocida como clasificación de la FAB, es la única aceptada universalmente a nivel morfológico, pero cada vez este tipo de clasificación está más en desuso <sup>57</sup>.

**Tabla 3: Clasificación FAB de la leucemia aguda linfoblástica**

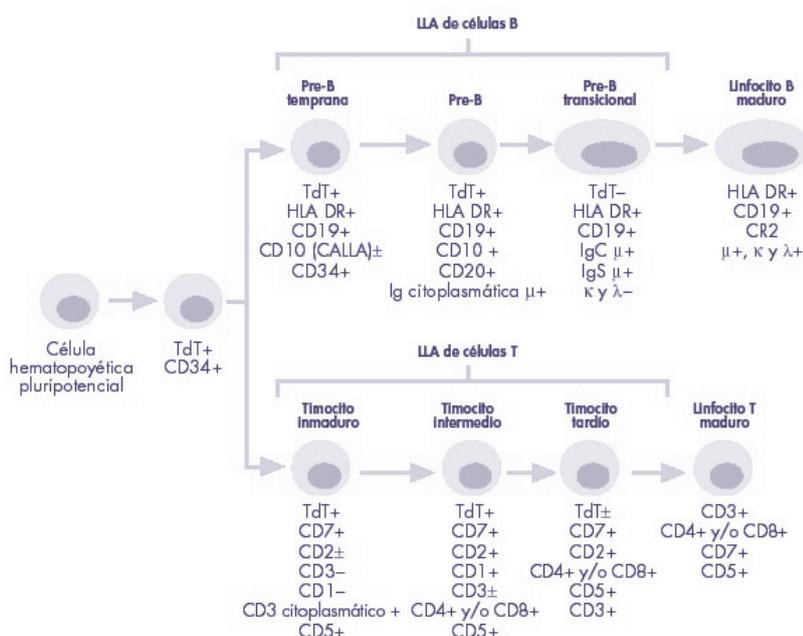
<b>RASGOS CITOLÓGICOS</b>	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Tamaño celular</b>	Predominio de células pequeñas	Predominio de células grandes Tamaño heterogéneo	Células grandes Tamaño heterogéneo
<b>Cromatina</b>	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea y en punteado fino
<b>Forma del núcleo</b>	Regular, ocasionalmente hendido o indentado	Irregular Generalmente hendido o indentado	Regular Oval o redondo
<b>Nucléolos</b>	No visibles o pequeños y atenuados	≥ 1; a menudo prominentes	≥ 1, prominentes
<b>Cantidad de citoplasma</b>	Escasa	Variable, moderadamente abundante	Moderadamente abundante
<b>Basofilia citoplasmática</b>	Ligera	Variable	Muy intensa
<b>Vacuolización</b>	Variable (habitualmente ausente)	Variable (habitualmente ausente)	Prominente

Modificado de: Lassaletta A, Ceppi F. *Leucemia Linfoblástica aguda*. En: *Hematología y Oncología Pediátricas*, 3ª edición. Ergon, Madrid 2015. p445 <sup>6</sup>.

### **B. Inmunobiológica**

Esta clasificación se utiliza actualmente más que la anterior, y se basa en los diferentes estadios madurativos de los linfoblastos (Figura 9), según el grupo EGIL (*European Group of Immunological classification of Leukemias*) <sup>58</sup>. Esto ha sido posible debido a los múltiples avances en las técnicas de laboratorio, en este caso, la citometría de flujo y la reacción en cadena de la polimerasa.

**Figura 9: Diferenciación linfocitaria basada en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie**



Modificado de: Lassaletta A, Ceppi F. *Leucemia Linfoblástica aguda*. En: *Hematología y Oncología Pediátricas*, 3ª edición. Ergon, Madrid 2015. p445 6.

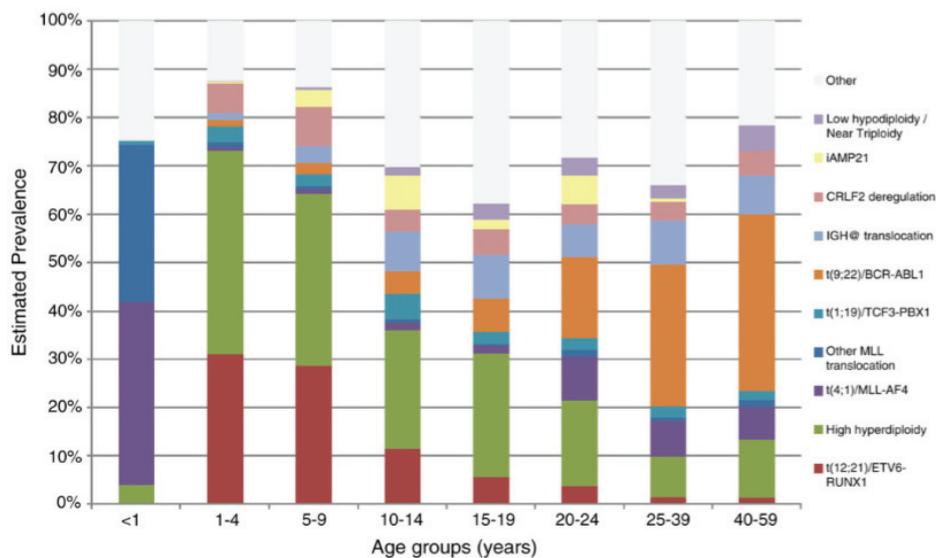
### C. Citogenética

Gracias a los progresivos avances en el campo de la biología molecular podemos identificar prácticamente la totalidad de las anomalías citogenéticas presentes en las células leucémicas. La hiperdiploidía, definida como un aumento en el número de cromosomas (mayor de 50), se considera un factor de buen pronóstico debido a que estas células hiperdiploides son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos del metotrexato, siendo más sensibles a este fármaco y a consecuencia de ello, mayor predisposición a apoptosis. Las translocaciones son las anomalías estructurales más frecuentes y de ellas la t(12;21) (que da lugar al gen de fusión ETV6-RUNX1/TEL-AML1), que aparece en un 20-25% de los casos de LLA en niños, se asocia con un resultado favorable. Por

el contrario, la hipodiploidía (<44 cromosomas) y la t(9;22)/BCR-ABL, que son menos frecuentes, se asocian con alto riesgo y peores resultados tras tratamiento. El reordenamiento del gen MLL (*Mixed Lineage Leukemia*) es la alteración más frecuente en el caso de los niños menores de 1 año (hasta el 80%). Sin embargo en los mayores la t(4;11) con la fusión MLL-AF4 sólo se da en 1-2%, siendo el pronóstico desfavorable (Tabla 4) <sup>59</sup>.

Por tanto, muchas de estas alteraciones genéticas están ligadas a la edad del paciente (Figura 10), a características como la cifra de leucocitos al diagnóstico o el inmunofenotipo (Tabla 4). Pero sobre todo van a tener, como comentaremos más adelante, una implicación pronóstica y nos van a servir de orientación para la estratificación del riesgo y la decisión del tipo de tratamiento <sup>6,35,59</sup>.

**Figura 10: Frecuencia estimada por edad de las distintas alteraciones cromosómicas en la LLA**



De: Moorman AV. The Clinical Relevance of Chromosomal and Genomic Abnormalities in B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Blood Reviews*. 2012;26(3):123-35 <sup>59</sup>.

**Tabla 4: Translocaciones cromosómicas más frecuentes en la LLA**

Translocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
<b>t(1;19)(q23;p13)</b>	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B. Hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo. Recaída aislada SNC
<b>t(9;22)(q34;p11)</b>	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Hiperleucocitosis
<b>t(4;11)(q21;p23)</b>	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
<b>t(12;21)(p13;q22)</b>	25% de las LLA pre-B	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico. Marcada sensibilidad a la asparraginas

Modificado de: Madero L, Lassaletta Á, Sevilla J. *Leucemia Linfoblástica aguda*. En: *Hematología y Oncología Pediátricas*, 3ª edición. Ergon, Madrid 2015. p445 6.

Finalmente, está la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud), que integra aspectos clínicos, morfológicos, genéticos e inmunofenotípicos y engloba diferentes subtipos de LLA. Sobre la clasificación original de 2008 se hizo una revisión en 2016 con pequeñas modificaciones (Tabla 5) <sup>60-61</sup>.

**Tabla 5: Revisión de 2016 de la clasificación de las LLA de la OMS**

<b>Leucemia/linfoma linfoblástico B</b>
- Leucemia/linfoma linfoblástico B no especificado de otra manera
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento KMT2A
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3); TCF3-PBX1
<i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1-like</i>
<i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21</i>
<b>Leucemia/linfoma linfoblástico T</b>
<i>Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana</i>
<i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK</i>

Modificado de: Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Beau MML, et al. *The 2016 Revision to the World Health Organization (WHO) Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia*. *Blood*. 2016;127:2391-2405 <sup>61</sup>.

#### 1.2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como consecuencia de la proliferación anormal de las células hematopoyéticas y la infiltración de estas células leucémicas en la médula ósea y otros órganos, se produce una insuficiencia medular que es la responsable de los síntomas más frecuentes al diagnóstico: anemia (palidez y astenia), trombopenia (equimosis y petequias) y neutropenia (fiebre). Los órganos extramedulares que con mayor frecuencia experimentan infiltración leucémica son el hígado, bazo y los ganglios linfáticos. La mayoría de los niños presentan hepatoesplenomegalia y aumento del tamaño de los ganglios al diagnóstico. Aunque la hepatomegalia puede ser masiva, es inusual tener afectación de la función hepática. Otros sitios importantes de posible infiltración leucémica son el sistema nervioso central (SNC) y los testículos. La leucemia puede afectar potencialmente a cualquier órgano del cuerpo, incluidos la piel, los riñones, los pulmones, la pleura, el pericardio, los ojos, los senos, los ovarios y el tracto gastrointestinal. Es raro que la presentación sea con pancitopenia grave, siendo muy importante realizar diagnóstico diferencial con la aplasia de médula ósea en estos casos, pues ambos pueden presentar grados similares de anemia, neutropenia o trombocitopenia con sus correspondientes signos y síntomas <sup>6-7,10,62-63</sup>.

La duración de los síntomas al diagnóstico es muy variable, desde días hasta meses. Suelen ser síntomas vagos y muy inespecíficos, que se asemejan a menudo a los presentes en otras enfermedades infantiles comunes y autolimitadas. A veces los familiares consultan simplemente, porque no ven bien al niño, con palidez, decaimiento o malestar general exclusivamente. En los niños menores de 1 año estos síntomas son aún más inespecíficos y, por tanto, hacen a la enfermedad difícil de diagnosticar. Lo más frecuente es que se presenten con fiebre, palidez, fatiga, petequias, púrpura y anorexia (Tabla 6) <sup>64</sup>.

La expansión de la leucemia dentro de la médula ósea puede producir signos y síntomas de afectación ósea. Hasta un tercio de los casos presentan dolor óseo como síntoma principal con pocas alteraciones en el hemograma

inicialmente, lo que dificulta y retrasa el diagnóstico de la enfermedad (el niño puede tener cojera o negarse a caminar). Las fracturas patológicas en huesos leucémicos son presentaciones raras de la LLA, pero habría que considerarlo si es un patrón atípico o existen otros signos o síntomas sugestivos de leucemia <sup>65</sup>.

En una minoría de los casos, la LLA se presenta como una complicación amenazante para la vida, siendo necesario un tratamiento hospitalario urgente, ya que un retraso en el diagnóstico podría llevar al fallecimiento del paciente. La principal complicación potencialmente mortal en un niño con LLA sigue siendo la infección, a menudo sepsis o neumonía grave. El riesgo de sepsis puede correlacionarse directamente con la gravedad de la neutropenia, aunque también contribuyen a la infección las posibles alteraciones de la inmunidad del huésped producidas por la leucemia. Por otro lado, una trombocitopenia grave puede dar una hemorragia grave, sumado en ocasiones a un déficit en los factores de la coagulación. Además de la infección y de la hemorragia graves, existen otras manifestaciones de LLA potencialmente mortales como la obstrucción grave de las vías respiratorias por una linfadenopatía mediastínica masiva, aunque esto es más típico de las LLA de células T. En los casos de hiperleucocitosis al diagnóstico, que se define como número de leucocitos por encima de  $100 \times 10^9/L$ , se puede producir el denominado síndrome de lisis tumoral. Esto es consecuencia de la lisis de las células leucémicas con liberación de componentes intracelulares al torrente sanguíneo, que son los responsables de la hiperpotasemia (riesgo de arritmias y muerte), hiperfosfatemia e hipocalcemia (riesgo de tetania y convulsiones), hiperuricemia y acidosis láctica por destrucción de células malignas (con fallo renal secundario). Es necesario pues, una monitorización estrecha y controles analíticos frecuentes en los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral, además del tratamiento de soporte y rasburicasa <sup>66-68</sup>.

Es imprescindible realizar un buen diagnóstico diferencial ya que, en ocasiones, la LLA puede confundirse con otras enfermedades como púrpura trombocitopénica inmune, artritis idiopática, mononucleosis infecciosa, algunas infecciones virales (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr), leishmaniosis y otros tumores típicos de la edad pediátrica como son los linfomas no Hodgkin <sup>10</sup>.

**Tabla 6: Presentaciones clínicas de la leucemia aguda en los niños**

<b>FISIOPATOLOGÍA SUBYACENTE</b>	<b>SIGNOS Y SÍNTOMAS</b>
<b>Efectos sistémicos de las citoquinas</b>	Malestar general Fatiga Náusea Fiebre
<b>Infiltración de la médula ósea</b>	
Anemia	Palidez Letargia Dificultad respiratoria Somnolencia Palpitaciones Intolerancia al ejercicio
Neutropenia	Fiebre Infecciones (comunes, recurrentes o atípicas)
Trombocitopenia	Sangrado Petequias Epistaxis
Infiltración retículoendotelial	Hepatoesplenomegalia Linfadenopatías Afectación respiratoria por compresión de masa mediastínica
<b>Infiltración de otros órganos</b>	
Sistema nervioso central	Cefalea Vómitos Afectación pares craneales Convulsiones
Testículos	Tumefacción testicular
Leucostasis	Cefalea Infarto Dificultad respiratoria Fallo cardíaco

*Modificado de: Mitchell C, Hall G, Clarke RT. Acute leukaemia in children: diagnosis and management. BMJ. 2009;338:b2285<sup>68</sup>.*

### 1.2.5. DIAGNÓSTICO

Lo primordial cuando sospechemos una leucemia en un niño debe ser realizar una anamnesis detallada y una exploración clínica exhaustiva buscando signos y síntomas que nos orienten a una posible insuficiencia medular (adenopatías, palidez, petequias, equimosis, etc.) o a la infiltración de algún órgano (hepatoesplenomegalia, adenopatías, etc.). No debemos olvidar realizar una exploración neurológica completa y palpación de sitios afectados o sospechosos como ganglios, hígado, bazo y testículos.

Posteriormente, hay que realizar una serie de pruebas complementarias, siendo el hemograma la primera prueba que se solicita habitualmente. La proliferación de células leucémicas dentro de la médula ósea da como resultado una disminución en la producción de glóbulos blancos, rojos y plaquetas. A menudo, aunque no siempre, se observan células leucémicas circulando en sangre. El recuento sanguíneo completo y la extensión de sangre periférica son pruebas rápidas y económicas, presentes en casi todos los hospitales, muy sensibles y que permiten un diagnóstico preciso de la leucemia en la mayoría de los pacientes. Además, en caso de ser normales, podríamos descartar leucemia con un alto grado de confianza. Sin embargo, en caso de dudas con los resultados del recuento sanguíneo o la visualización de blastos en sangre periférica, junto con un cuadro clínico sospechoso, se recomienda referir al paciente a un centro especializado y/o consultar con un hematólogo experto. En aproximadamente un 50% de los casos se objetiva leucocitosis a expensas de linfoblastos y en la otra mitad linfopenia, en un 80% anemia y 75% trombopenia. Muchas veces se observan linfoblastos en la extensión de sangre periférica, pero para el diagnóstico definitivo es preciso realizar un aspirado de médula ósea. La mononucleosis infecciosa es una enfermedad que podría dar un gran número de glóbulos blancos atípicos en sangre y en estos casos un examen de la médula ósea es esencial para el diagnóstico. Además nos ayuda establecer un diagnóstico diferencial de la leucemia aguda con otros procesos como la anemia aplásica o mielofibrosis, que también originan insuficiencia grave de la médula ósea.

Para poder establecer el diagnóstico debemos observar >25% de blastos de línea linfoide en la médula ósea (salvo en casos de inestabilidad por la hiperleucocitosis que se puede asumir el diagnóstico con la visualización de blastos en la sangre periférica). Todo ello se seguirá del correspondiente análisis morfológico, molecular y citogenético que definirán el subtipo de LLA.

Es esencial realizar una punción lumbar para estudio del LCR y descartar afectación inicial del SNC en todas las leucemias al diagnóstico, posponiéndola sólo en casos muy excepcionales. La mayoría de los pacientes que presentan infiltración en SNC están asintomáticos, siendo la cefalea, vómitos, náuseas, somnolencia y

rigidez de nuca algunos de los síntomas y signos que podrían manifestar. En base a la clínica, imágenes y estudio del LCR se define el estatus de afectación del SNC al diagnóstico. Se clasifica SNC-1 como ausencia de blastos en LCR; SNC-2, blastos en el LCR con menos de 5 leucocitos/ $\mu\text{L}$  y/o punción lumbar traumática ( $>10$  hematíes/ $\mu\text{L}$ ) o hemorrágica con blastos; SNC-3, blastos en el LCR con más de 5 leucocitos/ $\mu\text{L}$  y/o afectación de pares craneales y/o masa tumoral en cerebro o meninges detectada por imagen <sup>69-70</sup>.

Para completar el estudio se solicitan también otras pruebas como radiografía de tórax (descartar masa mediastínica), ecografía abdominal, bioquímica sanguínea (que incluya función renal, hepática, LDH y calcio), serologías víricas (hepatitis, VIH, CMV y VEB), cultivo de localizaciones infecciosas si existe fiebre o sospecha de infección (en cuyo caso iniciaríamos también tratamiento antibiótico), ECG y ecocardiografía, inmunoglobulinas y estudio de coagulación y trombofilia. Según las necesidades de cada paciente y lo que considere el médico responsable se podrían realizar otras pruebas adicionales.

El protocolo utilizado actualmente en España para el tratamiento de la LLA en niños mayores de 1 año y menores de 19 es el de los grupos SEHOP-PETHEMA 2013, con las modificaciones de 2016 respecto a la asparraginasa (debido a la elevada tasa de alergia a asparraginasa se recomienda la utilización de PEG-ASP en primera línea desde la inducción) <sup>71-72</sup>. En él, además de las recomendaciones terapéuticas, que comentaremos más adelante, se recogen todas las pruebas diagnósticas que sería recomendable realizar al diagnóstico de esta enfermedad con el fin de orientar mejor el tratamiento. Hay que destacar que la adhesión a esta guía terapéutica obliga a la centralización de los estudios morfológicos y de citometría de flujo en uno de los centros de referencia. El resto de técnicas sí que pueden ser realizadas en los hospitales de origen si poseen de los medios para ello.

### 1.2.6. FACTORES PRONÓSTICOS

En función del riesgo de cada paciente se va a adaptar el tratamiento de forma individualizada, por ello es importante clasificarlos al diagnóstico. A la hora de decidir sobre la intensidad de este tratamiento hay varios factores que pueden predecir si la posibilidad de curación es alta o no y nos van a orientar a elegir un esquema terapéutico u otro. El análisis de los datos obtenidos de distintos ensayos clínicos ha ayudado a identificar múltiples factores que parecen tener una implicación en el pronóstico de los niños con LLA. Los principales factores pronósticos incluyen las características clínicas al diagnóstico, características biológicas y genéticas de las células leucémicas y la respuesta al tratamiento <sup>7,12,22</sup>.

Respecto a los factores clínicos, la edad y el recuento leucocitario al diagnóstico predicen el pronóstico, siendo peor a mayor edad (excepto por debajo de 12 meses) y mayor número de leucocitos. Se ha definido como “riesgo estándar” aquellos pacientes con edad entre 1 y 10 años y recuento inicial de leucocitos menor de 50.000/mm<sup>3</sup>, mientras que “alto riesgo” supondría más de 10 años y/o >50.000/mm<sup>3</sup>. Los lactantes menores de 1 año, como veremos más adelante, constituyen un subgrupo especial de pacientes con peor pronóstico. La afectación del SNC al diagnóstico (3% de pacientes aproximadamente) o de los testículos (2% de los niños) suele englobarse en el grupo de “riesgo estándar” en la mayoría de los esquemas terapéuticos, aunque históricamente han sido considerados de alto riesgo (Tabla 7).

Las diferencias raciales y el nivel socioeconómico continúan siendo un factor pronóstico en la supervivencia de estos niños, siendo los de raza negra y nivel social bajo los de peor pronóstico. Si bien aún son necesarios más estudios que determinen las causas, investigando las diferencias en farmacocinética y la adherencia al tratamiento principalmente <sup>73-74</sup>.

En cuanto al inmunofenotipo, en las LLA de los pacientes pediátricos en el 80-85% se trata de precursores de células B, mientras que en el 10-15% son T. Las

LLA-T se asocian más frecuentemente con más edad, mayor afectación de SNC, más leucocitos al diagnóstico y peor respuesta al tratamiento. Históricamente la supervivencia en este grupo siempre ha sido mucho peor, pero actualmente, gracias al uso de terapias más intensivas, se ha estrechado esta diferencia <sup>15,17</sup>. También las leucemias bifenotípicas o de linaje mixto, aunque mucho menos frecuentes, se asocian a peor pronóstico <sup>75</sup>.

**Tabla 7. Características de alto riesgo en la LLA en pediatría**

FACTORES DE ALTO RIESGO
• Edad menor de 1 año o mayor de 10 años
• Recuento inicial de leucocitos mayor de 50 x 10 <sup>9</sup> /L
• Afectación de SNC
• Afectación testicular
• Citogenética desfavorable: hipodiploidía, t(9;22), 11q23, iAMP21.
• Respuesta subóptima a la inducción (no remisión o EMR positiva)

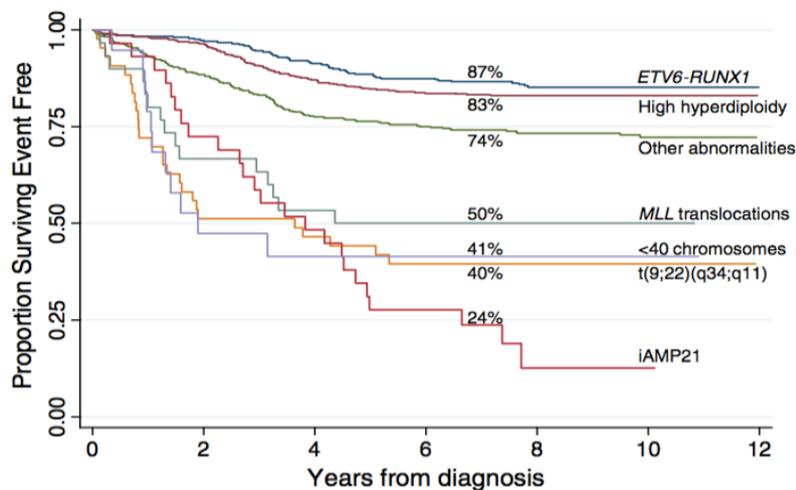
*Modificado de: Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin N Am. 2015;62:61-73 <sup>17</sup>.*

En función del tipo de alteración genética podemos también predecir el pronóstico (Figura 11). La hiperdiploidía y la fusión del gen ETV6-RUNX1, que incluye la traslocación(t)(12;21)(p12;q22), son las más frecuentes y son de buen pronóstico. Sin embargo, la hipodiploidía, el reordenamiento MLL, t(9;22)/BCR-ABL1, Philadelphia-like LLA, reordenamiento CRLF2, amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21) y la LLA de precursores de células T están asociados con un mal pronóstico <sup>7,17,59,76-78</sup>.

Desde hace décadas se conoce la asociación de la t(12;21) con buen pronóstico y esta aparece en un 25% de los pacientes. Los pacientes con LLA y alteración t(9;22)(BCR-ABL1), que son un 2-4% aproximadamente, siempre han tenido un pronóstico desfavorable, pero actualmente con la aparición de los inhibidores de la tirosín-quinasa, como el imatinib (y otros más recientes), añadido a la quimioterapia convencional, ha mejorado llamativamente el pronóstico (no siendo necesario en todos los casos el trasplante de progenitores

hematopoyéticos) <sup>79</sup>. El reordenamiento MLL es la alteración más frecuente en los lactantes con LLA y se asocia con peor pronóstico, como explicaremos más detalladamente en los próximos apartados <sup>80-81</sup>. La iAMP21 se encuentra en el 1-3% de los pacientes, más frecuente en niños más mayores y con recuento de leucocitos bajos al diagnóstico y precisa de tratamiento más intensivo <sup>82-83</sup>. El subtipo Ph-like ALL o BCR-ABL1-like se expresa de manera similar a la LLA positiva para BCR-ABL1, pero sin el gen de fusión BCR-ABL1 y con frecuencia tienen alteraciones de factores de transcripción como el IKZF1. Su prevalencia aumenta con la edad, desde 10-15% en niños hasta 20-25% en adultos y es también de alto riesgo <sup>84-85</sup>. La sobreexpresión del gen CRLF2 (*cytokine receptor like factor*) y la consecuente activación del JAK-STAT aparece en 5-15% de los casos y más del 50% se asocian al síndrome de Down. Su presencia se ha relacionado, además de con el mal pronóstico, con una alta tasa de recaída <sup>78, 86-87</sup>.

**Figura 11. Supervivencia Libre de Evento (SLE) según el tipo de alteración genética en niños con LLA-B**



De: Moorman AV. The Clinical Relevance of Chromosomal and Genomic Abnormalities in B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Blood Reviews*. 2012;26(3):123-35 <sup>59</sup>.

Como se demuestra en numerosos estudios, el factor pronóstico más importante de la LLA en la actualidad es la respuesta precoz al tratamiento <sup>88-92</sup>. Esto se determina mediante el estudio microscópico y cuantificación de la enfermedad mínima residual (EMR) bien por citometría de flujo o por PCR <sup>93-96</sup>, aunque las nuevas tecnologías de secuenciación *Next Generation Sequencing* (NGS) parecen también muy prometedoras <sup>97-98</sup>. Esta EMR hace referencia a que la médula ósea en remisión completa puede contener células leucémicas detectables por métodos más sensibles y objetivos que el examen morfológico <sup>88</sup>. El riesgo de mala respuesta al tratamiento y muerte es de 3 a 5 veces mayor en niños con EMR 0,01% o superior al final de la fase de inducción o en etapas posteriores, que aquellos cuyos niveles son inferiores a 0,01% (EMR negativa) <sup>7,89-91,99</sup>. En el estudio AIEOP-BFM 2000 utilizaron mediciones de EMR por PCR en los días +33 y +78 y vieron que la EMR negativa al final de la inducción (día +33) fue el factor pronóstico de mayor importancia para indicar un pronóstico favorable, aunque en el caso de la LLA-T era en el día +78 (independientemente del valor de EMR en el día +33) <sup>89</sup>. Por otra parte, el estudio St. Jude Total Therapy XV midió la EMR por citometría de flujo en los días 19 y 46 de la inducción y encontraron también que el tratamiento dirigido por EMR mejoraba los resultados, además de tener gran importancia pronóstica en algunos subtipos de alto riesgo <sup>92,100,101</sup>.

Además, estudios recientes han demostrado que un tratamiento personalizado basado en la EMR puede mejorar los resultados identificando los pacientes que podrían tratarse con regímenes de baja y intensidad y baja toxicidad, así como aquellos que requerirían intensificación del tratamiento para evitar recaídas y mejorar su pronóstico <sup>92,102</sup>. La terapia guiada por EMR puede mejorar el resultado de algunos grupos de alto riesgo como los adolescentes, los que presentan hipodiploidía o los BCR-ABL1-like <sup>100-101,103</sup>. Pui et al. encontraron que los niveles de EMR medidos los días 19 y 46 tuvieron relevancia pronóstica para los pacientes con LLA, sin bien la utilidad clínica varió para los diferentes subgrupos (en el +19 para identificar candidatos para intensificar tratamiento y en el +46 a aquellos con mayor riesgo de recaída) <sup>104</sup>. Esta fuerte asociación demostrada en tantos estudios, entre niveles de EMR y resultado del tratamiento,

se apoya en que la EMR durante las fases iniciales de la quimioterapia es una medida fiable de la sensibilidad de las células leucémicas al fármaco<sup>88</sup>.

La persistencia de EMR tras el tratamiento de la LLA, va a ser por tanto, el factor pronóstico más determinante en esta enfermedad. Además, el riesgo de recaída será proporcional al valor cuantitativo de la EMR, sobre todo cuando se mide al final de la fase de inducción<sup>99</sup>. Esto será de gran utilidad para el diseño de futuros protocolos, cada vez más personalizados. Actualmente la inmensa mayoría de centros oncológicos infantiles a nivel mundial utilizan de forma sistemática la medición de la EMR para orientar el tratamiento de la LLA. Sin embargo, aún no existe un consenso del momento exacto en el que debería medirse la EMR y este difiere según protocolos<sup>88</sup>.

Finalmente, aunque no se considere un factor pronóstico como tal, la adherencia al tratamiento también puede tener un impacto importante sobre la LLA y el no cumplimiento del mismo derivaría en peores resultados, por lo que debe ser tenido en cuenta, especialmente en los adolescentes<sup>105</sup>.

### 1.2.7. TRATAMIENTO

La supervivencia en la LLA pediátrica ha mejorado hasta cerca del 90% en los países desarrollados, mediante ensayos clínicos con estratificación del riesgo por las características biológicas de las células leucémicas y la respuesta al tratamiento, con una modificación del tratamiento basada en la farmacodinamia y farmacogenómica de los pacientes y la mejora en el tratamiento de soporte. Sin embargo, se necesitan enfoques innovadores que mejoren aún más la supervivencia (especialmente en países subdesarrollados, donde la mortalidad infantil por cáncer es claramente mayor), a la vez que se reduzcan los efectos adversos de los tratamientos y mejoren la calidad de vida de los supervivientes. Estos son los objetivos principales en la actualidad de los múltiples grupos de estudio de la LLA pediátrica<sup>14-15,106-107</sup>.

La evaluación inicial y el tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA debe hacerse en centros especializados en hematología y oncología infantil con equipos multidisciplinares <sup>9</sup>.

El objetivo principal del tratamiento es lograr una remisión completa y optimizar las posibilidades de que se mantenga dicha remisión. Con los tratamientos actuales de quimioterapia los niños con LLA tienen una probabilidad superior al 95% de conseguir la remisión completa en las primeras 4 semanas <sup>17</sup>.

Una de las características del tratamiento de la LLA en la edad pediátrica es la importancia de la estratificación del riesgo previo al inicio del mismo. Identificando aquellas características que, como hemos comentado previamente, se ha visto que afectan al pronóstico, los pacientes podrán ser clasificados en grupos según el riesgo de fracaso del tratamiento. Aquellos que presenten características favorables podrán tratarse con regímenes menos tóxicos, mientras que los regímenes más agresivos se reservarán para los pacientes con enfermedad de más alto riesgo <sup>7,14,17,108</sup>.

No hay que olvidar que aquellos pacientes que hayan sido tratados con corticoides antes de su diagnóstico completo también se consideran de alto riesgo, pues estos son tan eficaces para tratar la LLA que podrían minimizar el recuento inicial de leucocitos y los lugares de afectación, falseando así el estadiaje al diagnóstico <sup>17</sup>.

Los cuatro pilares básicos del tratamiento de la LLA en la edad pediátrica son: la inducción de la remisión, consolidación, mantenimiento y la terapia dirigida al SNC. Todo ello comprende una duración total de 2-3 años (según protocolos y centros) <sup>6-7,10,17,22</sup>.

La inducción de remisión es el primer bloque de quimioterapia y tiene una duración aproximada de 4 a 8 semanas. Generalmente los pacientes ingresan durante los primeros días para completar el diagnóstico y administrar el tratamiento inicial, pero una vez resueltas las posibles complicaciones podrán irse

al domicilio antes de terminar esta fase, siempre y cuando exista un seguimiento ambulatorio estrecho (depende de los centros). El objetivo principal de este bloque es inducir una remisión completa, lo que se consigue en más del 95% de los pacientes al finalizar la inducción. De este pequeño porcentaje que no lo consigue, algunos fallecen por complicaciones secundarias a toxicidad del tratamiento y otros precisan de trasplante de progenitores hematopoyéticos debido a la no remisión. La mayoría de los regímenes empleados durante la inducción incluyen corticosteroides, vincristina, asparraginasa, quimioterapia intratecal y de forma opcional una antraciclina (generalmente doxorubicina o daunorrubicina). El corticosteroide utilizado suele ser prednisona o dexametasona <sup>109</sup>. La dexametasona tiene una mejor penetración en el SNC y menor riesgo de recaída, pero mayor incidencia de toxicidades, como necrosis avascular, infecciones y retraso del crecimiento. En cuanto a la asparraginasa, existen tres tipos: PEG (Poli-etilen-glicol) asparraginasa (pegilada), que permite una liberación lenta y, en consecuencia, disminuye el número de administraciones y asparraginasa derivada de E.Coli y de Erwinia, ambas de acción inmediata. La efectividad parece ser mayor con la forma pegilada que es la que se emplea habitualmente, administrando la derivada de Erwinia en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a la pegilada <sup>110-111</sup>.

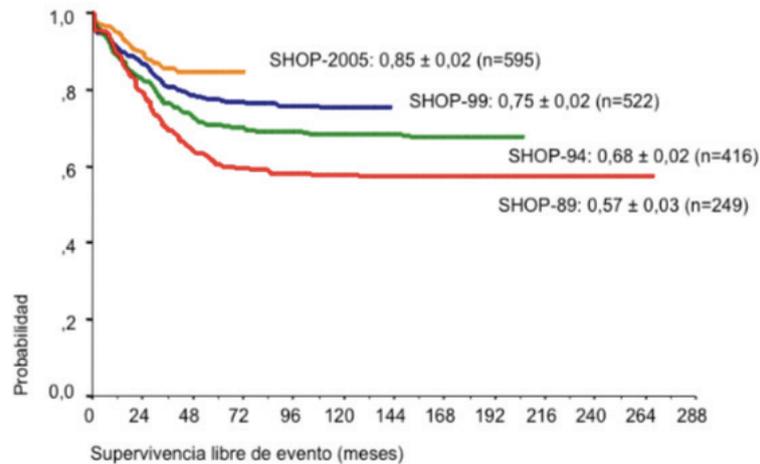
La fase de inducción se sigue de la consolidación, cuyo objetivo es erradicar la enfermedad submicroscópica residual que permanece una vez lograda la remisión completa <sup>22,54</sup>. La duración es de aproximadamente 6-9 semanas, con intensidad variable según protocolos y en función del riesgo de cada paciente <sup>112</sup>. Generalmente este tratamiento se administra de forma ambulatoria, aunque, en casos de regímenes más intensivos, pueden precisar de atención hospitalaria. En esta fase se emplea una combinación de agentes quimioterápicos con la finalidad de maximizar la sinergia y minimizar la resistencia a los diferentes fármacos. Se suelen emplear agentes distintos de los utilizados en la inducción, como mercaptopurina, tioguanina, metotrexato, ciclofosfamida, etopósido y citarabina <sup>17</sup>. El fármaco principal en esta fase es el metotrexato, que se administra en ciclos repetidos a altas dosis y se sigue de la administración de ácido folínico para evitar la toxicidad de los tejidos sanos.

Finalmente está la fase de mantenimiento, que es la más larga y con ella finalizaría el tratamiento. Es un régimen menos intensivo que el de las fases previas, de duración prolongada (al menos 2 años, aunque según protocolos varía) y con menor toxicidad. Los fármacos clave en esta fase son el metotrexato y la mercaptopurina. Ambos se administran por vía oral, por lo que la adherencia estricta en este momento del tratamiento es crucial <sup>113-114</sup>. Se ha visto que existen importantes diferencias interindividuales en el metabolismo de dichos fármacos, debido a numerosos polimorfismos genéticos. Por ello, la mayoría de los protocolos incluyen unas pautas de ajuste de dosis que ayudan a minimizar los efectos secundarios como la pancitopenia <sup>115</sup>. Algunos regímenes incluyen también dosis periódicas puntuales de glucocorticoides y vincristina <sup>116</sup>. El mantenimiento prolongado ha demostrado reducir el riesgo de recaída una vez establecida la remisión <sup>114,117-118</sup>. No hay que olvidar, por tanto, que esta fase, aunque menos intensa, es tan importante en el tratamiento como las iniciales <sup>115</sup>.

Otra parte importante del tratamiento es la encaminada a la erradicación de la enfermedad del SNC (como tratamiento de la posible enfermedad oculta, también llamado profilaxis, o como tratamiento de aquellos pacientes que presenten clínica o infiltración de SNC al diagnóstico) <sup>119</sup>. La irradiación craneal se empleaba en los años 60 y 70 y mejoró las tasas de curación de LLA de forma marcada, pero, a su vez, se observó un mayor riesgo de efectos secundarios como retraso del crecimiento, endocrinopatías, tumores secundarios del SNC y afectación neurocognitiva <sup>120-121</sup>. Por ello, hoy en día está prácticamente obsoleta y el tratamiento se centra en la inclusión de fármacos que atraviesan la barrera hemato-encefálica cuando se administran a dosis altas, como metotrexato y citarabina, y en la administración intratecal de quimioterapia incluida en todos los planes de tratamiento <sup>14,122</sup>. La quimioterapia intratecal consiste en metotrexato solo o triple terapia, que añade citarabina e hidrocortisona, y la duración del mismo varía según protocolos. No debemos olvidar, como ya se está viendo en recientes estudios, que la quimioterapia sola no está exenta de riesgos, especialmente secuelas neurocognitivas, por lo que son necesarias estrategias de prevención e intervención para minimizar estos efectos <sup>123-124</sup>.

En la LLA el tratamiento fundamental es la quimioterapia intensiva y el papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en la primera remisión no está bien definido y se trata de un tema controvertido. Se consideraría el TPH en pacientes con alto riesgo de recaída y/o fracaso del tratamiento <sup>125-126</sup>.

En España, a lo largo de las últimas décadas, se han empleado diferentes protocolos para el tratamiento de la LLA en la edad pediátrica. Desde que se fundara el grupo SHOP en el año 1989 por miembros de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas hasta la actualidad, se han desarrollado cinco protocolos terapéuticos SHOP sucesivos para el tratamiento de la LLA pediátrica. Los primeros 4 (ya cerrados) fueron: LAL/SHOP-89, LAL/SHOP-94, LAL/SHOP-99 y LAL/SHOP-2005. La supervivencia libre de evento en los sucesivos protocolos ha ido aumentando como podemos ver en la figura 12 (de manera global y también para cada grupo de riesgo), gracias a una intensificación del tratamiento. En el último protocolo, LAL/SHOP-2005 se obtuvo una mejoría significativa de la SLE de todos los grupos de riesgo y también de los pacientes con inmunofenotipo T. La adición de Imatinib a la quimioterapia seguido de un TPH alogénico consiguió mejoría significativa de la SLE de pacientes con LAL Ph+. La dosis de Metotrexato de 5 g/m<sup>2</sup>, en perfusión de 24 h, condicionó mejores resultados de supervivencia que la dosis de 3 g/m<sup>2</sup>, con una toxicidad aceptable. En el grupo PETHEMA, con un esquema terapéutico semejante, también observaron mejoría progresiva de la SLE y la SG con cambios como la eliminación de la irradiación craneal, el estudio de la enfermedad mínima residual para la estratificación del riesgo y delimitar el TPH para el grupo de muy alto riesgo.

**Figura 12. SLE en los protocolos sucesivos LAL/SHOP**

De: Protocolo de tratamiento para la LLA pediátrica SEHOP-PETHEMA 2013 <sup>71</sup>.

En 2013, con la finalidad de tratar de manera homogénea a todos los niños afectados de LLA en nuestro país, se elaboraron una serie de recomendaciones terapéuticas, por parte de miembros de los grupos SEHOP y PETHEMA, que constituyen el protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 <sup>71</sup>. Otro de los objetivos fue la creación de una red de grupos biológicos de referencia para el estudio de la LLA. También se introdujo el estudio de la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo. Otros cambios a destacar, en relación con los protocolos previos de SHOP y PETHEMA son: introducción del concepto respuesta a prednisona, eliminación de la irradiación craneal a todos los pacientes y aumento del número de dosis de triple terapia intratecal, restricción de las indicaciones del TPH y adaptación del tratamiento para pacientes con síndrome de Down.

La evaluación de la respuesta inicial y de la remisión durante el tratamiento de la LLA es fundamental. En el protocolo se establecen como puntos de evaluación: la respuesta a la prednisona en el día 8 de tratamiento (con la observación de la sangre periférica y recuento de blastos), evaluación de la MO en

el día +15 y estudio de remisión en el día +33 (MO, punción lumbar, hemograma e imágenes).

Como ya hemos comentado previamente, es esencial establecer grupos de riesgo. En este protocolo se diferencian pacientes de riesgo estándar, intermedio y alto riesgo. Cada grupo tendrá un esquema terapéutico con unas particularidades. De forma general, para el riesgo estándar, este protocolo incluye una fase de inducción IA con prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginasa nativa de *E. Coli*. A continuación, intensificación precoz llamada inducción IB que incluye citarabina y ciclofosfamida fundamentalmente. Se sigue de la consolidación con el metotrexato a altas dosis y mercaptopurina y por último el mantenimiento con 6-mercaptopurina y metotrexato. En todas las fases se administra con más o menos frecuencia la triple terapia intratecal. En el caso del grupo de alto riesgo se valorará la necesidad de TPH más o menos precoz, según respuesta. Tanto los fármacos empleados como el esquema que sigue es, como hemos visto, similar al de otros protocolos internacionales, salvo pequeñas diferencias.

Existen determinados grupos con ciertas peculiaridades que van a condicionar alguna modificación en el tratamiento. En primer lugar, los adolescentes tienen tasas de supervivencia más bajas (en parte por mayor incidencia de cromosoma Philadelphia e inmunofenotipo T) y por ello a los mayores de 10 años se les considera de alto riesgo <sup>127</sup>. Múltiples estudios han demostrado el beneficio del tratamiento de pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LLA en protocolos pediátricos <sup>20, 128-129</sup>. En segundo lugar, los pacientes con LLA-T tienen también peor pronóstico y en la actualidad hay estudios sobre la adición de un análogo de nucleósido (nelarabina) citotóxico para las células T con resultados prometedores. Los niños con síndrome de Down (trisomía 21) tienen mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento (por causa infecciosa principalmente) y se tratan con protocolos específicos. Finalmente, la translocación de los cromosomas 9 y 22 o cromosoma Filadelfia (fusión BCR-ABL) se da en un 3% de la LLA pediátrica. Aunque inicialmente se clasifican de alto riesgo, la introducción del imatinib (inhibidor de la tirosina cinasa que se dirige a la proteína de fusión BCR-ABL) ha mejorado notablemente el

pronóstico <sup>130</sup>. Nuevas generaciones de inhibidores de tirosina cinasa (como dasatinib, nilotinib y ponatinib) se han introducido recientemente en adultos con evidencias de mejoría en la efectividad, pero aún hay pocos estudios en la población pediátrica <sup>131</sup>.

No debemos olvidar mencionar la toxicidad que pueden tener estos tratamientos. Entre un 1-2% de los niños mueren antes de lograr la remisión y un 1-2% adicional fallece por efectos tóxicos durante la remisión <sup>7,132-134</sup>. En la Tabla 8 podemos observar los efectos secundarios más conocidos de los fármacos habitualmente empleados en el tratamiento de la LLA. Los pacientes con síndrome de Down, los lactantes, los adolescentes y los que han recibido una terapia más intensiva tienen mayor riesgo de muerte por efectos tóxicos, principalmente por infección <sup>135</sup>. A medida que mejoran las tasas de LLA pediátrica el número de fallecidos por causa tóxica del tratamiento se incrementa <sup>7,132</sup>. Como toxicidad no letal cabe destacar la osteonecrosis como uno de los problemas principales, sobre todo en adolescentes (hasta un 15-20%), debido al tratamiento con corticoides <sup>136-138</sup>. Además, ya como efectos más tardíos, pueden presentar síndrome metabólico, afectación cardiovascular y especialmente alteraciones neurocognitivas <sup>7,124,139-141</sup>. Tanto la quimioterapia como la radioterapia pueden causar tumores secundarios en los pacientes con uno u otro tratamiento <sup>142</sup>. Por otro lado, cada vez hay más evidencia de la influencia sobre la esperanza de vida de los niños con LLA, una vez curados, y de la existencia de mayor riesgo de determinadas patologías crónicas <sup>7,143</sup>. Es por ello que el seguimiento a largo plazo de estos pacientes es esencial para definir los riesgos, desarrollar estrategias de prevención y minimizar, en la medida de lo posible, los efectos tóxicos <sup>7,144-147</sup>.

**Tabla 8. Principales efectos secundarios de fármacos empleados en el tratamiento de la LLA en el niño**

FÁRMACO	EFECTOS
<b>Asparraginas</b>	Reacciones de hipersensibilidad, pancreatitis, trombosis
<b>Clofarabina</b>	Cardiotoxicidad, síndrome de liberación de citocinas, hepatotoxicidad, pancreatitis, nefrotoxicidad
<b>Corticosteroides</b>	Hipertensión, hiperglucemia, osteonecrosis, retención de líquidos, psicosis
<b>Ciclofosfamida</b>	Nefrotoxicidad, cistitis hemorrágica, hiponatremia, retención de líquidos
<b>Citarabina</b>	Conjuntivitis, síntomas gripales
<b>Doxorrubicina/Daunorrubicina</b>	Cardiotoxicidad, orina roja
<b>Etopósido</b>	Nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad
<b>Mercaptopurina</b>	Hepatotoxicidad
<b>Metotrexato</b>	Mucositis, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, encefalopatía
<b>Tioguanina</b>	Hepatotoxicidad
<b>Vincristina</b>	SIADH, neuropatía

*Modificado de: Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin N Am. 2015;62:61-73<sup>17</sup>.*

### 1.2.8. LA RECAÍDA EN LA LLA

A pesar de los grandes avances y la mejoría de las tasas de curación, continúa existiendo un pequeño grupo de pacientes en los que fracasa el tratamiento y la causa más frecuente de ello es la recaída, que ocurre en el 15-20%. Con un tratamiento intensivo que combine quimioterapia y trasplante un 30-50% de ellos puede curarse. Por tanto, la mayoría de los pacientes que recaen van a fallecer, a pesar de regímenes de tratamiento agresivos, y urge encontrar nuevas líneas de tratamiento que mejoren su supervivencia<sup>17,147-150</sup>.

De la misma forma que en los pacientes con LLA de reciente diagnóstico, aquellos con una recaída pueden también estratificarse por riesgo. Los **factores**

***pronósticos*** más importantes en la recaída incluyen el tiempo transcurrido hasta la recaída (o duración de la primera remisión), la localización de la misma y el inmunofenotipo de la LLA. Estos factores serán útiles para la estratificación de los pacientes y determinación del grupo de tratamiento <sup>7,151-156</sup>.

Respecto al *tiempo hasta la recaída*, la mayoría de las recaídas ocurren durante el tratamiento o en los dos años siguientes al final de tratamiento, aunque se han descrito algunas recaídas incluso 10 años después del diagnóstico <sup>149</sup>. Tal y como describen Malempati et al., las recaídas del SNC suelen ser más precoces que las de MO y las testiculares más tardías que las de MO <sup>154-157</sup>. Se ha visto que el factor pronóstico más importante para determinar el riesgo de una segunda recaída es el tiempo desde el diagnóstico hasta la recaída. Las recaídas precoces tienen peor pronóstico que las tardías, con una SLE entre el 10-20% en las precoces y 40-60% en las tardías, según diversos estudios <sup>149,153-154,158</sup>.

En cuanto a la *localización de la recidiva*, la mayoría ocurren en la médula ósea (60-80%), bien aislada o conjuntamente con afectación extramedular. De ellas cerca del 70% son recidivas medulares aisladas, un 20% aproximadamente afectan al SNC de forma aislada, afectación testicular aislada en un 5% y algunos casos de afectación combinada de médula y extramedular <sup>17,154,157,159-160</sup>. Las recaídas extramedulares son más frecuentes en el SNC y el testículo, pero pueden aparecer también en otras localizaciones como ovarios, ojos, partes blandas o piel. La recaída aislada en la MO se define como la presencia de >25% de linfoblastos. La recaída combinada se define como la presencia de >5% de blastos en la MO junto a la presencia de blastos en una o más localizaciones extramedulares. Las recaídas extramedulares tienen mejor pronóstico que las de médula aislada (50-80% y 20% supervivencia respectivamente), mientras que en los casos combinados el pronóstico es intermedio <sup>152,154,160-161</sup>.

El *inmunofenotipo* es otro factor de riesgo bien conocido en la recaída de la LLA. Se ha visto que los niños con LLA tipo T que experimentan una recaída tienen mucho peor pronóstico que los de células B, independientemente del tiempo hasta la recaída y del lugar de la misma <sup>148,152,154,158,161</sup>.

Se ha visto también que el grupo de riesgo al diagnóstico inicial tiene un papel importante en la recaída, siendo la supervivencia mayor en los que se clasificaron inicialmente como riesgo estándar en comparación con los de alto riesgo. Además, la respuesta a la quimioterapia de reinducción tendrá valor pronóstico y la detección de la EMR es un pilar básico para el seguimiento de las recaídas. Los pacientes que presentan enfermedad morfológica persistente tras el primer ciclo de quimioterapia de reinducción tienen un pronóstico bastante pobre y aquellos con remisión morfológica, pero con enfermedad mínima residual detectable continua tienen peor resultado que los que presentan EMR negativa tras la reinducción <sup>17,90,154,162</sup>. Por otro lado, también algunas alteraciones genéticas desfavorables detectadas al diagnóstico parecen tener cierta influencia en una peor supervivencia después de la recaída (como las Ph+ y las anomalías 11q23), mientras que el gen de fusión ETV6/RUNX1 se ha asociado con mejores resultados tras la recaída <sup>148,154,160</sup>.

Las clasificaciones más conocidas para pacientes en primera recaída son las aportadas por los grupos BFM, COG y St. Jude, y combinan el momento de la recaída (precoz o tardía), localización e inmunofenotipo. Hay que destacar que cada grupo establece una definición distinta para determinar el tipo de recaída, según el tiempo <sup>150</sup>.

Para ***tratar al paciente con una recaída*** medular existen dos opciones de tratamiento: quimioterapia y TPH. Inicialmente hay que administrar otra quimioterapia de inducción con la finalidad de conseguir de nuevo la remisión completa. La quimioterapia de reinducción después de la primera recaída es exitosa en conseguir la remisión completa en un 65-85% de los casos. En los casos en que no se logre la remisión completa se podrían incluir en ensayos clínicos con nuevos fármacos experimentales. En los que han obtenido la remisión, el tratamiento que sigue varía según el riesgo: quimioterapia intensiva de consolidación y mantenimiento o el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Si no existe indicación de TPH la quimioterapia consiste en varios ciclos con diferentes fármacos, seguidos, ocasionalmente, de radioterapia

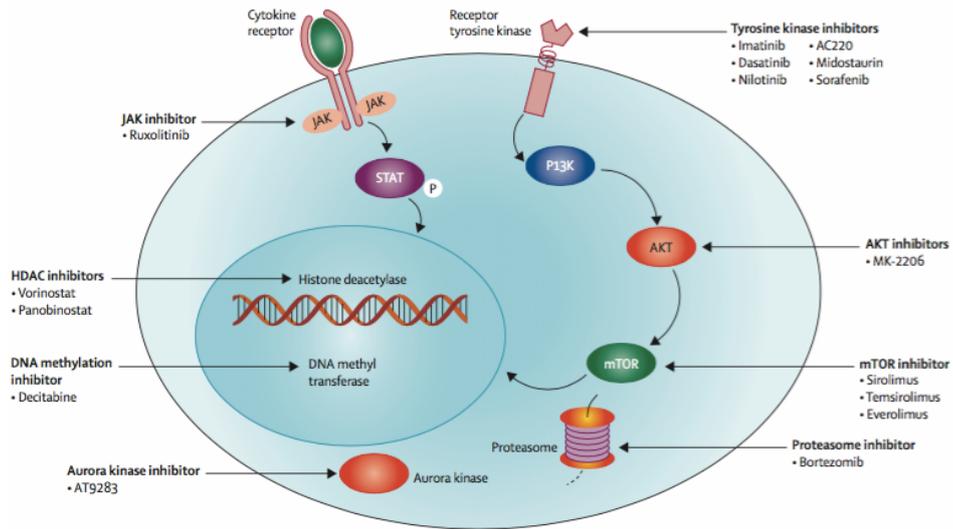
craneoespinal y, habitualmente, de tratamiento de mantenimiento hasta completar 2 años. En la quimioterapia de reinducción a menudo se emplean los mismos fármacos que en la inducción, aunque varía según centros y protocolos. Es importante, por ello, incluir a estos pacientes en ensayos clínicos que evalúen la efectividad de nuevos fármacos (Figuras 13 y 14) <sup>17,149-150,154,163-164</sup>.

Las indicaciones de realizar TPH difieren según los grupos de trabajo, pero a grandes rasgos, la mayoría incluyen pacientes con recaídas medulares precoces y aquellos con otros tipos de recaídas y EMR positiva tras la inducción. En la actualidad prácticamente todos los pacientes pueden tener un donante debido a las múltiples fuentes (donante familiar idéntico, no familiar idéntico, sangre de cordón y donante haploidéntico). Generalmente la supervivencia en los pacientes con recaídas medulares aisladas precoces, recaídas de LLA-T y recaídas combinadas es mejor cuando reciben TPH que si se tratan sólo con quimioterapia <sup>17,154,163</sup>.

Para el caso de las recaídas del SNC aisladas se realiza también una quimioterapia intensiva sistémica, además de la terapia intratecal y la irradiación craneoespinal. El tratamiento de la recaída testicular aislada generalmente consiste en una quimioterapia de reinducción intensiva seguida de radiación testicular u orquiectomía si no se logra la remisión completa <sup>149,154,158,165</sup>.

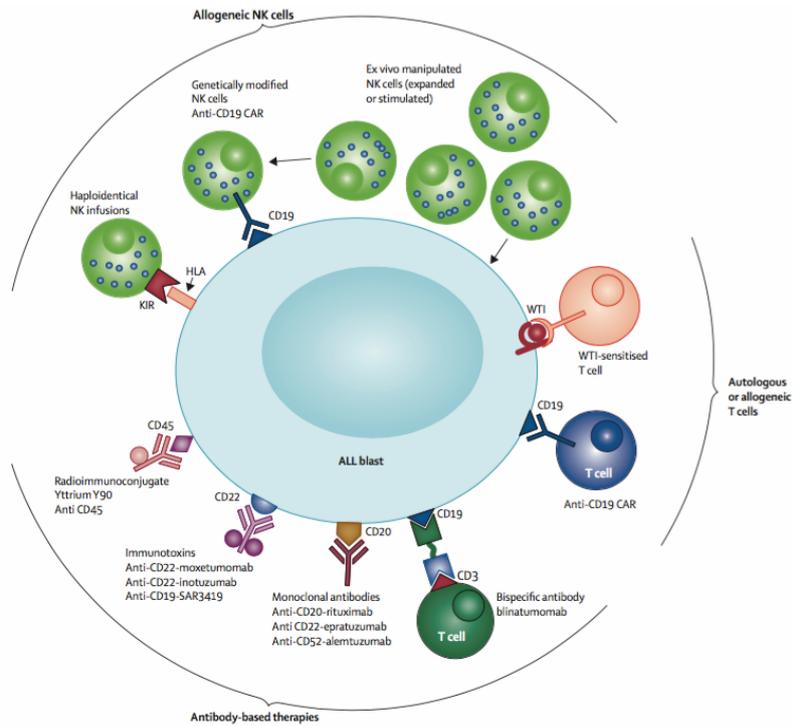
En segundas y posteriores recaídas el tratamiento es el TPH, aunque no existen guías claras para su manejo. La supervivencia a lo largo plazo de estos pacientes es muy pobre y, al igual que en las primeras recaídas, la SLE se ha mantenido prácticamente estable en los últimos años <sup>153,160,166</sup>. Sun W et al. han llevado a cabo el estudio más grande y más reciente sobre las recaídas múltiples en niños con LLA-B y sus resultados muestran una ligera mejoría en la supervivencia en comparación con estudios previos <sup>166</sup>. Estos datos pueden ser útiles para estudios futuros, pues son necesarias nuevas estrategias para mejorar el pronóstico de estos pacientes. En la actualidad hay múltiples ensayos y líneas terapéuticas en marcha, tanto a nivel molecular como inmunológico (Figuras 13 y 14) <sup>149-150,166</sup>. Detallaremos algunos de estos avances en el siguiente capítulo.

**Figura 13. Nuevas dianas moleculares en el tratamiento de las recaídas de LLA pediátrica**



De: Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):e205-17<sup>150</sup>.

**Figura 14. Nuevos enfoques inmunológicos en el tratamiento de las recaídas de LLA pediátrica**



De: Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):e205-17<sup>150</sup>.

### 1.2.9. NUEVOS TRATAMIENTOS.

Pese a los grandes avances en el tratamiento de la LLA y la mejoría marcada en la supervivencia de estos pacientes, el pronóstico en los de muy alto riesgo y en los que experimentan una recaída continúa siendo desfavorable. La investigación actual en el tratamiento de la LLA se centra fundamentalmente en mecanismos “únicos”, a diferencia de la quimioterapia convencional no específica. Esto es, se trata de buscar dianas terapéuticas concretas (“target therapy”) que orienten al desarrollo de nuevos fármacos frente a receptores o marcadores específicos. Todo ello nos llevará a un tratamiento cada vez más personalizado.

En primer lugar, la **inmunoterapia** es un campo muy prometedor. Podemos hablar de dos tipos de inmunoterapia, la basada en anticuerpos y la terapia celular (Figura 13) <sup>167-169</sup>. Respecto a los **anticuerpos**, el blinatumomab es una molécula biespecífica anti-CD19/CD3 que potencia la muerte citotóxica uniendo una proteína expresada en las células leucémicas (CD19) y una en las células T autólogas (CD3) <sup>170-171</sup>. Frente al CD22, expresado en casi todos los niños con LLA-B, tenemos varios anticuerpos. Epratuzumab es el más estudiado, inicialmente en adultos, pero ya hay resultados favorables de ensayos clínicos en fase 2 para las recaídas de la LLA pediátrica <sup>172</sup>. Moxetumomab es un anticuerpo conjugado en el que un anticuerpo monoclonal que reconoce CD22 se fusiona con un fragmento de la exotoxina de *Pseudomonas* para permitir la eliminación directa de las células. El inotuzumab ozogamicin es un anticuerpo monoclonal anti-CD22 conjugado con caliqueamicina. De todos ellos hay ensayos clínicos cuyos resultados iniciales han sido muy satisfactorios, aunque aún son necesarios estudios más amplios <sup>173-174</sup>.

Aunque hablaremos a continuación de otros nuevos tratamientos, la inmunoterapia basada en **terapia celular**, los **CAR T-cells** (*chimeric antigen receptor-modified T-cells*) con especificidad para CD19 (tisagenlecleucel), es, probablemente, el mayor avance de las últimas décadas en el tratamiento de la LLA <sup>175-178</sup>. Consiste en recoger linfocitos T del propio paciente, mediante aféresis, y posteriormente se modifican para que expresen en su superficie un receptor de

antígeno quimérico, que incluye un anticuerpo anti-CD19 unido a un dominio de señal intracelular en el linfocito T. Tienen también un dominio co-estimulador CD28. Estas células T modificadas son posteriormente infundidas al paciente, el dominio co-estimulador activa al linfocito T y se destruyen las células leucémicas <sup>167</sup>. Ya hay algunos resultados con CAR T-cells contra CD-22 en los casos resistentes a la terapia anti-CD19, también en niños <sup>179</sup>.

La inmunoterapia en la leucemia pediátrica ha conseguido transformar leucemias previamente incurables en remisiones duraderas de esta enfermedad y posee un gran potencial para continuar avanzando en la investigación de nuevas terapias para mejorar los resultados de estos pacientes <sup>167</sup>.

Otra estrategia de tratamiento prometedora se centra en las **modificaciones epigenéticas** observadas en la leucemogénesis, que parecen ser más frecuentes en la recaída que al diagnóstico. Estos cambios incluyen la hipermetilación del ADN, modificación de histonas y alteraciones en la expresión del miRNA (Figura 13). Los niños con recaída van a ser la población ideal para los ensayos clínicos con agentes modificadores de la epigenética como son: inhibidores de la histona deacetilasa (HDACi) o de la metiltransferasa del DNA (DNMT) <sup>180-181</sup>. En la actualidad hay ensayos con ambos (vorinostat y decitabina) en pacientes pediátricos con LLA y con resultados alentadores <sup>182</sup>.

Otras líneas abiertas son el empleo de **inhibidores de JAK-STAT** (vía activa en leucemias de alto riesgo), como el ruxolitinib (inhibidor JAK1/2 actualmente en ensayo de fase 2) <sup>183</sup>, y los **inhibidores de mTOR** (*mamalian target of rapamycin*), que es una vía alterada en múltiples tumores, como rapamicina o everolimus (actualmente en ensayos combinados con quimioterapia convencional, para la LLA refractaria) (Figura 13) <sup>184-186</sup>.

Los **inhibidores del FLT3** (receptor tirosín-quinasa expresado en las células hematopoyéticas CD34+, que activa la diferenciación y proliferación celular) podrían tener un papel importante en la LLA del lactante con reordenamiento MLL y los comentaremos con detalle en los próximos apartados.

Dentro de estos nuevos tratamientos, aunque ya los hemos mencionado previamente, están también los **inhibidores de tirosina-kinasa**, como el imatinib, cuya diana es el gen de fusión BCR-ABL1 (producto de la t(9;22) característica de la LLA Ph+). Se ha visto muy buenos resultados en estos pacientes (generalmente adolescentes) en estudios a largo plazo con imatinib y quimioterapia intensiva seguida de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos <sup>130,187-188</sup>. Últimos estudios avalan también la seguridad y eficacia del dasatinib en niños <sup>131</sup>.

Por último el bortezomib, es un **inhibidor del proteasoma**, que interfiere en el crecimiento celular a través de varios mecanismos e inactiva el factor nuclear kB. También en los últimos ensayos se ha demostrado la buena tolerancia de este fármaco en niños con LLA refractaria y resultados alentadores, especialmente cuando se combina con la quimioterapia convencional. El carfilzomib es otro inhibidor del proteasoma, pero más potente que bortezomib y existe un ensayo abierto en la actualidad para evaluar su eficacia (Figura 13) <sup>189-191</sup>.

Además de los grandes avances farmacológicos, un punto importante a mejorar en el tratamiento de estos pacientes es la **calidad de vida** de los supervivientes. No es suficiente con que vivan, sino que debemos conseguir que esto sea en las mejores condiciones (lo cual no se refleja en la SLE de los estudios), vigilando y estudiando la **toxicidad** de todos estos nuevos fármacos. El apoyo social, educacional y familiar será clave para mantener la mejor calidad posible <sup>192</sup>.

De forma paralela al desarrollo de nuevos tratamientos para la LLA pediátrica, están los avances en el conocimiento de la biología de la enfermedad, las alteraciones genéticas y moleculares, mecanismos de resistencia a fármacos, respuesta del huésped a los mismos (farmacocinética, farmacodinamia y farmacogenética), etc. <sup>34-35,106,193</sup>. Con tecnologías como la “*next-generation sequencing*” (NGS), es decir la secuenciación de ADN y ARN de células leucémicas, podemos identificar cambios estructurales genéticos submicroscópicos y alteraciones de secuencia que contribuyen a la leucemogénesis. Estos datos servirán para definir nuevos subtipos de LLA, mejorar respuesta al tratamiento,

reducir efectos adversos, identificar nuevos marcadores pronósticos, etc. Todo ello encaminado a una medicina cada vez más personalizada y precisa <sup>194</sup>.

Como conclusión podemos decir que las perspectivas futuras para mejorar el tratamiento de estos pacientes debería centrarse en un abordaje más individualizado basado en las características genómicas y la respuesta al tratamiento, la introducción de nuevos fármacos (moléculas específicas o inmunoterapia) y el seguimiento a largo plazo de estos niños para controlar los efectos tóxicos <sup>193</sup>. No hay que olvidar la gran utilidad de la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos y protocolos, pues ayudan a identificar el tratamiento óptimo para cada subtipo específico <sup>106-107</sup>.

### 1.3. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL LACTANTE

#### 1.3.1 INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA

Mientras que en el niño mayor de 1 año la LLA es el cáncer más frecuente, en los menores de 1 año se trata de una enfermedad rara y supone entre el 2-5% de la LLA pediátrica <sup>195-197</sup>. A su vez, su frecuencia es similar a la del grupo de adolescentes (15-19 años) <sup>198</sup>. Pese a su rareza, la LLA del lactante es de gran interés debido a la presentación clínica agresiva en un huésped especialmente vulnerable, la respuesta pobre a los tratamientos actuales y su biología característica, como iremos viendo. Es tan poco frecuente que incluso los centros más grandes de leucemia pediátrica tienen tan sólo algunos casos diagnosticados por año, lo que suele dificultar la adquisición de experiencia para el manejo de esta enfermedad <sup>195,198-199</sup>. Por otro lado, en contraste con lo que sucede en niños de edad superior, la incidencia de LLA en lactantes es muy similar a la de LMA (6-14% del total de LMA pediátrica), aunque con ligero predominio en niñas <sup>195,200</sup>.

Respecto a la incidencia en España de LLA en los lactantes en los últimos años, según el último informe del RETI que abarca los casos registrados entre 1990 y 2017, se registraron 184 casos de LLA en niños menores de 12 meses. Este dato supone un 3,8% de todas la LLA de la población pediátrica, cifra concordante con lo relatado en la bibliografía reciente <sup>5,201</sup>.

A pesar de los múltiples avances en el tratamiento de la LLA en la infancia, el pronóstico de los niños menores de 12 meses sigue siendo pobre, presentando este grupo mayor morbimortalidad que los niños mayores. Además, aunque la mayoría de los lactantes con LLA consigue remisión completa, muchos recaen durante el primer año. La supervivencia global (SG) oscila entre el 40-50%, según los últimos estudios, y la supervivencia libre de evento (SLE) varía desde un 17% hasta un 54% (Tabla 9) <sup>202</sup>. Los mejores resultados corresponden a los lactantes tratados con el protocolo de Interfant-99, que obtienen un 46% de SLE a 4 años y

una SG de 55,3%. Los resultados del grupo estadounidense *Children's Oncology Group* (COG) para el protocolo CCG 1953 fueron una SLE de 42% y una SG de 45% a 5 años <sup>203</sup>. Sólo el *Dana Farber Cancer Institute* (DFCI) obtuvo una SLE superior (54%), pero su estudio incluía sólo 23 pacientes frente a los 482 lactantes de Interfant-99, que es el estudio más grande hasta la fecha <sup>204</sup>. Actualmente está en marcha el protocolo Interfant-06, del que aún no hay resultados publicados <sup>205</sup>.

En España los datos registrados de los lactantes con LLA incluidos en los protocolos SHOP-94 y SHOP-99 hablan de una supervivencia ligeramente superior al 20%. Posteriormente comenzaron a tratarse en muchos hospitales con el protocolo específico para lactantes (LAL-LACTANTES/SHOP-02) <sup>206</sup>. De estos pacientes no hay datos de supervivencia publicados y nuestro estudio irá encaminado a analizar su supervivencia. En otros centros de nuestro país estos niños se están tratando con el protocolo de Interfant.

**Tabla 9: Resultados de los protocolos de tratamiento de diferentes grupos clínicos para leucemia linfoblástica aguda en lactantes.**

	Date (year)	CR rate	EFS or survival timepoint	EFS rate (SE)	Survival rate (SE)	Patients enrolled
DFCI (1985-95) <sup>1</sup>	1997	96%	4 year	54% (11)	-	23
Interfant-99	2007	94%	4 year	47% (2-6)	55% (2-7)	482
AIEOP-91/95 <sup>4</sup>	2006	96%	5 year	45% (95% CI 31-58)	-	52
BFM <sup>5</sup>	1999	95%	6 year	43% (5)	48% (6)	105
EORTC-CLCG <sup>6</sup>	1994	86%	4 year	43% (95% CI 24-62)	-	25
CCG-1953 <sup>7</sup>	2006	97%	5 year	42% (9)	45% (6)	115
CCG-1883 <sup>8</sup>	1999	97%	4 year	39% (4)	51% (4)	135
CCG-107 <sup>9</sup>	1999	94%	4 year	33% (5)	45% (5)	99
UKALL-92 <sup>9</sup>	2002	94%	5 year	33% (95% CI 23-44)	46% (95% CI 35-57)	86
POG 8493 <sup>10</sup>	1997	93%	4 year	28% (5)	-	82
POG alternating drugs <sup>11</sup>	1998	94%	4 year	17% (8)	-	33

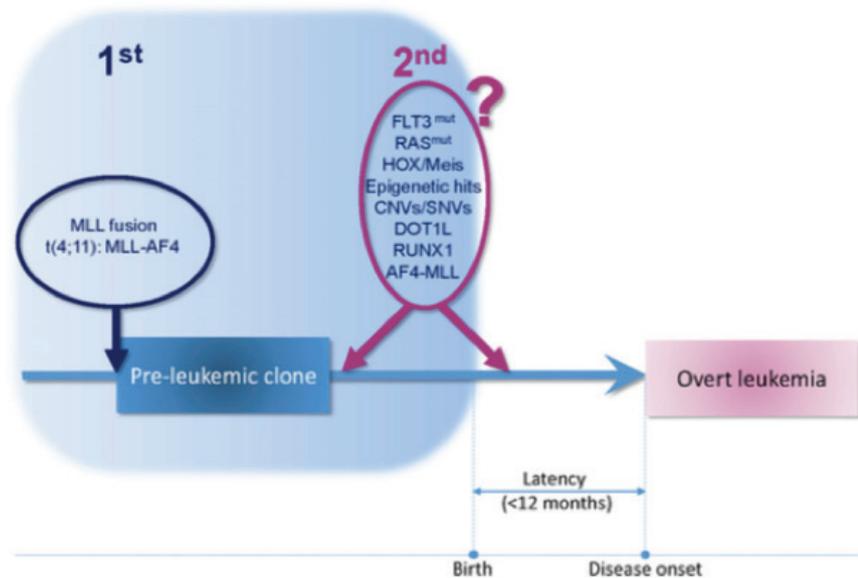
CR=complete remission. EFS=event-free survival. DFCI=Dana-Farber Cancer Institute (ALL Consortium; USA, Canada). AIEOP=Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (Italy). BFM=Berlin-Frankfurt-Münster (Austria, Germany, Switzerland). EORTC-CLG=European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Children's Leukaemia Cooperative Group (France, Belgium, and Portugal). CCG=Children's Cancer Group (US). UKALL=Medical Research Council United Kingdom. POG=Paediatric Oncology Group (USA).

De: Pieters R, Schrappe M et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 240-250 <sup>202</sup>.

### 1.3.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El riesgo del lactante de desarrollar una LLA procede de una gran variedad de factores ambientales y características genéticas <sup>207</sup>. Al igual que en la LLA del niño mayor, la etnia blanca se ha asociado con mayor incidencia de LLA en lactantes. Curiosamente, las mujeres tienen más riesgo que los hombres de desarrollar LLA durante los primeros 12 meses de vida, pero menor riesgo de leucemia a partir del año <sup>198,208</sup>.

La causa de la LLA en lactantes, como en la LLA de los mayores de 1 año, sigue siendo desconocida. Debido a la corta latencia de esta enfermedad se cuestiona si son necesarias mutaciones secundarias (prenatales tardías o postnatales tempranas) para desarrollar leucemia en estos niños o sería suficiente con una única alteración “in utero”, probablemente la fusión MLL-AF4, que aparece con mayor frecuencia en la LLA del lactante (Figura 15) <sup>199,209</sup>. Algunos estudios (como análisis retrospectivos de muestras neonatales y estudios de concordancia de gemelos) han demostrado que el reordenamiento de MLL se adquiere en los precursores hematopoyéticos en el útero y posteriormente se iniciaría la progresión a la leucemia <sup>198,210-212</sup>. La hipótesis de que sólo la alteración del MLL (o con muy pocas alteraciones genéticas secundarias) podría ser suficiente para el desarrollo de la LLA en el lactante (papel dominante por tanto en la leucemogénesis), se ve reforzada por estudios basados en la secuenciación completa del genoma que confirman la escasa presencia de otras alteraciones genéticas en estos lactantes MLL-AF4 positivos <sup>213-215</sup>. Unas de las posibles mutaciones secundarias que se barajan son las mutaciones RAS, que, además, se han asociado con un pronóstico pobre en estos pacientes <sup>216</sup>.

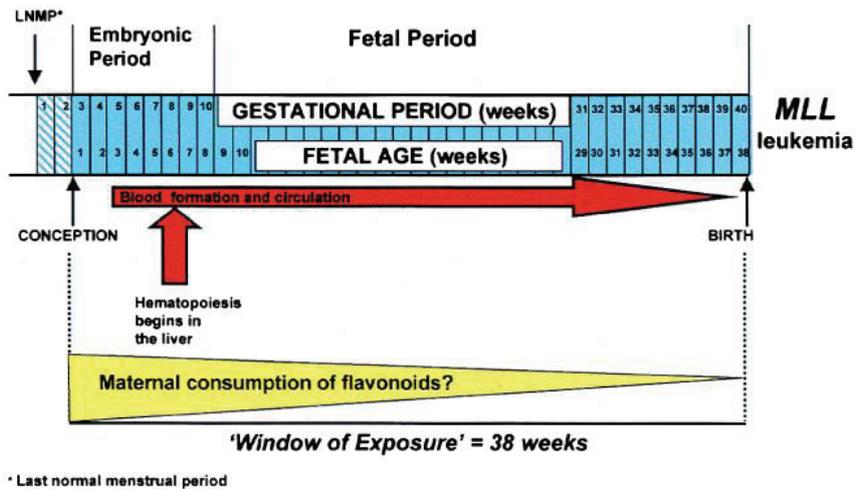
**Figura 15: Modelo del desarrollo de leucemia en el lactante con alteración MLL**

De: Sanjuan-Pla, Bueno C, Prieto C, et al. Revisiting the biology of infant  $t(4;11)/MLL-AF4+$  B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126(25):2676-85 <sup>199</sup>.

Se ha visto también que la leucemia con reordenamiento MLL ocurre en 2 situaciones clínicas diferentes: una en niños “de novo” y la otra en adultos el contexto de un síndrome mielodisplásico/LMA secundarios al tratamiento con inhibidores de la DNA topoisomerasa II. Esto ha llevado a la hipótesis, con el apoyo de diversos estudios, de que la exposición materna a inhibidores ambientales de la DNA topoisomerasa II (principalmente flavonoides presentes en algunos alimentos) podría contribuir al desarrollo de alteraciones en el gen MLL en el lactante <sup>46,217-218</sup>. Probablemente exista un intervalo “crítico” intra-útero en el que la exposición a niveles elevados de flavonoides junto con la proliferación de las células hematopoyéticas conduzcan a las recombinaciones del gen MLL (Figura 16). Sin embargo, sólo se ha visto incremento del riesgo de leucemia asociado al consumo de alimentos que contengan estos inhibidores de la topoisomerasa-II en el caso de la LMA, no la LLA <sup>217</sup>. Es más, Spector et al. demostraron que el consumo

de fruta y verdura durante el embarazo se asociaba a una disminución del riesgo de alteración de MLL en el lactante <sup>46</sup>.

**Figura 16: A pathway to infant leukemia?**



De: Ross JA. Dietary flavonoids and the MLL gene: A pathway to infant leukemia? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(9):4411-13 <sup>217</sup>.

En la línea de esos eventos adversos que ocurren prenatalmente están los estudios que sostienen que el consumo materno de alcohol durante el embarazo podría estar asociado con un incremento de la LLA en el lactante <sup>219-220</sup>. También el tabaco durante la gestación es otra de las exposiciones ambientales que se están barajando en la actualidad, pero los últimos estudios sugieren que no hay un incremento de la LLA <sup>43,219-221</sup>.

Otros estudios analizaron la historia obstétrica de la madre (mortinatos, abortos...) y algunas características del nacimiento como el peso al nacer, pero no se encontró asociación con el riesgo de leucemia del lactante <sup>222</sup>.

Marcotte et al. en un trabajo muy reciente de 2018 del COG sugieren un aumento del riesgo de LLA en lactantes con antecedente de cesárea (frente a parto natural) tanto programada, como emergente. Añaden también que la alteración en la colonización de la microbiota podría estar implicada en el desarrollo de la

leucemia en estos niños, si bien son necesarios más estudios que aclaren el mecanismo <sup>223</sup>.

### 1.3.3. PECULIARIDADES DE LA LLA DEL LACTANTE

La **patogénesis** en este grupo posee unas características especiales que hacen necesario emplear herramientas de tratamiento para la LLA diferentes a las utilizadas en el resto de niños.

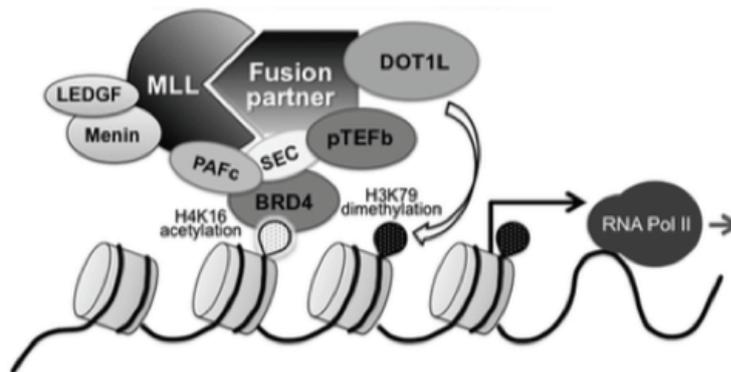
La LLA del lactante se caracteriza por algunos rasgos biológicos únicos como es la elevada frecuencia de alteraciones en el cromosoma 11q23 que afecta al **gen MLL**, ya sea por translocación (t(4;11) es la más frecuente) o como reordenamiento. El nombre, *Mixed Lineage Leukemia* (MLL o leucemia de linaje mixto), describe la coexistencia de características linfoides y mieloides, tanto morfológicas como fenotípicas, en la LLA del lactante <sup>224</sup>.

La línea germinal MLL (también conocida como KMT2A) en el cromosoma 11q23 es necesaria para la hematopoyesis normal <sup>225-227</sup>. El gen MLL es un homólogo humano de *Drosophila melanogaster trithorax* que codifica a una proteína de unión al ADN que produce la metilación de la histona H3 lisina 4 (H3K4) y regula de forma positiva la expresión génica (interviene en la transcripción) incluyendo múltiples genes *Hox*. Como resultado de translocaciones recíprocas con otros genes, se van a producir proteínas de fusión MLL que actuarán sobre la transcripción inapropiada de algunos genes dando lugar al desarrollo de la leucemia. En estas proteínas de fusión se van a reemplazar los dominios de represión transcripcional y de señalización nuclear ubicados en el extremo N-terminal de la proteína MLL, por los extremos C- terminales de los genes de fusión. Interacciones directas o indirectas de la metiltransferasa DOT1L, pTEFb (*positive transcription elongation factor b*), SEC (*super elongation complex*) y otros reguladores epigenéticos con proteínas de fusión MLL van a mejorar la expresión de genes leucemogénicos como HoxA9 y Meisa1 (Figura 17) <sup>208, 228-230</sup>.

Otro mecanismo descrito para estas proteínas de fusión es la sobreexpresión de la tirosin kinasa FLT3 (*fms-related tyrosine kinase 3*) que, como veremos, será una de las dianas terapéuticas en esta enfermedad, además de asociarse con el pronóstico de la misma <sup>231-232</sup>.

El reordenamiento más frecuente en la LLA del lactante es t(4;11)(q21;q23) (en un 50% de los casos), que codifica la proteína de fusión MLL-AF4, seguido de t(11;19)(q23;p13.3) o MLL-ENL y t(9;11)(q22;q23) o MLL-AF9 (en niños más mayores y se asocia con fenotipos más maduros) <sup>81,195,209,230,233-234</sup>.

**Figura 17: Acciones moleculares inducidas por la fusión MLL**



De: Tomizawa D. Recent progress in the treatment of infant acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics International*. 2015;57:811-819 <sup>208</sup>.

Desde el punto de vista biológico y clínico, la LLA del lactante consta de dos subtipos diferentes: uno incluye reordenamientos del gen MLL, que supone el 80% aproximadamente de la LLA del lactante; el otro con línea germinal MLL <sup>208,235</sup>. La LLA con reordenamiento MLL se trata de una leucemia altamente agresiva con un recuento leucocitario elevado y con afectación frecuente extramedular al diagnóstico (entre ellos el SNC). Este tipo de leucemia tiene un fenotipo precursor de células B CD-10 negativo muy inmaduro, que se da en 2/3 de los casos aproximadamente y se asocia con frecuencia con la coexpresión de antígenos mieloides específicos. Por otro lado, la LLA con MLL de línea germinal

generalmente ocurre en el lactante más mayor y tiene una célula B CD10 positiva más madura, que se asemeja más a la LLA del niño mayor y que, por tanto, se asocia con un mejor pronóstico <sup>236-237</sup>.

Respecto a las **características clínicas**, la presentación al diagnóstico de los lactantes con LLA difiere de la del niño mayor. A medida que nos alejamos del período neonatal las manifestaciones clínicas de la leucemia son más inespecíficas y se asemejan más a la leucemia del niño mayor. Sin embargo, en la época de lactante es más frecuente la existencia de hepatoesplenomegalia, una hiperleucocitosis marcada y la afectación del SNC (todo ello demuestra la elevada carga tumoral al diagnóstico en los lactantes con LLA) <sup>195-196,199,224,238</sup>. Mientras que el retraso ponderal, fiebre, petequias, etc. son síntomas inespecíficos de leucemia presentes a cualquier edad.

**Fenotípicamente**, como ya hemos dicho, la LLA del lactante con reordenamiento MLL se caracteriza por precursores inmaduros de las células B (CD34 y CD19 +) y ausencia de antígeno CD10, a la vez que expresan con frecuencia marcadores mieloides como CD15. El fenotipo B maduro o de células T es muy raro lo que nos sugiere que la LLA del lactante con r-MLL procede de una célula hematopoyética precursora inmadura que no está totalmente comprometida con el linaje linfoide <sup>224,239-241</sup>.

Por otro lado, las **células leucémicas** de los lactantes con LLA y reordenamiento MLL son más resistentes “in vitro” a la prednisolona y a la L-asparaginasa (y mayor “in vivo” a prednisona), que son los fármacos clave para tratar la LLA, que las células de los niños mayores con LLA. Sin embargo, las células de la LLA del lactante son más sensibles a la citarabina, sea cual sea el estado del gen MLL. Esta mayor sensibilidad se debe a una elevada expresión del transportador hENT1 (*human equilibrative nucleo-side transporter 1*) en las células leucémicas del lactante, del que depende la citarabina (ARA-C) para penetrar en la célula <sup>195,208,234,242</sup>. En estas características se basarán los diferentes protocolos específicos para tratar la LLA del lactante, haciendo uso de una quimioterapia

“híbrida” que combine fármacos orientados a la LLA y también a la LMA (especialmente citarabina).

Independientemente del estado del MLL siempre hay que tener precaución al pautar quimioterapia en lactantes, pues existen una serie de **diferencias anatómicas y fisiológicas** entre los niños menores de 1 año y los mayores, más notables a menor edad del lactante. En primer lugar, tienen un mayor porcentaje de agua corporal total y extracelular que los niños mayores o los adultos. También, menor relación peso corporal/superficie corporal, por lo que si calculamos la dosis por superficie corporal corremos el riesgo de sobredosificar. Además, poseen una menor actividad enzimática del citocromo P450, mayor fracción activa no unida de fármacos debido a la menor afinidad de estos a la proteína sérica y una función tubular y glomerular menor (se alcanza función adulta en torno a los 6 meses de edad). Todo ello hace que se recomienden ajustes de dosis para evitar toxicidad, aunque suelen ser algo arbitrarios debido a la falta de datos farmacocinéticos de muchos fármacos en niños de estas edades <sup>195,208,234</sup>. Lönnerholm et al. tras analizar un grupo de lactantes tratados con la primera administración de metotrexato a altas dosis, en el protocolo Interfant-99, concluyen que no hay evidencia suficiente para recomendar cambio en las dosis de metotrexato en estos niños. Sin embargo, visto el mal pronóstico de este grupo, podría considerarse aumentar la dosis en aquellos pacientes con niveles por debajo de la media después de la primera dosis de metotrexato <sup>243</sup>. Son necesarios, por tanto, más estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad, que orienten el ajuste de dosis de los fármacos antileucémicos en los menores de 12 meses <sup>195,234</sup>.

La LLA diagnosticada al nacimiento o durante el primer mes de vida, también llamada **leucemia congénita**, es un subtipo de LLA muy poco frecuente. Prácticamente no hay estudios publicados sobre el pronóstico de estos pacientes, la gran mayoría casos aislados, aunque se presupone que es muy malo. En 2002 Bresters et al. revisaron 24 pacientes con LLA congénita diagnosticados a lo largo de 25 años, que habían sido descritos como casos aislados, y todos ellos fallecieron <sup>244</sup>. En 2009, Van der Linden MH et al. publicaron la primera (y única hasta la fecha) serie de pacientes con LLA congénita (30 pacientes), que se trataron con el

protocolo Interfant-99. Observaron mayor recuento de leucocitos al diagnóstico y mayor incidencia de reordenamiento MLL al compararlos con lactantes mayores. En el último seguimiento que hicieron a estos pacientes, la supervivencia era del 17%. También objetivaron una tasa elevada de recaída, que quizás se corresponda con la reducción de dosis debida a la corta edad de estos pacientes. El perfil de toxicidad, sin embargo, se asemejaba mucho al resto de lactantes, lo que justifica continuar aplicando tratamientos con intención curativa en los neonatos, a la vez que son necesarias el desarrollo de nuevas estrategias para prevenir la recaída precoz <sup>245</sup>.

#### 1.3.4. FACTORES PRONÓSTICOS

De todos los factores pronóstico conocidos, la presencia de **reordenamiento MLL** es el más potente. Existen otros factores como el recuento elevado de leucocitos, la afectación del sistema nervioso central o la ausencia de expresión de CD10 en las células leucémicas que también tienen valor pronóstico, pero están altamente relacionados con el reordenamiento MLL <sup>203,208</sup>. Hilden et al. analizaron los factores pronósticos de un grupo de lactantes del CCG (Children Cancer Group) 1953 y objetivaron una SLE a 5 años menor, y estadísticamente significativa, en los lactantes con r-MLL (33,6%) en comparación con los que no presentaban r-MLL (60,3%). Además, el análisis no mostró diferencias en el pronóstico comparando los diferentes tipos de reordenamiento, concretamente t(4;11) no tenía peor pronóstico que t(11;19) y t(9;11) <sup>203</sup>.

El segundo factor pronóstico más importante, por detrás del reordenamiento MLL, es la **edad al diagnóstico**. La supervivencia de los menores de 3-6 meses es muy pobre comparada con la de los lactantes más mayores. Hilden et al. observaron una mejoría de la SLE a 5 años en los lactantes más pequeños (<90 días) que sobrevivieron a la inducción, tras intensificar el tratamiento en el protocolo CCG 1953 en comparación con CCG 1883, y esto fue suficiente para superar la recaída tardía <sup>203</sup>.

Aunque en alguna serie de casos el sexo femenino es más frecuente, esto no parece ser un factor que influya en el pronóstico<sup>202,235</sup>. La expresión de CD10 y el estado del gen MLL tienen una relación tan estrecha con los lactantes con LLA que es muy difícil evaluar su significado pronóstico de forma independiente<sup>203</sup>.

Finalmente, la evaluación de la **respuesta al tratamiento**, inicialmente controlada mediante el conteo de blastos en sangre periférica tras el tratamiento con corticoides, se ha convertido también en un convincente factor pronóstico<sup>208,246</sup>. La mala respuesta a la prednisona más frecuente en los lactantes, en comparación con los niños mayores, posiblemente se deba al aumento de la quimiorresistencia en este grupo<sup>209</sup>. Las bajas tasas de segunda remisión que refiere el grupo de leucemia pediátrica japonés (JPLSG-*Japanese Pediatric Leukemia Study Group*), en aquellos lactantes que recaen tras el tratamiento inicial, son compatibles con esta hipótesis. En el protocolo de Interfant-99 una respuesta pobre a la prednisona ( $\geq 1000$  blastos/ $\mu\text{L}$  en sangre periférica en el día 8) fue un factor pronóstico negativo independiente<sup>202</sup>.

En los últimos años se ha visto que la detección de la **enfermedad mínima residual** (EMR), que en mayores de 1 año ya tenía una fuerte significación pronóstica, también añade un valor para reconocer los grupos de riesgo en los pacientes menores de un año con LLA y puede ser empleada, a su vez, para establecer el tratamiento adecuado de estos. Según Van der Velden et al., la EMR tiene un valor pronóstico independiente, pues mide “in vivo” la eficacia terapéutica, que representa una combinación compleja de parámetros diferente de las características clínicas y de laboratorio típicas al diagnóstico. En el análisis de la EMR, la detección del reordenamiento MLL, al mantenerse estable durante toda la enfermedad, se prefiere a los reordenamientos Ig/TCR, los cuales subestiman la carga real de EMR<sup>248</sup>. Sutton S et al. en un estudio reciente analizan los datos de EMR de pacientes tratados con el protocolo de Interfant-06 y refieren también que la cuantificación de EMR basada en el reordenamiento de MLL es efectiva en estos pacientes y también puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>249</sup>. Popov et al. proponen la determinación de EMR en el día +15 para predecir la respuesta al tratamiento e identificar (junto con otros criterios de Interfant-06) a

los pacientes de riesgo estándar <sup>250</sup>. La determinación de EMR es útil también para predecir la recaída en los lactantes con LLA <sup>251</sup>.

En el caso del protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02, utilizado en España desde el 2002, para la evaluación de la remisión se realizan controles protocolizados en médula ósea al diagnóstico, a los 14 y 28 días de tratamiento y al finalizar el mismo. El estudio de la EMR se puede realizar a través de diferentes técnicas como el seguimiento del inmunofenotipo, el estudio citogenético y el estudio molecular. El estudio molecular se realiza mediante el análisis de las alteraciones moleculares o de los reordenamientos de los genes que codifican la síntesis de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas y del receptor T. Se recomienda realizar este estudio al final de la inducción, de la consolidación, a los 12 meses del tratamiento y al finalizarlo <sup>206</sup>.

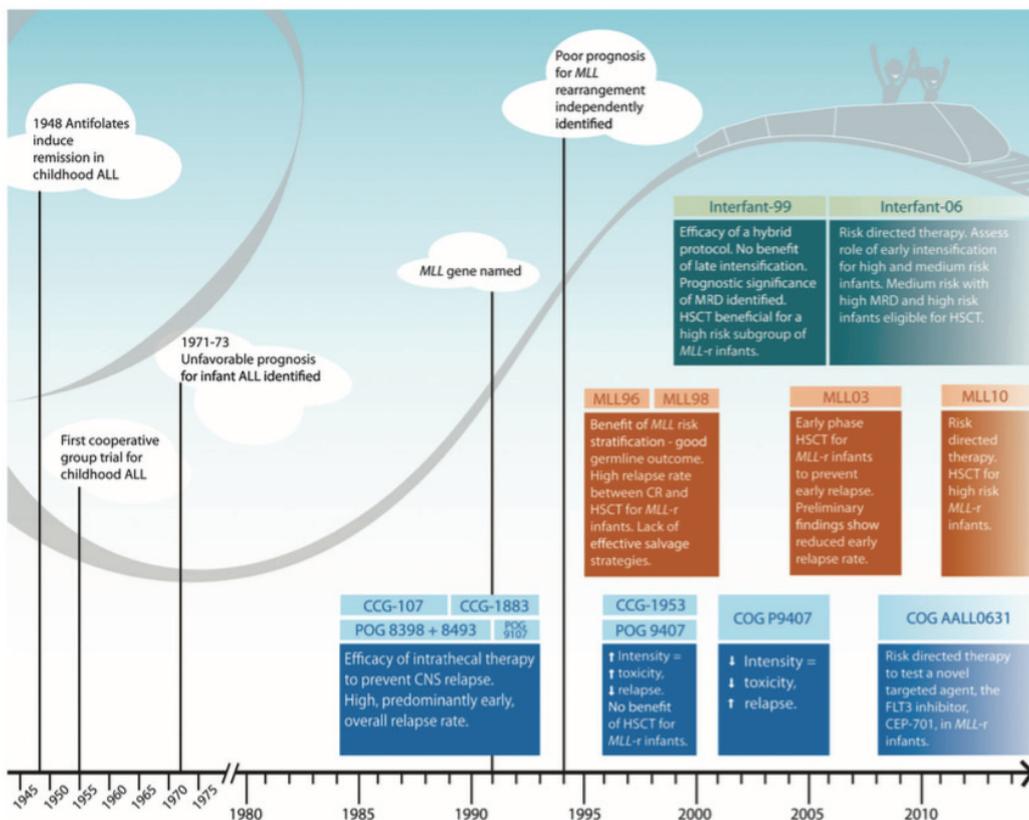
### 1.3.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de los lactantes con LLA, especialmente aquellos con reordenamiento MLL, que suponen el 80% de los casos aproximadamente, continúa siendo un reto para los Oncohematólogos Pediátricos en todo el mundo. La formación de grupos de estudio clínico colaborativos en Europa, América y Asia, junto con el empeño en la mejora del tratamiento de estos pacientes, ha permitido “rescatar” a casi la mitad de los pacientes con reordenamiento MLL empleando regímenes de quimioterapia intensiva con o sin trasplante de progenitores hematopoyéticos <sup>208</sup>. Los últimos estudios apuntan hacia una SLE del 40-50% (Tabla 9) <sup>202,209,252</sup>. Aunque la mayoría de los lactantes con LLA consiguen la remisión completa, la elevada tasa de recaída, especialmente durante el primer año tras la remisión, hace que el pronóstico no sea favorable <sup>209</sup>. Sin embargo, el progreso en el tratamiento de la LLA en los menores de 1 año va muy por detrás de la gran mejora en los regímenes de tratamiento para la LLA en niños mayores, que ha resultado en un SLE del 80% y una SG ya en torno al 90%, según los últimos

estudios <sup>16</sup>. Por tanto, son necesarias estrategias terapéuticas más adecuadas para mejorar el pronóstico de estos lactantes con LLA.

Históricamente los lactantes se trataban con protocolos de LLA pediátrica adaptados según riesgo. Estos estudios fueron fundamentales para identificar la necesidad de protocolos específicos, determinar factores pronósticos y el requisito de unificar grupos de estudio para superar las limitaciones que supone la baja incidencia de esta enfermedad. Todo ello llevó al desarrollo de múltiples estudios colaborativos específicos para lactantes (Figura 18) <sup>252</sup>.

**Figura 18. Evolución de los diferentes grupos de estudios colaborativos de LLA del lactante a nivel mundial**



De: Kotecha RS, Gottardo NG, Kees UR, Cole CH. The evolution of clinical trials for infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2014;4(4):e200 <sup>252</sup>.

Actualmente hay 3 grupos de estudio colaborativos que están llevando a cabo ensayos clínicos específicos para la LLA del lactante: Interfant (Interfant-06), COG (AALL0631) y JPLSG (MLL-10) <sup>198,252</sup>. Todos ellos han adoptado una estrategia de inducción igual, basada en el Interfant-99 <sup>202</sup>. En la Tabla 10 podemos ver un resumen de las principales características de cada uno de ellos.

**Tabla 10. Principales características de los grupos de estudio colaborativos de LLA del lactante**

	Interfant	COG	JPLSG
<b>Alto-riesgo</b> (MLL más...)	Edad <6 m y PRP o leucocitos $\geq$ 300 000/ $\mu$ L	Edad <3 m	Edad <6 m o afectación SNC
<b>Intervención aleatorizada postinducción</b>	Protocolo IB vs ADE/MAE	$\pm$ FLT3 TKI	Ninguna (brazo único)
<b>TPH</b>	Todos los de alto riesgo y EMR positiva final consolidación	Ninguno	Todos los de alto riesgo

*PRP, pobre respuesta a prednisona; EMR, enfermedad mínima residual; Protocolo IB, ciclofosfamida, citarabina, 6-MP (consolidación); ADE/MAE, citarabina, daunorrubicina, etopósido/mitoxantrona, citarabina, etopósido (consolidación); TKI, inhibidor tirosina kinasa*

*Modificado de: Brown P. Treatment of infant leukemias: challenge and promise. Hematology. 2013;2013(1):596-600 <sup>198</sup>.*

En 1999 se inició **Interfant**, un gran grupo de estudio internacional colaborativo, para desarrollar tratamientos comunes para la LLA del lactante y tratar de mejorar el resultado de estos niños más pequeños. El protocolo **Interfant-99** fue el primer protocolo de tratamiento de este grupo de colaboración que consistió en todos los principales grupos de estudio europeos y varios grupos de estudio y grandes centros de oncología pediátrica fuera de Europa. Esto condujo al ensayo más grande de LLA del lactante hasta entonces conocido que incluyó 482 pacientes con una mediana de seguimiento desde el diagnóstico de 38 meses <sup>202,253</sup>.

Este estudio, basándose en resultados de estudios previos del grupo BFM, empleó un tratamiento híbrido que incluía fármacos empleados tanto para la LLA

como para la LMA, a la vez que se minimizó el uso de antraciclinas y agentes alquilantes <sup>246</sup>. Todos los lactantes recibieron 7 días de prednisona y se estratificaron en riesgo estándar o alto riesgo en función del recuento de blastos en sangre periférica el día +8 (</≥ 1000 células/μL). Posteriormente, los lactantes de alto riesgo podían recibir TPH al final de la reinducción si existía un donante apropiado o, en caso contrario, recibir citarabina y etopósido junto a su tratamiento estándar de mantenimiento. La dosis de fármacos en este protocolo se calcularon según la superficie corporal. La remisión completa (RC) se alcanzó en el 93,9% de los 474 lactantes evaluables al final de la inducción <sup>202</sup>. La SLE y SG a 5 años fueron de 46,1% y 55,2% respectivamente <sup>253</sup>. Estos resultados son mejores que los logrados con la mayoría de los protocolos anteriores (Tabla 9). El *Dana Farber Cancer Institute* (DFCI) reportó una SLE mayor (54% a 4 años), pero sólo incluía 23 pacientes <sup>204</sup>. Otro estudio japonés obtuvo una SLE del 52%, pero no proporcionaban detalles de todos los participantes del estudio <sup>236</sup>. Los lactantes sin r-MLL fueron los que obtuvieron mejores resultados con una SLE a 5 años de 74%. La tasa global de recaída fue del 34%: un 26% de recaídas en MO, 3% recaídas aisladas en SNC, 5% recaídas combinadas MO y extramedular y 1% otros (piel, testículos) <sup>202</sup>. También se vio un aumento significativo de recaída en los casos de leucemia congénita <sup>245</sup>. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 8 meses (rango 0 -34 meses), lo que indica que la recaída MO muy temprana sigue siendo el principal problema en el tratamiento de la LLA infantil.

Los factores pronósticos independientes que se asociaron más estrechamente con peores resultados incluyeron la presencia de reordenamiento MLL y la edad < 6 meses al diagnóstico. Una respuesta pobre a la prednisona el día 8, la negatividad del CD10 y el recuento de leucocitos ≥ 300 x 10<sup>9</sup>/L al diagnóstico también podían predecir el pronóstico, al analizar estos pacientes en subgrupos según r-MLL y la edad. Respecto a los tipos de r-MLL, la mayoría fueron t(4;11) y t(11;19) y se encontraron en lactantes más pequeños, mientras que la t(9;11) se observó en lactantes mayores (6-12 meses) <sup>202</sup>. El protocolo Interfant-99 también evaluó la eficacia de una intensificación tardía (que incluía vincristina, 6-mercaptopurina, dosis alta de metotrexato, dosis alta de citarabina, asparraginas y triple terapia intratecal adicional), entre la reinducción y el mantenimiento, sin

observar diferencias en el resultado con los pacientes que no la recibieron, pero sí se objetivó una importante toxicidad en esta fase <sup>202</sup>. Se realizó determinación de EMR tras la inducción y la consolidación (mediante PCR de los reordenamientos de receptores Ig/T o del gen MLL) en 99 niños. Se observó una asociación entre EMR elevada y baja SLE, además de mayor recaída en los que tenían niveles de EMR  $\geq 10^4$ .<sup>248</sup> Se realizó TPH en 37 lactantes con r-MLL a la edad media de 5 meses de la primera remisión completa. Al comparar estos niños con los 240 lactantes con r-MLL que recibieron sólo quimioterapia después de la RC, se observó un aumento significativo de la SLE y la SG sólo en un subgrupo de los pacientes trasplantados que tenían factores pronóstico desfavorables (edad < 6 meses y respuesta pobre a la prednisona el día 8 o leucocitosis al diagnóstico  $\geq 300 \times 10^9/L$ ) <sup>253</sup>.

Todos los resultados obtenidos en el estudio Interfant-99 sirvieron para poner en marcha otro protocolo internacional para el tratamiento de la LLA en el lactante bajo el nombre de **Interfant-06**, iniciado en abril de 2006 y que continúa en marcha a fecha de hoy <sup>205</sup>. En este nuevo protocolo se hace hincapié en la estratificación inicial del riesgo basada en el estado del MLL, la edad y el recuento leucocitario (bajo riesgo si MLL germinal, alto riesgo si: r-MLL y < 6 meses al diagnóstico y recuento de leucocitos  $\geq 300 \times 10^9/L$  y/o respuesta deficiente a prednisona en el día 8 y riesgo intermedio el resto de casos). El objetivo del estudio es evaluar la intensificación temprana para mejorar el resultado y prevenir la recaída temprana, en oposición a la intensificación tardía considerada para Interfant-99 <sup>252</sup>. Se mantiene la misma terapia de inducción que en Interfant-99, salvo la intensificación del tratamiento con asparraginas. En el mantenimiento se elimina la dexametasona y la vincristina. La quimioterapia de las fases de consolidación y mantenimiento se administra en función del riesgo y usan fármacos empleados frente a la LMA. Al considerar que la terapia estándar del Interfant-99 no era lo suficientemente efectiva como brazo control se cambia el brazo estándar por el protocolo regular de BFM justo tras la inducción. Este brazo estándar BFM se compara con dos ramas experimentales, 2 bloques de quimioterapia con fármacos anti-LMA. La única diferencia con respecto al TPH es que los pacientes de alto riesgo serán elegibles para el TPH alogénico. La tasa de

recaída del SNC en el Interfant-99 fue baja sin irradiación del SNC, por lo que la terapia dirigida al SNC no se modifica con el protocolo nuevo.

En el año 2000 se constituyó el *Children's Oncology Group* (COG), que incluyó el *Children's Cancer Group* (CCG) y el *Pediatric Oncology Group* (POG), que fueron los primeros grupos cooperativos que desarrollaron ensayos clínicos específicos para la LLA del lactante <sup>252</sup>. Los estudios iniciales (CCG-107, CCG-1883, POG 8398 + 8493, POG 9107), aunque con pequeños matices cada uno de ellos, concluyeron que la terapia intratecal era eficaz para prevenir la recaída del SNC y observaron que existía una tasa de recaída global elevada, sobre todo precoz <sup>203,254-255</sup>. Al aumentar la intensidad del tratamiento en el CCG-1953 y POG 9407 se observó menor recaída, pero mayor toxicidad <sup>256</sup>. No objetivaron beneficio del TPH en los lactantes con r-MLL <sup>257</sup>. El COG continuó con el POG 9407 (2001-2006), en el que se realizaron modificaciones que lograron reducir la toxicidad, pero se vio un aumento en la tasa de recaída <sup>258</sup>. Actualmente el ensayo COG que está en marcha es el AALL0631 y se abrió en 2008. El objetivo principal de este estudio es testar un nuevo fármaco diana para los lactantes con r-MLL, una molécula selectiva capaz de inhibir al FLT3, que es el CEP-701. En función del riesgo y basándose en los factores pronóstico encontrados en los estudios previos (estándar los que no tienen r-MLL, intermedio con r-MLL y  $\geq 90$  días al diagnóstico y alto si r-MLL y  $< 90$  días al diagnóstico) los pacientes reciben el tratamiento quimioterápico (una modificación del COG P9497) y posteriormente son aleatorizados para recibir el nuevo tratamiento. Aún no hay resultados de este estudio.

El *Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group* (JPLSG) se fundó en 2003 (unificando varios grupos de estudio japoneses) <sup>252</sup>. Previamente, el *Japan Infant Leukemia Study Group* (JILSG) llevó a cabo dos protocolos, MLL96 y MLL98, que recogieron 102 lactantes entre 1995 y 2001. Estos estudios se centraron en demostrar la importancia de la terapia basada en la estratificación según el riesgo y, en concreto, en función de la presencia o no de reordenamiento MLL. Los que no presentaban r-MLL tuvieron un resultado significativamente mejor, mientras que los que tenían el r-MLL tenían una elevada tasa de recaída entre la remisión completa y el trasplante <sup>236,247,253</sup>. El estudio MLL03 fue encaminado a prevenir la

recaída temprana de los lactantes con r-MLL mediante el trasplante precoz (antes de los 4 meses después de la primera RC) y se consiguió disminuir la recaída temprana, pero un número considerable de pacientes continuaron recayendo lo que mostró su limitada eficacia (además de los efectos adversos derivados del trasplante) <sup>259</sup>. Actualmente el ensayo que está en marcha es el MLL10, que se inició en 2011, y su objetivo es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento en función del riesgo con una nueva estratificación: riesgo bajo los lactantes sin r-MLL (y se tratan con la quimioterapia del MLL96/98), riesgo intermedio lactantes con r-MLL de  $\geq 180$  días de edad y sin afectación de SNC (tratados con quimioterapia intensiva y sin TPH en la primera RC), alto riesgo los lactantes con r-MLL y  $< 180$  días o con enfermedad del SNC (tratados con combinación de quimioterapia y TPH en primera RC).

Las comparaciones de los tratamientos de los diferentes protocolos y sus resultados son difíciles ya que la mayoría difieren en muchos detalles e incluyen muy pocos pacientes (excepto Interfant-99, con 482 pacientes, hasta ahora el estudio más grande de LLA del lactante) <sup>234</sup>. Sin embargo, podemos resumir como principales resultados de todos estos estudios en, en primer lugar, la eliminación de la radioterapia craneal, tras el descubrimiento de la terapia sistémica intratecal y metotrexato (MTX) y citarabina (ARA-C) a dosis altas como una estrategia de tratamiento superior y efectiva para la profilaxis de la enfermedad del sistema nervioso central, con un mejor resultado del desarrollo neurológico. También, la identificación de los diferentes factores pronósticos, principalmente la edad temprana y la presencia de reordenamiento, ha establecido la base para la estratificación del riesgo en los ensayos clínicos actuales. Por último, se han podido ir definiendo, aunque aún queda mucho por investigar en esta línea, límites para la intensificación de la quimioterapia y optimizar así el equilibrio entre eficacia y toxicidad del tratamiento. Pero a pesar de esta intensificación de los agentes quimioterápicos, aún no se ha observado una mejora marcada en la supervivencia, debido al equilibrio entre recaída y toxicidad <sup>252</sup>.

En España hasta el año 2002 los lactantes o menores de 12 meses se trataban con el mismo protocolo que el resto de niños (salvo pequeñas

modificaciones). En concreto, los protocolos vigentes entonces habían sido SHOP 94 y 99. Dadas las peculiaridades de la LLA en el lactante, que hemos detallado previamente, se vio la necesidad de establecer un protocolo específico, que se llevó a cabo por parte de la Sociedad Española de Oncología y Hematología Pediátricas (SEHOP). Este protocolo de estudio y tratamiento, LAL-LACTANTES/SHOP-02, ha permitido hacer un seguimiento centralizado de estos pacientes <sup>206</sup>. Los profesionales de cualquier hospital de España que querían incluir pacientes debían rellenar una hoja de recogida de datos (evaluando pruebas al diagnóstico, toxicidad, respuesta al tratamiento, etc.) que luego se vuelcan en una base central.

Este protocolo (LAL-LACTANTES/SHOP-02) recomendaba nuevas herramientas terapéuticas para el manejo de estos niños. En primer lugar, la introducción precoz de arabinósido de citosina (ARA-C) a dosis bajas y, posteriormente, a altas dosis, dada la especial sensibilidad de los linfoblastos a este fármaco. El periodo de consolidación se acorta, con ciclos de quimioterapia semanales y más intensos. Incluye también la eliminación de la radioterapia, incluso en caso de afectación del SNC, dado que la quimioterapia intratecal y las altas dosis de quimioterapia sistémica suponen una estrategia terapéutica efectiva para la profilaxis de la enfermedad a nivel del SNC, con una mejora en el pronóstico neurológico. Además, hay una utilización escasa de fármacos potencialmente tóxicos, como son la ciclofosfamida y el etopósido, y se administran dosis de antraciclinas tolerables. Por último, la administración de fármacos en los menores de 1 año se hacía en relación al peso, no a la superficie corporal.

El papel del **trasplante de progenitores hematopoyéticos** en la LLA del lactante no está claro. No hay datos para apoyar un uso extensivo del TPH en primera remisión completa y, hasta la fecha, hay muy pocos estudios en marcha que comparen el tratamiento con quimioterapia exclusiva con el TPH <sup>252</sup>. Algunos artículos sugieren que el uso de TPH contribuye a un resultado favorable en la LLA del lactante, pero estos estudios no tenían un brazo control en el que los pacientes sólo recibieron quimioterapia, los datos no se corrigieron según el tiempo hasta realizar el TPH y en uno de estos estudios se utilizó irradiación corporal total, que

produce efectos tardíos graves en los lactantes <sup>260,261</sup>. En el estudio de Interfant-99, donde sí se corrigieron estos tiempo de espera al TPH, no se observó diferencia en los resultados para los lactantes con una respuesta pobre a la prednisona que recibieron TPH o quimioterapia de mantenimiento <sup>253</sup>. Pui et al. en un gran análisis retrospectivo intergrupar no observaron diferencias entre los casos con reordenamiento MLL que recibieron o no TPH <sup>262</sup>. Kosaka et al. sugirieron que el TPH precoz con un régimen de acondicionamiento menos tóxico, podría mejorar el pronóstico <sup>263</sup>.

Dada la incertidumbre sobre la eficacia del TPH y el riesgo elevado de morbi-mortalidad, muchos grupos están limitando o incluso retirando el TPH de sus protocolos para los lactantes con r-MLL. Como ya hemos comentado, el ensayo clínico MLL10 del grupo japonés está estudiando los resultados de un tratamiento excluyendo el TPH. El grupo COG no lo incluye en su estudio AALL0631 e Interfant-06 sólo lo incluye en el grupo de alto riesgo <sup>264</sup>. Por tanto, aunque el TPH podría tener cierto beneficio en lactantes con r-MLL y respuesta pobre a la quimioterapia, habrá que seleccionar estos pacientes de forma muy cautelosa y basándose en los factores de riesgo individuales <sup>230</sup>. En el caso de los pacientes sin r-MLL y en primera remisión completa, el TPH no tiene papel, pues se pueden curar con quimioterapia exclusiva <sup>236</sup>.

En España, los buenos resultados publicados en los últimos años de TPH en niños, sugerían la necesidad de introducir de forma precoz esta herramienta terapéutica en el tratamiento de la LLA en lactantes <sup>265</sup>. De forma que, tal como indica el protocolo (LAL-LACTANTES/SHOP-02), en todos los pacientes con donante familiar HLA idéntico se haría trasplante alogénico y en pacientes sin donante familiar HLA idéntico, autólogo. También recibirían TPH alogénico los pacientes con t(4;11) o los que presenten reordenamiento MLL asociado a signos de mal pronóstico como hiperleucocitosis ( $>100000/\text{mm}^3$ ) al diagnóstico, afectación del SNC o inmunofenotipo pro-B. En caso de que estos pacientes no dispongan de donante familiar habría que buscar un donante no familiar o sangre de cordón HLA compatible. Se planteaba una continuación del tratamiento con

quimioterapia de mantenimiento estándar en los pacientes que receptores de un TPH autólogo, una vez reconstituida la hematopoyesis <sup>206</sup>.

Basándose en las diferentes propuestas de los principales grupos colaborativos de estudio de la LLA en lactantes (Children’s Oncology Group (GOG), Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) e Interfant Study Group), se está llevando un protocolo de colaboración conjunta para estandarizar el tratamiento de estos pacientes. Brown et al. en un trabajo muy reciente resumen cuál sería la estrategia de tratamiento consensuada por estos grupos <sup>266</sup>.

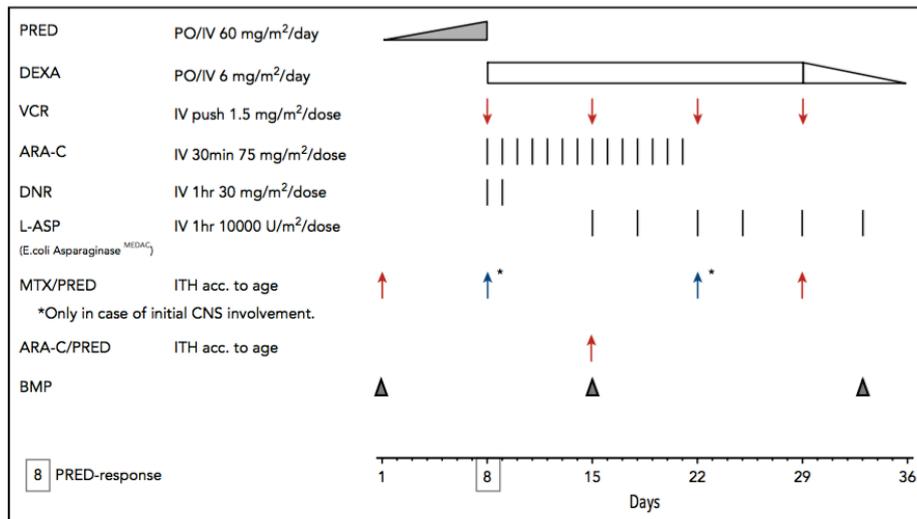
**Tabla 11. Resumen del consenso de tratamiento de la LLA del lactante según los principales grupos de estudio**

<b>GRUPO DE RIESGO</b>	<b>DEFINIDO POR...</b>	<b>TRATAMIENTO RECOMENDADO</b>
<b>Alto</b>	r-MLL, menor edad, negativización tardía de la EMR	Inducción de Interfant, quimioterapia intensa de consolidación, después considerar fuertemente TPH (evitar irradiación corporal total e intentar TPH cuando sean $\geq 6$ m); continuar consolidación y mantenimiento si no es posible TPH.
<b>Intermedio</b>	r-MLL, mayor edad, negativización precoz de la EMR	Inducción de Interfant, quimioterapia de consolidación y mantenimiento.
<b>Bajo</b>	No alteración MLL	Inducción de Interfant, continuar con mismo tratamiento que la LLA pediátrica (quimioterapia según grupo de riesgo basada en la genética y la respuesta de la EMR).

*Modificado de: Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. Blood. 2019;133(3):205-214 <sup>266</sup>.*

Estos tres grupos cooperativos en el momento actual administran a sus pacientes la quimioterapia de inducción de Interfant (Figura 19).

**Figura 19. Inducción de Interfant, utilizada por Interfant, COG y JPLSG**



PRED: prednisona; DEXA: dexametasona; VCR: vincristina; ARA-C: citarabina; DNR: daunorrubicina; MTX: metotrexato; BMP: aspirado médula ósea.

De: Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood*. 2019;133(3):205-214 266.

En cuanto a la **recaída**, los lactantes con LLA y r-MLL que recaen tienen un pronóstico muy desfavorable y existen pocos estudios que se centren en analizar este subgrupo de pacientes <sup>230</sup>. Es muy difícil conseguir una segunda remisión completa y generalmente viven poco tiempo. En estos casos sí que es necesario realizar TPH, aunque no existen pautas de tratamiento bien definidas y generalmente se incluyen en protocolos de recaída de LLA pediátrica o tratamientos individualizados <sup>235,247,252,267</sup>. Son estos pacientes, por tanto, los que más se van a beneficiar de su inclusión en ensayos clínicos con nuevos fármacos.

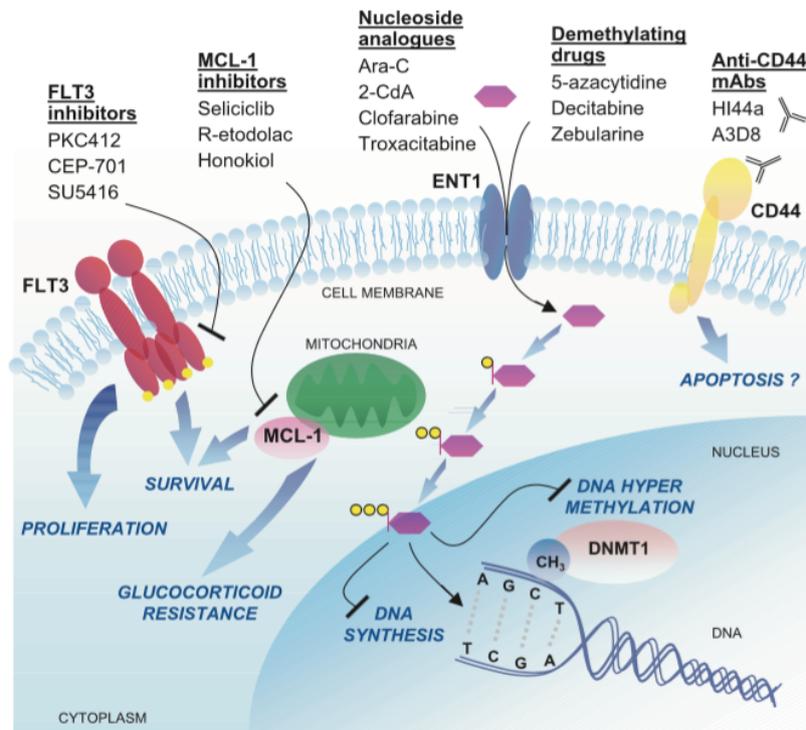
Independientemente del protocolo que vayamos a emplear, hay que tener en mente los posibles **efectos secundarios a largo plazo**, especialmente en los lactantes tratados con TPH. Estos efectos no son bien conocidos, pues la LLA del lactante es poco frecuente y, debido a su mal pronóstico, la investigación clínica se ha centrado principalmente en mejorar la supervivencia <sup>230,268</sup>. Tomizawa D et al. ya remarcaron, al analizar los resultados de los estudios MLL96/98, la importancia de los efectos tardíos en estos pacientes (alteraciones endocrinas, complicaciones pulmonares, dentales, dermatológicas, oftalmológicas, problemas neurocognitivos, etc.), y con ello la necesidad de modificaciones futuras del tratamiento <sup>235</sup>. El estudio más grande, y también más reciente, sobre los efectos a largo plazo en los supervivientes de leucemia del lactante es el de Gandemer V et al <sup>269</sup>. Este trabajo describe que el 75% de estos niños van a tener al menos un efecto secundario tardío, principalmente falta de crecimiento y alteraciones endocrinológicas (ya descritos en la literatura para la LLA pediátrica en niños mayores). Los autores sugieren que la eliminación reciente de la irradiación y el uso restringido de agentes alquilantes y antraciclinas probablemente haya contribuido a que el riesgo de secuelas cardíacas y del SNC sea bajo. Sin embargo, hay otros efectos secundarios como los tumores secundarios y el síndrome metabólico que requerirán un seguimiento más largo para evaluar su afectación en estos niños.

Junto con todos los tratamientos antes mencionados, el **tratamiento de soporte** en la LLA del lactante, va a ser un pilar fundamental, ya que estos pacientes son particularmente vulnerables a la terapia citotóxica intensiva. Especialmente durante la fase de inducción los lactantes tienen un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral y hemorragia intracraneal por alta carga tumoral en los pacientes con MLL-r, junto con el riesgo de mucositis, infecciones graves y complicaciones pulmonares <sup>208</sup>. En el caso de las afecciones respiratorias, el virus respiratorio sincitial (VRS), tan frecuente en la etapa de lactante, puede causar complicaciones graves, que en ocasiones llevan a la muerte de estos niños. En Japón se ha aprobado recientemente el uso de palivizumab (un anticuerpo monoclonal empleado ampliamente en pacientes de riesgo como prematuros o cardiopatas) en niños menores de 2 años con enfermedad maligna que estén en tratamiento con quimioterapia <sup>270</sup>.

### 1.3.6. NUEVAS TERAPIAS

Es necesario el desarrollo de nuevas terapias dirigidas y basadas en la biología particular de la leucemia linfoblástica del lactante con fármacos específicos. Los ensayos clínicos para la LLA del lactante han ido evolucionando significativamente a lo largo del tiempo y proporcionando nuevos avances. A pesar de ello, la supervivencia continúa siendo significativamente inferior a la de los mayores de 1 año. La intensificación de la quimioterapia convencional con o sin trasplante de progenitores hematopoyéticos ha permitido la curación en aproximadamente el 50%, pero esto se aleja de ser satisfactorio y las probabilidades de que mejoren estos resultados son bastante bajas. Son urgentes, como venimos diciendo, nuevas terapias, especialmente para aquellos niños con reordenamientos del gen MLL <sup>209,230</sup>. En la Figura 20 vemos algunas de las novedades terapéuticas de los últimos años para el tratamiento de estos pacientes, basadas fundamentalmente en la terapia dirigida o “*target therapy*”.

**Figura 20. Esquema de diferentes estrategias terapéuticas para la leucemia linfoblástica aguda del lactante**

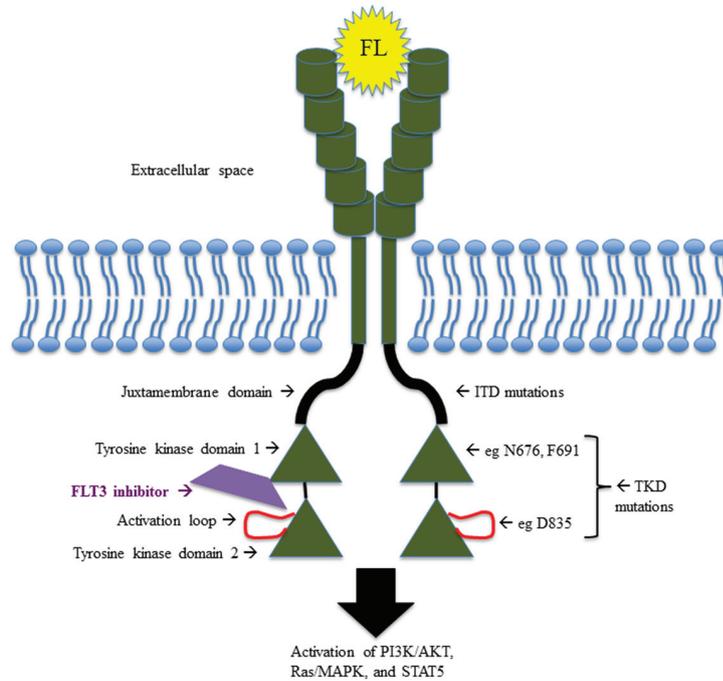


De: Stam RW et al. Towards targeted therapy for infant acute lymphoblastic leukemia. *British Journal of Haematology*. 2006; 132:539-551 <sup>209</sup>.

El gen que codifica la tirosina quinasa 3, **FLT3**, parece ser uno de los genes expresados con mayor fuerza (en un 80%) en los lactantes con reordenamiento MLL. El FLT3 es importante en el desarrollo temprano del linaje B y, como tal, se expresa más abundantemente en células B inmaduras, lo que puede explicar la alta expresión de este gen en células MLL, que típicamente muestran fenotipos pro-B inmaduros. El FLT3 habitualmente se activa al unirse al ligando del factor de crecimiento hematopoyético (FLT3L), pero en casos de leucemia se producen mutaciones que activan este receptor de forma independiente del ligando con lo que las células leucémicas tienen mayor capacidad de crecimiento y

transformación (Figura 21) <sup>231-232,271</sup>. Se ha visto que la sobreexpresión de esta tirosina kinasa confiere a los lactantes con r-MLL peor pronóstico <sup>272-273</sup>. Varios inhibidores como CEP-701 (lestaurtinib) o PKC412 (midostaurin) inactivan eficazmente FLT3 e inducen la muerte celular “in vitro” en células de leucemia mieloide aguda (Figura 20). Ello ha llevado al desarrollo de múltiples estudios cuyos resultados han sido prometedores <sup>209</sup>. También se ha visto que la adición de estos inhibidores a regímenes con Ara-C, al mostrar efectos sinérgicos, mejoran la respuesta al tratamiento en los lactantes con afectación del gen MLL <sup>274</sup>. Por otra parte, se ha observado en muestras de células madre leucémicas (CD34+/CD39) que estas también son positivas para FLT3 y la terapia dirigida contra estas células puede resultar altamente eficaz <sup>275</sup>. El ensayo clínico del COG AALL0631 fue el primero en incorporar una molécula diana en el tratamiento de la LLA con r-MLL del lactante, el lestaurtinib, del que ya se probó su seguridad <sup>276</sup>. Sin embargo, los primeros resultados de supervivencia, presentados en octubre de 2016 en el *SIOP Congress* por Brown P, eran similares a los del anterior ensayo (P9407), por lo que este fármaco ya no está disponible ni para el uso clínico ni para la investigación. Quizartinib (AC220), otro inhibidor de FLT3 ha concluido los ensayos de fase 1 actualmente y se propone como opción terapéutica en casos de r-MLL y LLA refractaria o en recaída <sup>277</sup>.

**Figura 21. Estructura, función y lugares frecuentes de mutaciones del FLT3.**



De: Annesley CE, Brown P. *The Biology and Targeting of FLT3 in Pediatric Leukemia. Front Oncol. 2014;4:263* <sup>271</sup>

Dado que las células leucémicas del lactante son especialmente sensibles a los análogos de nucleósidos como el Ara-C, un nuevo fármaco (clofarabina) análogo de nucleósidos, podría ser de utilidad para tratar los lactantes con LLA <sup>208</sup>. Stumptel et al. han demostrado la capacidad de la **clofarabina** de producir, in vitro, la desmetilación de las células leucémicas con r-MLL en lactantes. Además, parece tener un efecto citotóxico sinérgico con la citarabina y podría permitir disminuir las dosis de esta, sin perder efecto terapéutico <sup>278</sup>. También hay un estudio reciente que utilizó la clofarabina en niños con LLA (refractarios a otros tratamiento) e incluyó 5 lactantes con r-MLL de los cuales 3 consiguieron RC tras el tratamiento <sup>279</sup>. Se trata, por tanto, de un fármaco prometedor para futuros estudios en lactantes con LLA.

Otro ejemplo de un objetivo terapéutico potencial para la afectación del MLL en lactantes puede ser el CD44. Se trata de un antígeno de superficie celular expresado en blastos leucémicos de estos pacientes. Esta similitud con las células de la LMA enfatiza una vez más el carácter bifenotípico del reordenamiento MLL del lactante e implica que los tratamientos basados en **anticuerpos frente a CD44** (como por ejemplo HI44a y A3D8) podrían tener un potencial terapéutico en el futuro, aunque hasta la fecha no hay datos de nuevos estudios <sup>209,280</sup>.

En los casos recurrentes y/o refractarios, la inmunoterapia dirigida frente a CD19 constituye una propuesta terapéutica atractiva. **CD19** es un antígeno de linfocitos B expresado universalmente en los linfocitos del lactante con r-MLL. Como comentamos en el capítulo del tratamiento de la LLA pediátrica, blinatumomab ya ha sido probado como eficaz en LLA refractaria en niños y adultos, pero sólo en algún caso en lactantes <sup>281</sup>. Las CAR T-cells también parecen muy prometedores, pero no hay prácticamente estudios en menores de 1 año. Quasim W et al. describen dos casos de lactantes con LLA en los que se infundieron CAR T-cells frente a CD19 y se objetivó remisión de la enfermedad <sup>282</sup>.

Desde el punto de vista de la **epigenética**, los inhibidores de histona deacetilasa (romidepsina), solos o en combinación con otros agentes desmetilantes han mostrado su eficacia in vitro y podrían ser una estrategia prometedora <sup>283</sup>. Se ha demostrado también la seguridad (estudios fase 1) del pinometostat (EPZ-5676) en niños con LLA y r-MLL. Este es un inhibidor de DOT1L, una histona metiltransferasa que interviene en la transcripción génica, interacciona con las proteína de fusión MLL y tiene papel fundamental en la leucemogénesis <sup>284</sup>.

Las alteraciones de los genes de la **vía RAS** parecen tener cierta implicación pronóstica en la LLA del lactante con r-MLL según los últimos estudios, teniendo peor supervivencia estos pacientes. Se ha descrito la presencia de mutaciones del RAS hasta en un 24% de los lactantes con t(4;11) <sup>216,285-286</sup>. Kerstjens M et al. en un trabajo reciente, encontraron que las células leucémicas con r-MLL y mutación del RAS eran muy sensibles a los inhibidores MEK (selumetinib, trametinib y MEK162)<sup>287</sup>. También objetivaron que estos inhibidores además de inducir

apoptosis, aumentan la sensibilidad de estas células leucémicas frente a la prednisona. Se trata, por tanto, de una estrategia terapéutica prometedora.

Siguiendo en la línea de la epigenética, el grupo COG está planificando un nuevo ensayo clínico que analizaría la eficacia de la azacitidina, un agente desmetilante del DNA, la cual se administraría a dosis bajas previo a la quimioterapia, pues parece que incrementa la susceptibilidad a la misma. También el hospital St.Jude está realizando un estudio piloto para testar la seguridad del bortezomib en este grupo de pacientes <sup>230</sup>.

Un objetivo molecular muy interesante para la LLA del lactante podría ser el mismo gen de fusión MLL. Algunos estudios *in vitro* muestran que la inhibición dirigida de genes de fusión de MLL específicos (con oligonucleótidos antisentido de secuencias del MLL o con ARN pequeños de interferencia) podría inducir la apoptosis de las células leucémicas <sup>288-289</sup>. Además, la inhibición de la interacción de la proteína *menin* (cofactor importante en esta fusión) con el gen MLL podría frenar también la cascada de la leucemogénesis en estos pacientes, si bien hasta ahora sólo hay estudios en modelos animales que lo avalan <sup>290-291</sup>.

Para concluir, podemos decir que desde que se establecieron los primeros ensayos clínicos de grupos pediátricos para la LLA del lactante, este resultado desfavorable está estancado. Desconocemos cual es el límite en el que la quimioterapia convencional podría intensificarse con una toxicidad aceptable para minimizar la recaída, siendo necesarios nuevos fármacos candidatos a incorporarse a ensayos clínicos. Sin embargo, la heterogeneidad y la baja incidencia de esta enfermedad supone un gran obstáculo y es actualmente la mayor limitación para la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos, pues supone acumular muy lentamente los pacientes durante largos períodos de tiempo y ello limita el estudio. Se propone que la mejor manera de maximizar esa acumulación sería a través de un ensayo único internacional unificado, que involucrara a los tres principales grupos colaborativos de estudio de la LLA en lactantes (Children's Oncology Group (GOG), Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) e Interfant Study Group) y que a su vez

atraiga a otros países no incluidos en dichos grupos, entre los que se encuentra España. En este sentido, la SEHOP ya ha comenzado a tratar a los lactantes con LLA dentro de los esquemas Interfant. Este ensayo global proporcionaría mejores herramientas para determinar las claves del tratamiento en estos pacientes y contribuir así en una mejora de su supervivencia <sup>252</sup>.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Como ya hemos comentado en el capítulo anterior, la supervivencia de la LLA en los niños menores de 1 año sigue siendo muy inferior a la alcanzada en los de mayor edad, los cuales en las últimas décadas han experimentado una mejoría notable de su pronóstico. De la necesidad de mejora del tratamiento y con ello de la supervivencia de la LLA en menores de 1 año surge la idea de este proyecto de investigación.

La finalidad de este trabajo es estudiar y analizar cuál es la situación de la LLA del lactante en nuestro país y cómo ha sido la supervivencia de este grupo de edad a lo largo de los últimos años, antes y después de la implantación del protocolo específico (LAL-LACTANTES/SHOP-02). Si bien no hemos encontrado estudios en España que reflejen estos datos sí que los hay de otros países, que también disponen de tratamientos individualizados para este grupo etario. Es por ello que consideramos interesante actualizar estos datos en nuestro país y que esta revisión sirva de referencia para todos los profesionales que trabajan en las Unidades de Oncohematología Pediátrica y de reflexión sobre la práctica de la asistencia a este grupo de enfermos en un amplio número de hospitales españoles.



### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En nuestro conocimiento, no existe hasta este momento, ningún trabajo que haya evaluado la supervivencia de los lactantes tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02 implantado en España en el año 2002.

La **hipótesis** de este trabajo es que el tratamiento de los lactantes con LLA con un protocolo específico y diferente del utilizado en el niño mayor, podría aumentar la supervivencia, lo cual supondría un gran avance en este grupo con tan desfavorable pronóstico.

El **objetivo principal** de este estudio ha sido determinar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) de aquellos pacientes con LLA tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02, comparando a su vez los resultados con los obtenidos previamente cuando los lactantes se trataban con el mismo protocolo que los niños mayores de 1 año, salvo pequeñas diferencias (SHOP-94/99). También, la comparación de la supervivencia obtenida con el protocolo SHOP-02 con la conseguida en otros países con otros protocolos también específicos para lactantes. Dentro del estudio de supervivencia se incluye el análisis de los factores pronóstico.

Como **objetivos secundarios** distinguimos dos tipos: los de eficacia y los de seguridad. Dentro de los de eficacia se encuentra, en primer lugar, determinar la respuesta al tratamiento inicial de inducción con el porcentaje de blastos en sangre periférica. A continuación, la tasa de remisión completa tras completar la quimioterapia de inducción y el tiempo de remisión completa, es decir, el tiempo hasta que ocurre la primera recaída de la enfermedad. Analizaremos las recidivas y la evolución de los pacientes tras la recaída. Por último, estudiaremos el papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos, autólogo y alogénico, en estos lactantes. En cuanto a los objetivos de seguridad, evaluaremos la toxicidad y las infecciones durante el tratamiento.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo realizado es un estudio retrospectivo, observacional y analítico que incluye a los lactantes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) entre 1999 y 2016 y tratados en España según los protocolos vigentes para dicha enfermedad de la SEHOP. Entre 1999 y 2002 se incluyen los lactantes tratados con los protocolos para LLA SHOP-94 y 99 de muy alto riesgo/MAR (grupo SHOP-94/99). Entre 2002 y 2016 se recogen los tratados con el protocolo específico para lactantes LAL-LACTANTES/SHOP-02 (grupo SHOP-02). Estos datos nos los ha proporcionado el grupo de leucemias de la SEHOP, que dispone de una base de datos a nivel nacional en la que se registran estos pacientes. Muchos datos debieron completarse *a posteriori* con la información obtenida directamente de los hospitales participantes. Esta base de la SEHOP se genera a partir de unas hojas de recogida de datos de cada paciente, que se envían desde cada centro participante al inicio del diagnóstico y a medida que se vayan cumplimentando las sucesivas fases del tratamiento (incluyen exploraciones al diagnóstico, evolución en cada fase con datos de toxicidad e infecciones y finalmente una ficha de actualización del estado del paciente).

En primer lugar, se recogieron los datos clínicos de todos los lactantes incluidos en el estudio, a través de la base de datos y de la búsqueda personalizada en los hospitales de referencia. Posteriormente, se realizaron análisis comparativos entre ambos grupos de tratamiento comparando variables clínicas al diagnóstico, respuesta al tratamiento y finalmente análisis de supervivencia y estudio de factores pronóstico.

Los pacientes que se incluyeron en el estudio proceden de diferentes hospitales españoles vinculados a la SEHOP (ver Anexo I).

Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia antes de comenzar el estudio.

#### **4.1. PACIENTES.**

Se incluyen en este estudio todos los pacientes con edad comprendida entre 0 y 12 meses, diagnosticados de LLA entre diciembre 2002 y junio 2016 en España, registrados en el grupo SHOP y tratados en diferentes centros de nuestro país, según el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02. Quedarán excluidos aquellos pacientes con violaciones mayores del protocolo.

En una segunda fase se incluyen los lactantes diagnosticados entre 1999 y 2002, registrados en el grupo SHOP y tratados con los protocolos antiguos de LLA SHOP-94 y 99 MAR también en diferentes hospitales.

#### **4.2. MÉTODO Y VARIABLES ANALIZADAS.**

A partir de las dos bases de datos de los lactantes tratados con los protocolos SHOP-94 y 99 de MAR y SHOP-02, proporcionadas como ya hemos mencionado por la SEHOP (en Junio 2016), se generó una base de datos conjunta donde se fueron incluyendo nuevos datos y actualizando los ya existentes. En primer lugar, se revisó detalladamente la información registrada de cada paciente tratado con el protocolo SHOP-02, sus datos clínicos al diagnóstico, la evolución y el estado del paciente cuando se registró la última actualización. Se elaboró una ficha para cada paciente con la información encontrada. En la mayoría de los casos había datos que no se habían registrado y, por otra parte, en todos los pacientes no fallecidos era preciso actualizar de nuevo su estado (si seguía en remisión completa o si había recidivado y/o fallecido). Para conseguir esta información contactamos con los médicos responsables de dicho paciente bien por teléfono, por

e-mail o en algunos casos también de forma presencial acudiendo al hospital correspondiente. En el caso de los lactantes tratados con los protocolos anteriores (SHOP-94/99 MAR) y no fallecidos, también se contactó con los pediatras del hospital donde recibieron el tratamiento para actualizar si el paciente seguía vivo o había fallecido. La fecha de última actualización de todos los pacientes fue Diciembre de 2017.

En la Figura 22 podemos ver un diagrama resumen de la metodología del estudio realizado.

Respecto a las variables analizadas, en primer lugar, se recogieron las **características clínicas al diagnóstico de la LLA:**

- Fecha de diagnóstico de la enfermedad.
- Fecha de nacimiento del paciente.
- Edad al diagnóstico (meses).
- Edad al diagnóstico por grupos (< 3/3-6/>6 meses).
- Número de leucocitos ( $\times 10^9/L$ ) al diagnóstico en análisis de sangre inicial.
- Número de leucocitos por grupo (</ $\geq 300 \times 10^9/L$ ).
- Presencia de hepatoesplenomegalia en la primera ecografía abdominal.
- Presencia de infiltrado cutáneo en la primera exploración del paciente.
- Infiltración del SNC: LCR con  $> 5$  blastos/ $\text{mm}^3$ , en ausencia de punción lumbar traumática o afectación de pares craneales en relación clara con la enfermedad, aunque el LCR sea normal (recomendable realizar en estos casos una resonancia magnética).
- Fenotipo inmunológico de la leucemia: Pro-B, B-Común, Pre-B, T o bifenotípica.
- Presencia de marcadores mieloides.
- Citogenética: normal o patológica. En el caso de citogenética patológica se especifica el tipo de alteración: t(12;21) o TEL-AML1, t(9;22) o BCR/ABL, t(4;11), reordenamiento MLL, t(1;19) o E2A-PBX1, etc.

Posteriormente se recogieron variables en relación con la **respuesta al tratamiento y la evolución del paciente:**

- Respuesta al tratamiento inicial durante la fase de inducción: % de blastos en MO el día +14 de la inducción ( $\leq 5$  o  $> 5\%$ ).
- Remisión completa al final de la inducción: infiltración blástica medular inferior al 5% en presencia de un aspirado medular valorable, con celularidad normal y en ausencia de sintomatología clínica de la enfermedad.
- Recidiva: reaparición de infiltración blástica medular y/o en localización extramedular como SNC, testes, cutánea, abdominal, ovárica, ocular, etc.
- Localización de la recidiva: médula ósea, SNC u otros.
- Segundas recidivas.
- Realización de TPH y tipo (autólogo o alogénico).
- Fecha de inicio del TPH.
- Número de TPH.
- Exitus y causa del mismo (enfermedad progresiva, infección, toxicidad quimioterapia, toxicidad del TPH u otros).

A partir de las variables recogidas se generaron también nuevas variables como el tiempo (meses) desde el diagnóstico al TPH o el tiempo (meses) desde el diagnóstico a la primera recaída.

Se compararon los datos clínicos al diagnóstico, la respuesta al tratamiento y evolución del paciente entre ambos grupos de tratamiento (protocolo SHOP-02 con los protocolos anteriores SHOP-94 y 99 MAR).

Se realizó el estudio de **supervivencia (global y libre de evento)** para ambos grupos, su comparación en función de las distintas variables y el análisis de los factores pronóstico. Se registró la SG de cada paciente como el tiempo (meses) desde el diagnóstico e inicio del tratamiento de la enfermedad hasta el fallecimiento del paciente. La SLE fue el tiempo (meses) hasta la aparición de algún "evento" (definidos en este estudio como recidiva o muerte). La tasa de SG fue el

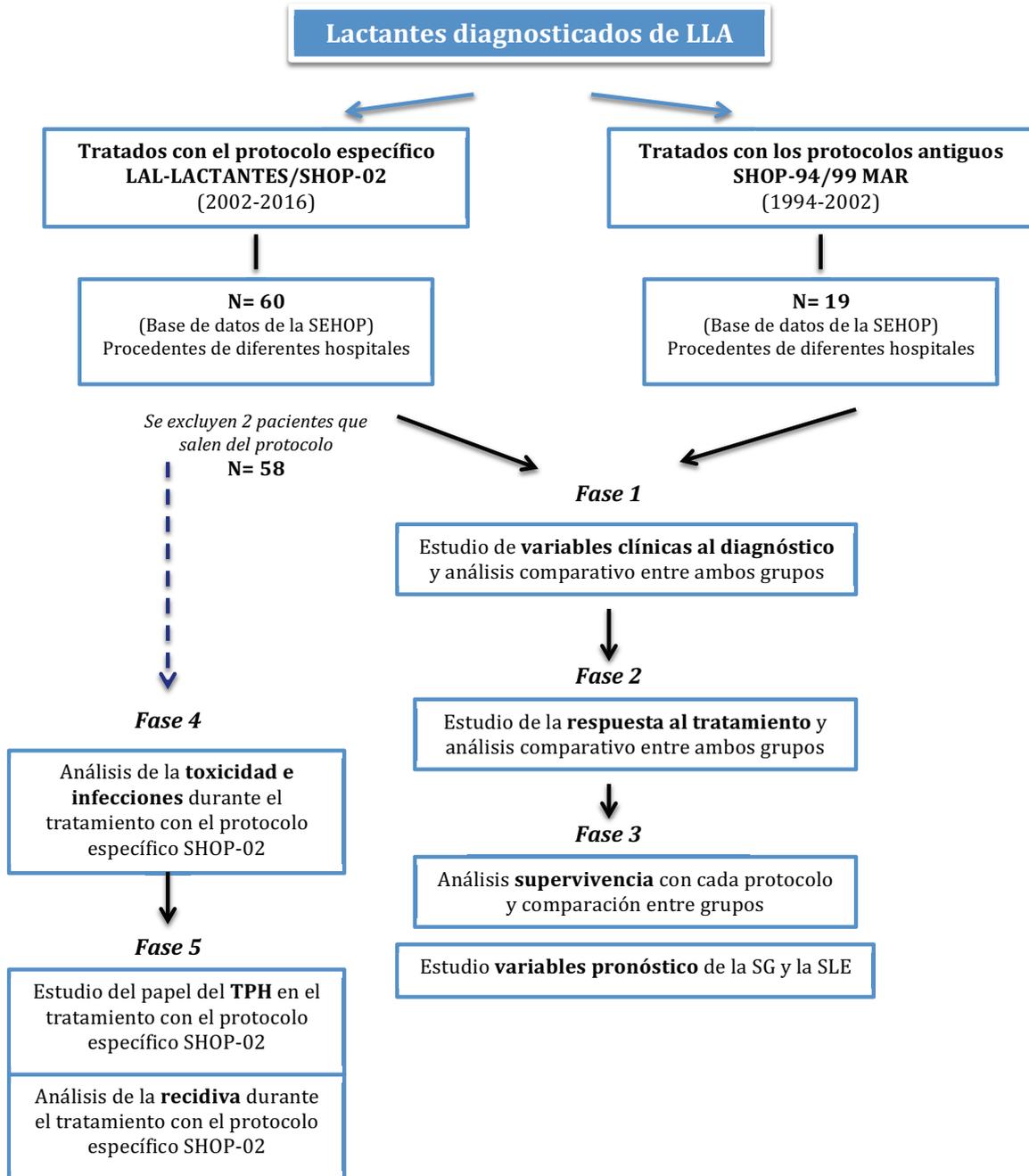
porcentaje de pacientes que tras un período de tiempo definido (a 5 o 10 años) seguían vivos, mientras que la tasa de SLE fue el porcentaje de pacientes que tras ese período no habían presentado ningún “evento” (recidiva o muerte).

Respecto a la **toxicidad e infecciones**, se recogió la presencia o no de toxicidad hematológica (anemia, neutropenia, plaquetopenia), digestiva (aumento de bilirrubina o transaminasas, mucositis, diarrea, náuseas o vómitos), renal (elevación de creatinina), neurológica (neuropatía periférica, convulsiones, íleo paralítico o SIADH) y otras toxicidades como exantema, hiperglucemia, alteraciones de la coagulación, hemorragia digestiva o cerebral u otras. Se registró la presencia o no de infecciones/fiebre, por un lado, la fiebre sin foco y por otro, infecciones focalizadas: sepsis, cutánea, gastroenteritis, neumonía, urinaria, territorio ORL, catéter, meningitis y otras. Estos datos se recogieron sólo del grupo SHOP-02.

Estudiamos también el papel del **TPH** en los lactantes tratados con el protocolo específico.

Finalmente, se analizó la **recidiva** en el grupo de lactantes tratados con SHOP-02 incluyendo: tiempo hasta la 1ª recaída, número de recaídas, localización de las recaídas y evolución de los pacientes tras las mismas. También se analizaron factores pronóstico en la recaída.

Figura 22. Diagrama de la metodología del estudio



### 4.3. TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos de este estudio se recogieron inicialmente en unas fichas diseñadas para cada paciente en formato *Word* con la información procedente tanto de la base de datos de la SEHOP (lactantes tratados con protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02) como de los diferentes hospitales participantes en el protocolo (aportada por personalmente por los pediatras). Toda esa información fue trasladada a una nueva base de datos en *Excel*. Paralelamente se creó otra base de datos con los datos referentes a los lactantes tratados con los protocolos antiguos de LLA SHOP-94 y 99 de MAR (aportada también por la SEHOP). Posteriormente, ambos cuadernos fueron fusionados en una base de datos única que se creó en el **programa estadístico SPSS** (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, USA; versión 22.0 para Mac) con el cuál se realizaron todos los análisis estadísticos.

El tratamiento de los datos realizado en este estudio ha sido por una parte la descripción de las características clínicas de ambos grupos y por otro el contraste de hipótesis.

En el análisis descriptivo las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación típica, mientras que las cualitativas como frecuencias y porcentajes. Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se realizó el estudio de normalidad de distribuciones para cada variable. Las variables categóricas se compararon con la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher y las variables continuas con la U de Mann-Whitney, al no existir normalidad en la muestra. El análisis de supervivencia se realizó con la prueba de Kaplan-Meier y el test estadístico Log Rank para comparar supervivencias. Mediante regresión de Cox estudiamos las diferentes variables pronóstico y su influencia sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de evento.

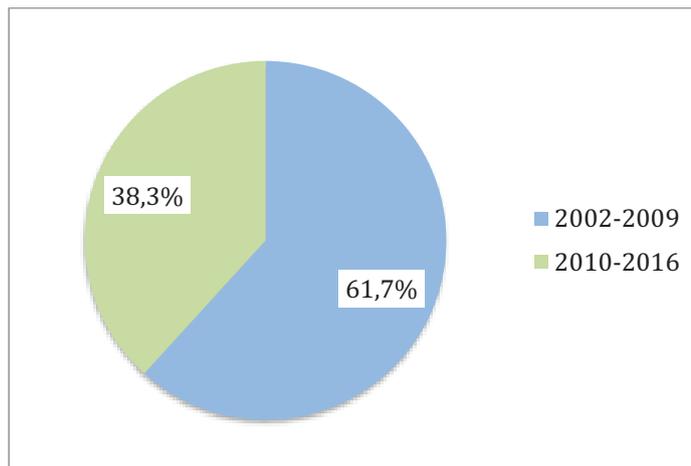
El nivel de significación estadística aceptado en este estudio ha sido del 95%, de manera que si el p-valor asociado al contraste es menor de 0,05 se acepta la significatividad del contraste y se rechaza la hipótesis nula.

## 5. RESULTADOS

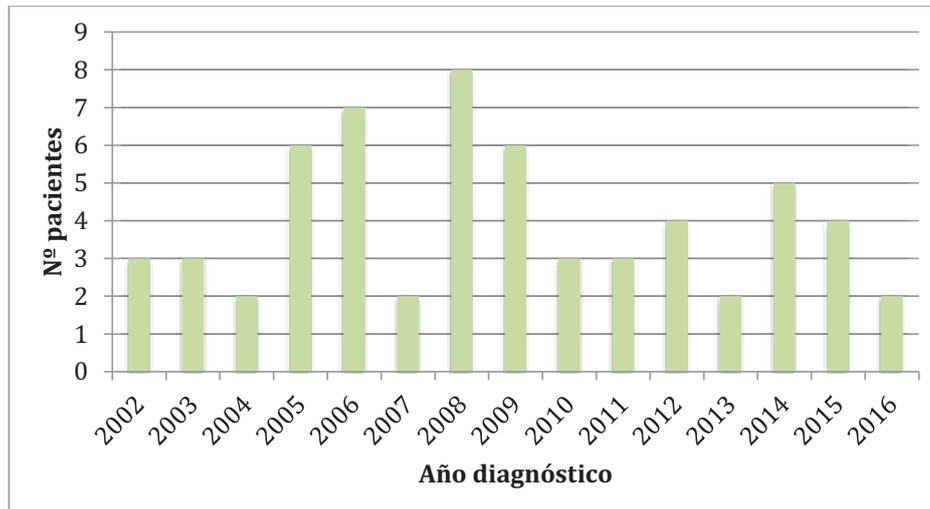
### 5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Recogimos un total de 60 pacientes incluidos en la base de datos de lactantes con LLA tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02 (grupo 2). En los primeros 7 años (de diciembre de 2002 a diciembre de 2009) se registraron en la base de datos 37 pacientes (61,7%), mientras que en los años restantes (enero de 2010 a junio de 2016) se incluyeron 23 pacientes (38,3%) (Figura 23). En la Figura 24 podemos observar la distribución de casos según el año de diagnóstico e inclusión en la base de datos. Aunque para el análisis descriptivo de las características de la LLA se incluyeron los 60 pacientes, para el resto del estudio (respuesta al tratamiento y evolución) fueron excluidos 2 pacientes (una lactante de 15 meses que inició tratamiento con el protocolo SHOP-02, pero posteriormente continuó con otro protocolo; otro de 6 meses que presentó una aspergillosis rinosinusal invasiva que hizo modificar el plan de tratamiento inicial). Finalmente se analizaron 58 pacientes.

**Figura 23. Lactantes con LLA registrados en la base de datos en el período de 2002 a 2016 (protocolo SHOP-02)**

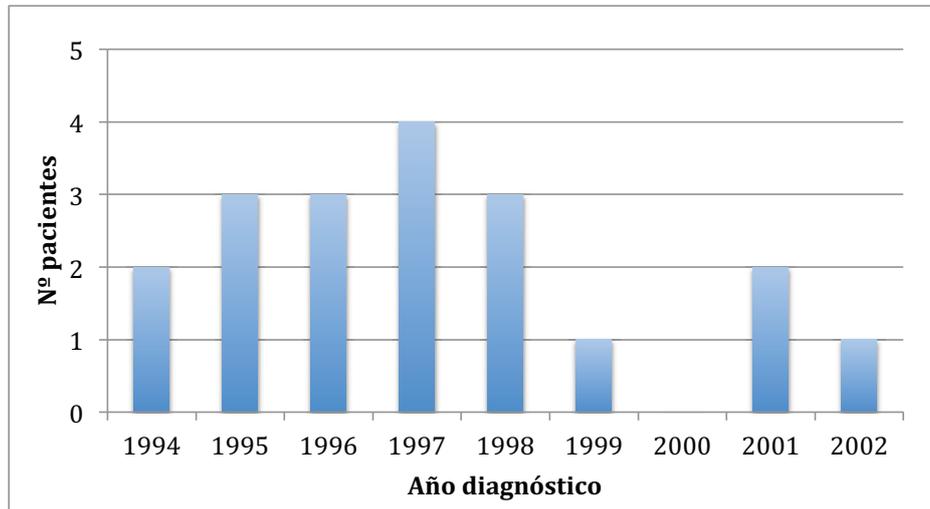


**Figura 24. Lactantes con LLA registrados en la base de datos de SHOP-02 desde diciembre de 2002 hasta junio 2016**



Por otro lado, recogimos un total de 19 pacientes tratados con los protocolos antiguos SHOP-94/99 MAR que se diagnosticaron entre el año 1994 y 2002 (grupo 1). En todos los años se registró al menos 1 caso, excepto en el 2000 en el que no consta ningún diagnóstico (Figura 25). De ellos la mayoría (15) se trataron con el protocolo LAL-SHOP 94 MAR, sólo constan 3 pacientes que recibieron tratamiento según el protocolo LAL-SHOP 99 MAR.

**Figura 25. Lactantes con LLA tratados con los protocolos anteriores (SHOP-94/99) e inclusión en la base de datos de la SEHOP, por años**



La media de seguimiento desde el diagnóstico hasta el final del período de estudio fue de 243 ( $\pm 28$ ) meses en el grupo del protocolo SHOP-94/99 y de 104 ( $\pm 46$ ) meses en el grupo SHOP-02.

## 5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE. COMPARACIÓN DE GRUPOS SEGÚN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.

En primer lugar, realizamos un análisis descriptivo de cada grupo y posteriormente comparamos ambos grupos mediante análisis bivalente (con el test de Chi cuadrado para variables categóricas y U de Mann-Whitney para las continuas).

Respecto al sexo, la proporción de hombres y mujeres fue muy similar en cada grupo y también al comparar los grupos, sin encontrar diferencias significativas. La edad media al diagnóstico fue de 6,21 ( $\pm 2,59$ ) meses en el primer grupo con mediana de 7 (0-11) y 5,62 ( $\pm 4,17$ ) meses en el segundo grupo con

mediana de 5 (0-23), siendo estas pequeñas diferencias no significativas ( $p=0,233$ ). Si realizamos la comparación según franjas de edad (<3, 3-6, >6 meses) tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 12). Hay que mencionar que en el grupo SHOP-02 hay 2 pacientes de 15 y 23 meses (incluidos en la franja > 6 meses) que, a pesar de ser mayores de 12 meses, se decidieron tratar inicialmente con este protocolo específico de lactantes. En el caso del paciente de 23 meses el motivo fue la presencia de reordenamiento MLL, lo que hacía presuponer que, al ser más frecuente en lactantes, la respuesta al tratamiento sería mejor con este protocolo. El paciente de 15 meses comenzó tratamiento con este protocolo, pero posteriormente salió del mismo y continuó con PETHEMA/LAL-96, las causas de ello se desconocen. En el grupo de menores de 3 meses hay que destacar que hubo 3 pacientes que presentaron leucemia congénita (< 1 mes al diagnóstico).

El número medio de leucocitos al diagnóstico en el grupo 1 fue de  $127,37 \times 10^9/L$  ( $\pm 179,76$ ) con mediana de  $90 \times 10^9/L$  (1,30-789) y en el grupo 2 de  $275,31 \times 10^9/L$  ( $\pm 339,11$ ) con mediana de  $176,5 \times 10^9/L$  (1,70-1900), sin observar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,075$ ). Sin embargo, al analizar la cifra de leucocitos por franjas, observamos que en el segundo grupo hay 24 (40%) pacientes con  $>300 \times 10^9/L$ , mientras que en el grupo 1 sólo 1 paciente supera dicha cifra (Tabla 12). Esto implica una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0,010$ ).

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la afectación del SNC al diagnóstico ni en la presencia de hepatoesplenomegalia (aunque en 9 pacientes del grupo 2 no constaba este dato al diagnóstico). En el grupo SHOP-02 (no se pudo averiguar este dato en el grupo de protocolos anteriores) encontramos 12 pacientes que presentaron infiltración cutánea al diagnóstico (20,7%).

En cuanto al fenotipo de la leucemia, se clasificó en: pro-B, común, pre-B, T y bifenotípica, en función de los marcadores encontrados en el análisis inmunofenotípico o por citometría de flujo. Sí que encontramos diferencias en la distribución de fenotipos que fueron estadísticamente significativas ( $p=0,009$ ). En

el grupo 2 encontramos una mayor frecuencia del subtipo pro-B (58,3%), seguida de la común (20%), mientras que en el grupo 1, fue más frecuente la común (58,8%) y en segundo lugar la pro-B (17,6%), siendo el resto de subtipos menos frecuentes. En el caso de 2 pacientes del grupo 1 la prueba fue nula y no se conoce el fenotipo.

**Tabla 12. Características de la LLA de los lactantes tratados con ambos protocolos**

	Grupo 1 (19 pacientes)	Grupo 2 (60 pacientes)	p-valor
<b>Edad (meses)</b>			
<3	1 (5,3%)	12 (20%)	0,215
3-6	8 (42,1%)	27 (45%)	
>6	10 (52,6%)	21 (35%)	
<b>Sexo</b>			
Femenino	10 (52,6%)	31 (51,7%)	0,942
Masculino	9 (47,4%)	29 (48,3%)	
<b>Leucocitos</b>			
<100 x10 <sup>9</sup> /L	10 (52,6%)	25 (41,7%)	0,010
100-300 x10 <sup>9</sup> /L	8 (42,1%)	11 (18,3%)	
>300 x10 <sup>9</sup> /L	1 (5,3%)	24 (40%)	
<b>Hepatoesplenomegalia<sup>a</sup></b>			0,081
SÍ	18 (94,7%)	39 (76,5%)	
NO	1 (5,3%)	12 (23,5%)	
<b>Afectación de SNC</b>			0,955
SÍ	4 (21,1%)	13 (21,7%)	
NO	15 (78,9%)	47 (78,3%)	
<b>Fenotipo<sup>b</sup></b>			0,009
Pro-B	3 (17,6%)	35 (58,3%)	
Común	10 (58,8%)	12 (20%)	
Pre-B	2 (11,8%)	8 (13,3%)	
Otras (T, bifenotípica)	2 (11,8%)	5 (8,3%)	
<b>Alteración gen MLL<sup>c</sup></b>			0,010
SÍ	6 (42,9%)	45 (77,6%)	
NO	8 (57,1%) <sup>c</sup>	13 (22,4%)	
<b>Citogenética<sup>d</sup></b>			0,001
<b>Normal</b>	7 (50%)	5 (8,6%)	
<b>Reordenamiento MLL</b>	6 (42,9%)	45 (77,6%)	
t(4;11)	6 (100%)	20 (44,4%)	
t(11;19)	0	2 (4,4%)	
t(9;11)	0	2 (4,4%)	
Otros	0	4 (8,8%)	
No conocido	0	17 (37,7%)	
<b>Otras</b>	1 (7,1%)	8 (13,8%) <sup>e</sup>	
t(9;22) o BCR/ABL	1	1 (11,1%)	
t(12;21) o TEL/AML1	0	2 (22,2%)	
t(1;19) o E2A-PBX1	0	0	
Otros (trisomías, deleciones)	0	6 (66,6%)	

a. 9 casos del grupo 2 no consta este dato al diagnóstico.

b. 2 casos perdidos en grupo 1 por prueba nula.

c. 5 casos en grupo 1 y 2 en grupo 2 no realizada citogenética/no consta.

d. 5 casos en grupo 1 y 2 en grupo 2 no realizada citogenética/no consta.

e. Un mismo paciente presentó 2 alteraciones citogenéticas.

La búsqueda de marcadores mieloides sólo se registró en 5 pacientes del primer grupo (4 tenían marcadores negativos y 1 positivo) y, al tratarse de pacientes con fecha de diagnóstico muy lejana, ha sido imposible la recogida de estos datos. Sin embargo en el grupo SHOP-02 sí que contamos con estos datos, objetivando marcadores mieloides en 22 pacientes (36,7%), 35 (58,3%) fueron negativos y de 3 pacientes (5%) se desconoce.

Respecto a la alteración en el gen MLL, observamos una diferencia significativa ( $p=0,010$ ) entre ambos grupos. En el primer grupo un 42,9% (6) de los pacientes tuvieron alteración del MLL y en un 57,1%, frente al 75% (45) del grupo 2. Hay que destacar que en 5 pacientes del grupo 1 y en 2 del grupo 2 no se realizó este estudio o no consta el dato y desconocemos el estado del gen MLL.

Continuando con la citogenética, ahora de forma más detallada, también observamos significación estadística al comparar las distintas alteraciones presentes en cada grupo de pacientes ( $p=0,001$ ). En el primer grupo un 50% (7) de los pacientes presentaban una citogenética normal y se observó reordenamiento del MLL en un 42,9% (6), todos ellos presentaban  $t(4;11)$ . En el grupo 2 hubo un mayor porcentaje de pacientes con reordenamiento MLL y de ellos 4 (8,8%) asociaron fusiones distintas a las habituales:  $t(10;11)$ ,  $t(1;11)$ ,  $t(11;17)$  y del(11) (asociada a microdelección de exones 1-6). En el grupo 2 hubo mayor frecuencia de otras alteraciones citogenéticas (13,8%): un paciente con trisomías 13, 19 y 21, otro con trisomías 9, 12 y 21, otro paciente del(6), del (13), del (11),  $t(2;11)$ ,  $t(12;21)$  y un paciente que presentó a la vez  $t(12;21)$  y  $t(9;22)$ .

Respecto a la respuesta al tratamiento con los dos protocolos, vemos los resultados detallados en la Tabla 13. En primer lugar, se recogió el % de blastos el día +14 de la inducción, sin observar diferencias significativas entre ambos grupos, y la mayoría de los pacientes (más del 50% en ambos grupos) tenían <5% de blastos. En 5 pacientes (3 en el grupo 1 y 2 en el grupo 2) no se pudo realizar (bien por fallecimiento antes de dicha fecha o muestra no válida).

Al final de la inducción la gran mayoría de los pacientes logró alcanzar la **remisión completa** (100% en el grupo 1 y 92,9% en el grupo 2), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Hubo 4 pacientes en el grupo 1 y 2 pacientes en el grupo 2 que fallecieron durante la inducción. Estos pacientes, dado que no finalizaron la inducción, no se contabilizaron al determinar la RC al final de la misma. En el grupo SHOP-02, los 4 pacientes que no lograron alcanzar la RC al final de la inducción fallecieron posteriormente (2 antes de RC, 1 en RC y otro recidivó y posteriormente falleció). De los 52 pacientes restantes que sí consiguieron la RC al terminar la inducción, 27 (52,9%) fallecieron.

En ambos grupos se trasplantaron en torno a un 60% de los pacientes, sin observar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los pacientes que no se trasplantaron fue por fallecer antes de alcanzar RC. En cambio, sí que encontramos significación estadística al analizar el tipo de **TPH**, alogénico o autólogo. En el grupo 1 se realizaron un 50% de TPH alogénicos y 50% de autólogos, mientras que en el grupo 2 el 80,5% fueron alogénicos ( $p=0,008$ ). En el segundo grupo hubo 8 pacientes (21,6%) que recibieron dos TPH (el segundo TPH en todos ellos fue alogénico).

El **tiempo medio desde el diagnóstico hasta el TPH** (en aquellos pacientes que se trasplantaron) fue de 8,2 ( $\pm 2.4$ ) meses en el grupo 1 y 7,6 ( $\pm 3.2$ ) meses en el grupo 2, no observando diferencias significativas ( $p=0,150$ ).

En cuanto a la primera **recidiva** de la enfermedad, en el grupo 1 hubo un 53,3% (8) de pacientes que recidivó y en el grupo 2, fue algo menor (40,7%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Se excluyeron del análisis aquellos pacientes que fallecieron antes de alcanzar la remisión completa (4 en cada grupo). Respecto a la localización de la recidiva, en ambos grupos fue más frecuente en médula ósea, seguida de la recidiva combinada en MO y SNC (sólo pacientes del grupo 2) y 2 recidivas testiculares (en pacientes del grupo 1). No se registró ninguna recidiva aislada en SNC. También se recogieron las **segundas recidivas** de los pacientes del grupo SHOP-02 (no fue posible recuperar los datos de los tratados con protocolos SHOP-94/99) y de los 22 pacientes, 6 (27,3%)

tuvieron una 2ª recidiva. De ellos 2 lo hicieron en SNC y MO, 1 en SNC, 1 en MO y de los otros dos desconocemos la localización.

**Tabla 13. Respuesta al tratamiento con ambos protocolos**

	Grupo 1 (19 pacientes)	Grupo 2 (58 pacientes)	p-valor
<b>% Blastos día +14 de la inducción<sup>a</sup></b>			0,346
<5%	10 (62,5%)	41 (74,5%)	
≥5%	6 (37,5%)	15 (25,5%)	
<b>Remisión completa al final de la inducción<sup>b</sup></b>			0,271
SÍ	15 (100%)	52 (92,9%)	
NO	0	4 (7,1%)	
<b>TPH</b>	12 (63,2%)	38 (63,8%)	0,852
Alogénico	6 (50%)	32 (84,2%)	0,016
Autólogo	6 (50%)	6 (15,8%)	
<b>Recidiva<sup>c</sup></b>	8 (53,3%)	22 (40,7%)	0,416
MO	6 (75%)	19 (86,4%)	0,035
MO+SNC	0	3 (13,6%)	
SNC	0	0	
Otros	2 (25%)	0	
<b>Exitus</b>	14 (73,7%) <sup>d</sup>	33 (57,9%) <sup>e</sup>	0,220
Enfermedad progresiva	7 (53,8%)	20 (60,6%)	0,790
Infección	4 (30,8%)	7 (21,2%)	
Otras	2 (15,4%)	6 (18,2%)	

- 3 pacientes en grupo 2 y 2 en grupo 1 fallecieron antes del día +14.
- Se excluyeron del análisis 4 pacientes del grupo 1 y 2 del grupo 2, que fallecieron durante la inducción.
- Recidiva sobre los pacientes que sí alcanzaron RC en algún momento (15 en el grupo 1 y 54 en el grupo 2). No constan datos de recidiva de 1 paciente del grupo SHOP-02 que se fue a Rumanía. En el grupo 2 hubo 2 pacientes que consiguieron RC más tarde.
- Causa del exitus desconocida en un paciente.
- Un paciente se fue a Rumanía y no hay datos del estado actual.

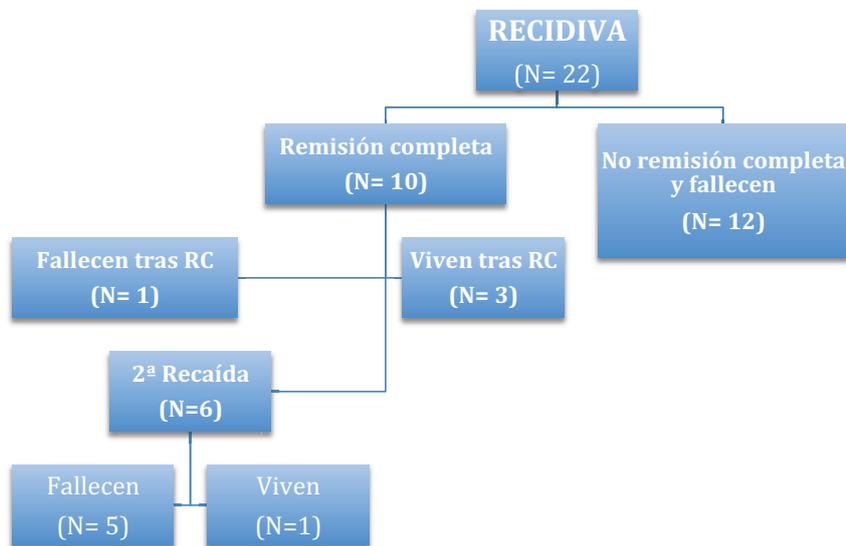
El **tiempo** medio desde el diagnóstico **hasta la primera recidiva** para los pacientes del grupo 1 fue de 15,4 ( $\pm$  12,8) meses, mientras que para el grupo 2 fue de 13,5 ( $\pm$  17,2) meses. No se vieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,504$ ).

De los 22 pacientes que recaen en el grupo SHOP-02 fallecen 19 (86,4%). El tiempo medio desde la primera recidiva hasta el exitus fue 5,53 meses ( $\pm$  3,56). En el grupo SHOP-94/99, que recaen 8 pacientes, 6 fallecen (75%) y el tiempo medio hasta su fallecimiento fue de 9,33 meses ( $\pm$  9,60). No hubo diferencias

significativas entre grupos respecto al tiempo desde la primera recidiva al exitus ( $p=0,151$ ).

En el organigrama de la Figura 26 vemos cómo sólo 10 pacientes (45,4%) logran una segunda RC tras la primera recaída y finalmente sólo sobreviven 4 pacientes (18,2%).

**Figura 26. Evolución de los pacientes del grupo SHOP-02 tras la primera recaída**



El porcentaje de **exitus** en el grupo 1 fue ligeramente superior al del grupo 2 (73,7% vs 57,9%), pero sin diferencias significativas. Hay un paciente del grupo 2 del que no se pudo localizar su estado (por cambio de domicilio) y no sabemos si sigue vivo o falleció.

La principal **causa de exitus** en ambos grupos fue la enfermedad progresiva, seguida de la infección. Del resto de causas, en el grupo 1 falleció 1 paciente por toxicidad del trasplante y otro por una trombosis cerebral; en el

grupo 2 hubo 4 fallecidos por toxicidad del trasplante, 1 por una hemorragia cerebral y 1 por un síndrome linfoproliferativo post-trasplante. Hubo 4 pacientes del grupo SHOP-94/99 que fallecieron durante la inducción, mientras que sólo 2 en el grupo SHOP-02, siendo esta disminución estadísticamente significativa ( $p=0,034$ ). Todos ellos con edad mayor o igual a 6 meses, salvo 1 paciente menor de 1 mes.

Al final del periodo de seguimiento, a fecha de 31 de diciembre de 2017, el **estado** de los pacientes del grupo 1 (protocolos anteriores) era: 5 (26,3%) pacientes en remisión completa fuera de tratamiento, 4 (21,1%) fallecieron en remisión completa, 6 (31,6%) pacientes recidivaron y posteriormente fallecieron y 4 (21,1%) fallecieron antes de lograr remisión completa. En el grupo SHOP-02: 2 (3,4%) pacientes en remisión completa y en tratamiento, 23 (39,7%) en remisión completa y fuera de tratamiento, 12 (20,7%) fallecieron en RC, 15 (25,9%) recidivaron y fallecieron y 6 (10,3%) fallecieron antes de lograr la RC. En el Anexo IV podemos ver un diagrama de la evolución de todos los pacientes.

### 5.3. ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD E INFECCIONES

Respecto a la **toxicidad de la quimioterapia** y las **infecciones** intercurrentes, sólo pudimos analizar los datos de los pacientes tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02. Podemos ver los datos en la Tabla 14 (de dos de ellos no se pudo recabar esta información). Cabe destacar que la toxicidad hematológica estuvo presente en el 100% de los pacientes y también fue muy frecuente la digestiva (mucositis, vómitos, diarrea, etc.). La infección más habitual fue la fiebre sin foco, siendo el resto menos frecuentes. No se registró ningún caso de meningitis. La mayoría de los efectos tóxicos se asociaban con la fase de inducción o intensificación, aunque no fue posible precisar exactamente la toxicidad de cada fase para todos los pacientes.

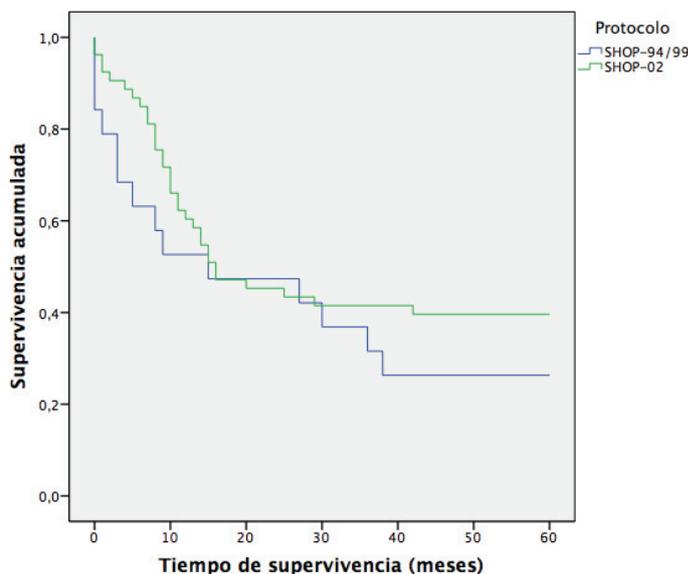
**Tabla 14. Toxicidad e infecciones durante la quimioterapia en los pacientes tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02**

<b>Toxicidad</b>	
Hematológica	56 (100%)
Digestiva	54 (96,4%)
Otros	41 (73,2%)
Neurológica	15 (26,8%)
Renal	11 (19,6%)
<b>Infecciones</b>	
Fiebre sin foco	47 (83,9%)
Sepsis	26 (46,4%)
Neumonía	20 (36,4%)
Infección de catéter	20 (36,4%)
Gastroenteritis Aguda	15 (26,8%)
Infección urinaria	6 (10,9%)
Infección cutánea	5 (8,9%)
Infección ORL	4 (7,3%)
Otras infecciones	3 (5,5%)
Meningitis	0

#### 5.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS.

La supervivencia global a 60 meses (5 años) para los pacientes tratados con el protocolo SHOP-94/99 (grupo 1) fue de 26,3% con 14 muertos y 5 vivos sobre el total de 19 pacientes. Mientras que en los tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02 (grupo 2) la supervivencia fue del 39,6%, por tanto superior, con 32 muertos y 21 pacientes vivos (se excluyen del análisis 4 pacientes cuyo tiempo de seguimiento aún no ha alcanzado los 60 meses y 1 paciente cuya fecha de exitus no conocemos). La mediana de supervivencia fue de 15 meses para el grupo 1 y 16 meses para el grupo 2.

**Figura 27. Supervivencia global a 60 meses (5 años) para ambos grupos de tratamiento**



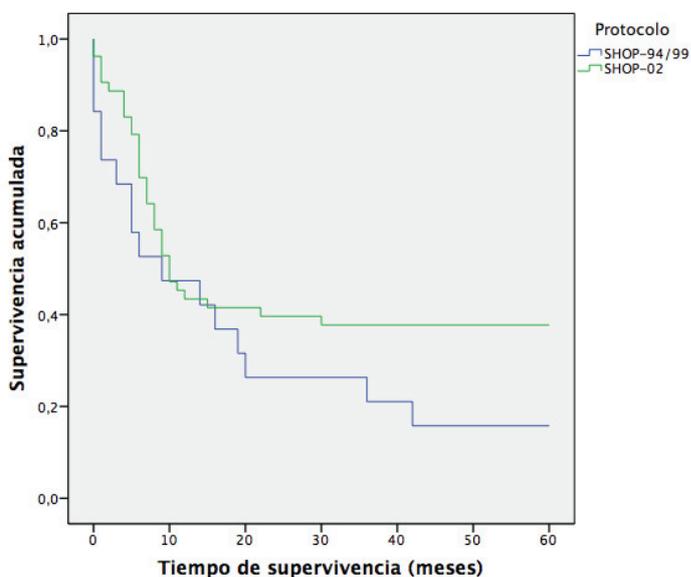
Aunque sí que observamos que la supervivencia global en el segundo grupo es ligeramente superior a la del primer grupo, al compararlas mediante la prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia o Log Rank, no podemos concluir que existan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,262$ ) (Figura 27).

Si analizamos las curvas de supervivencia de los dos grupos observamos que en los primeros 2-3 años la supervivencia va disminuyendo prácticamente a la par, pero a partir de los 3 años hay una diferencia más marcada de supervivencia entre ambos grupos, estando las curvas más separadas (aunque, como ya hemos comentado, esta diferencia no sea estadísticamente significativa).

En cuanto a la supervivencia libre de evento (SLE), entendiendo como evento la recaída o muerte del paciente, en el grupo 1 la SLE a 60 meses (5 años) es de 15,8% y en el grupo 2 es superior, de 37,7%. Sin embargo, estas diferencias encontradas no son estadísticamente significativas ( $p=0,106$ ) (Figura 28). La

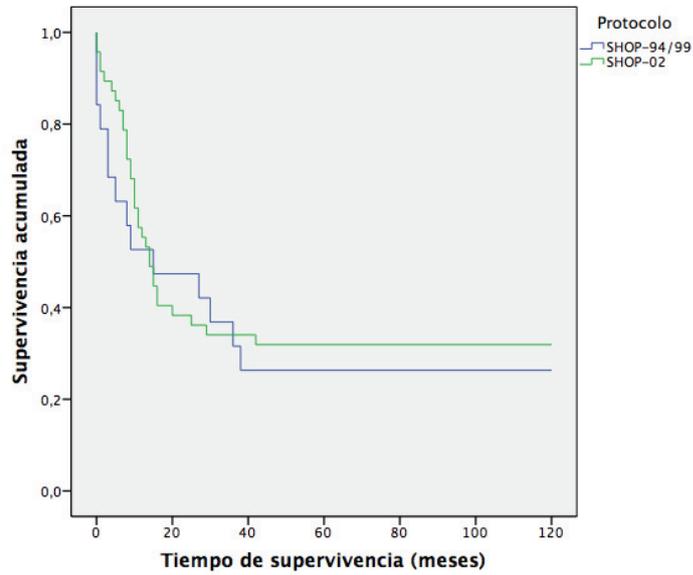
mediana de supervivencia libre de evento fue de 9 meses para el primer grupo y 10 meses para el grupo SHOP-02.

**Figura 28. Supervivencia libre de evento a 60 meses (5 años) para ambos grupos de tratamiento**

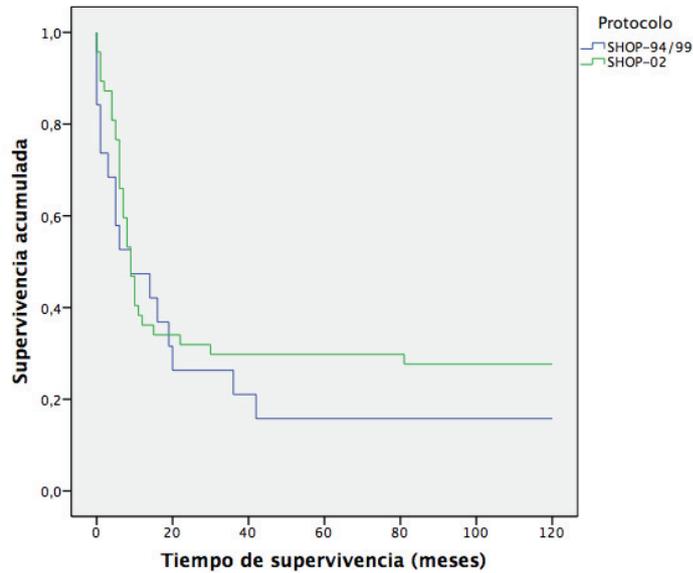


En el primer grupo la SG es la misma para 60 meses (5 años) y 120 meses (10 años), 26,3%. Sin embargo en el grupo 2, debido a que son pacientes con fecha de diagnóstico más próxima, sólo se ha podido determinar la supervivencia a 10 años en 47 pacientes. La SG en este subgrupo fue de 31,9%. No observamos tampoco diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar supervivencias globales a 120 meses ( $p=0,605$ ) (Figura 29). Respecto a la SLE a 10 años, también en el grupo 1 es la misma que para 5 años (15,8%) y en el grupo 2 (analizando estos 47 pacientes) fue de 27,7%. En este subgrupo sólo un paciente recae entre los 5 y 10 años (el resto presentan recaída o fallecimiento antes de los 5 años). No se observan diferencias significativas al comparar SLE a 10 años para ambos grupos ( $p= 0,377$ ) (Figura 30).

**Figura 29. Supervivencia global a 120 meses (10 años) para ambos grupos de tratamiento**

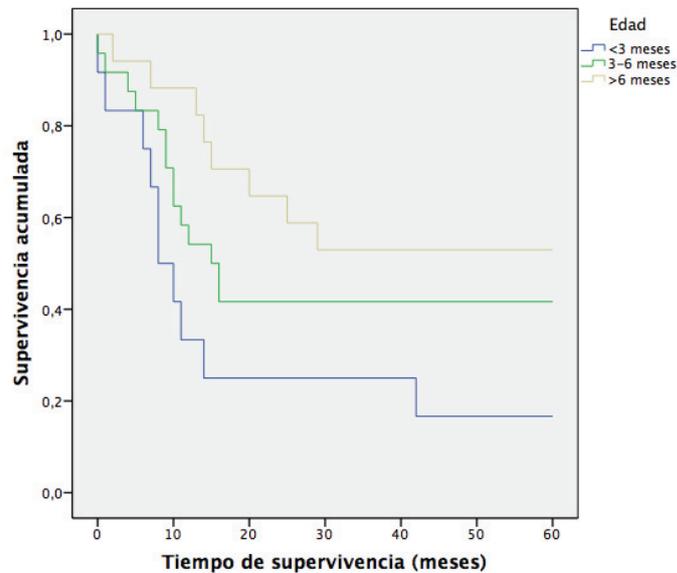


**Figura 30. Supervivencia libre de evento a 120 meses (10 años) para ambos grupos de tratamiento**

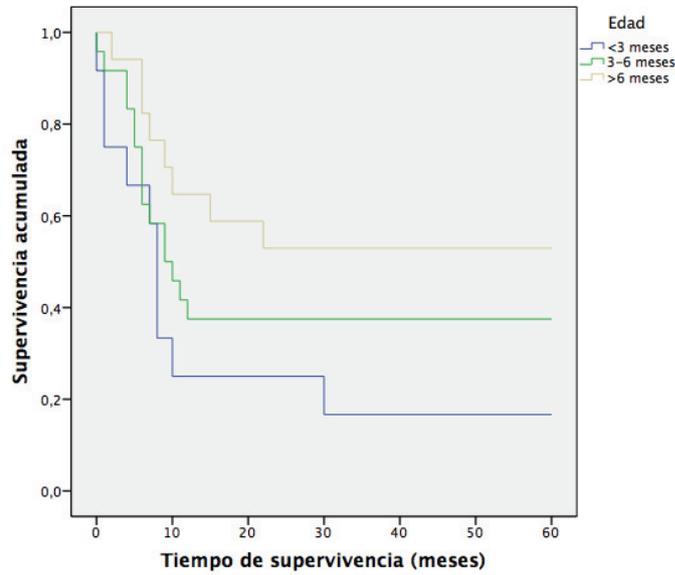


Si analizamos la **supervivencia** en el grupo SHOP-02, **según la edad**, observamos que los < 3 meses son los que tienen peor supervivencia global (16,7%), seguidos de la franja 3-6 meses (41,7%), siendo los > 6 meses los que más sobreviven (52,9%) ( $p= 0,041$ ) (Figura 31). Esta diferencia es aún más significativa si comparamos el grupo de menores de 3 meses frente al resto de pacientes ( $p= 0,008$ ) (Figura 33). En el caso de la SLE, también en los menores de 3 meses la supervivencia es significativamente peor ( $p=0,030$ ) (Figura 34). Aunque no es tan llamativa al comparar por franjas de edad ( $p=0,086$ ) (Figura 32).

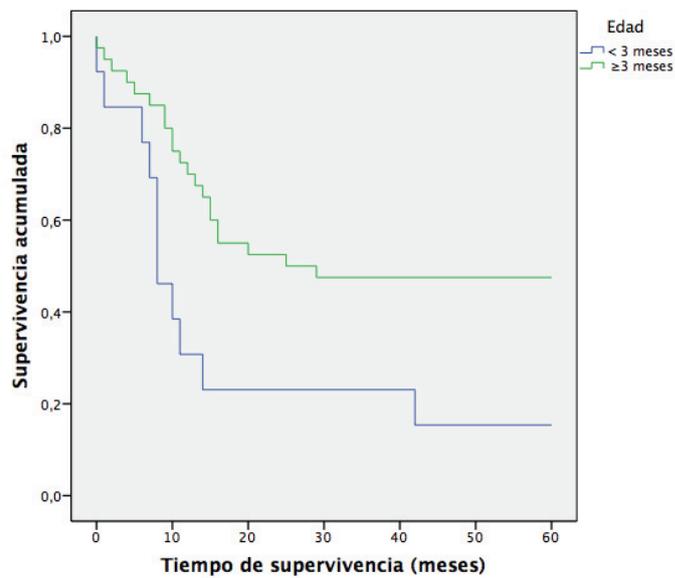
**Figura 31. SG a 5 años por franjas de edad (<3/3-6/>6 meses) en el grupo SHOP-02**



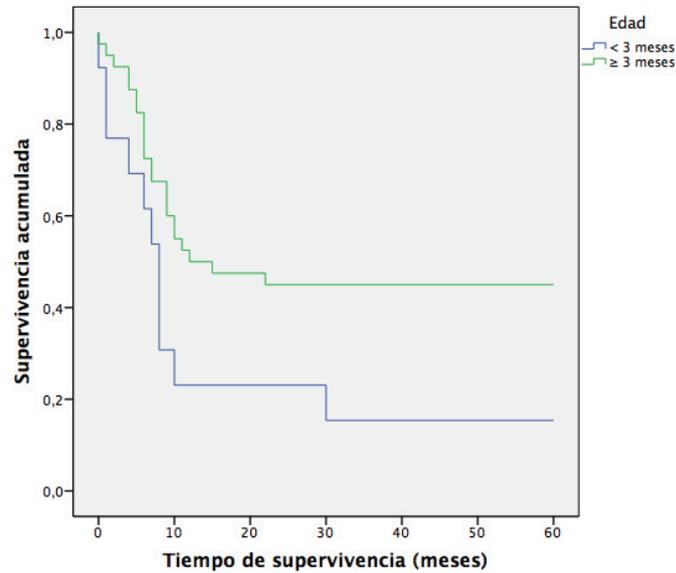
**Figura 32. SLE a 5 años por franjas de edad (<3/3-6/>6 meses) en el grupo SHOP-02**



**Figura 33. SG a 5 años según la edad (<3 meses frente a ≥ 3 meses) en el grupo SHOP-02**

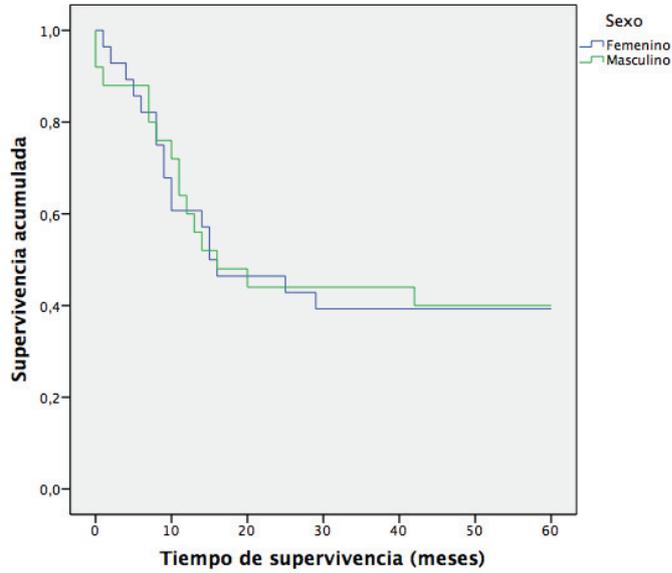


**Figura 34. SLE a 5 años según la edad (<3 meses frente a  $\geq 3$  meses) en el grupo SHOP-02**

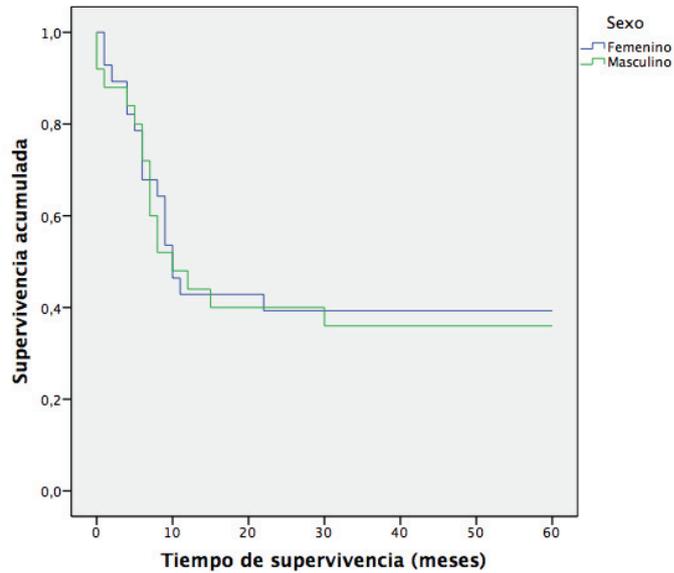


No observamos diferencias significativas al comparar supervivencia global y SLE según el **sexo** (femenino/masculino) ( $p= 0,948$ ;  $p=0,807$ ) (Figuras 35 y 36). Tampoco hay diferencias en función del número de **leucocitos al diagnóstico** ( $p= 0,623$ ;  $p=0,436$ ) (Figuras 37 y 38).

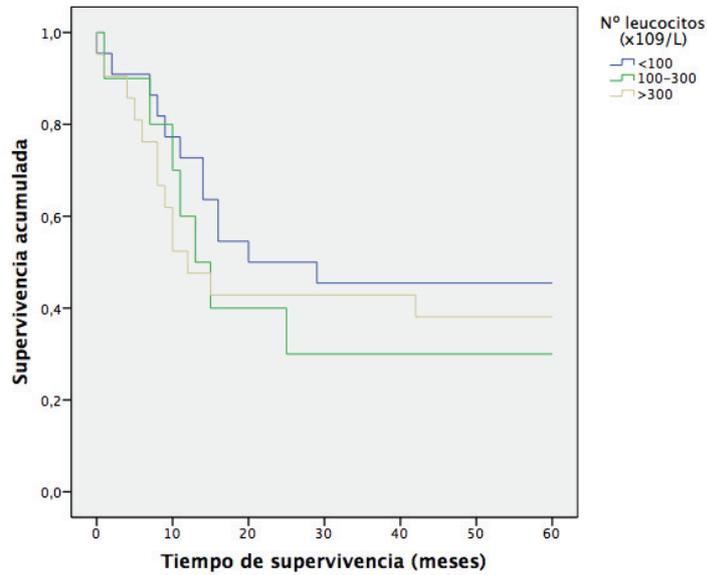
**Figura 35. SG a 5 años según el sexo (femenino/masculino) en el grupo SHOP-02**



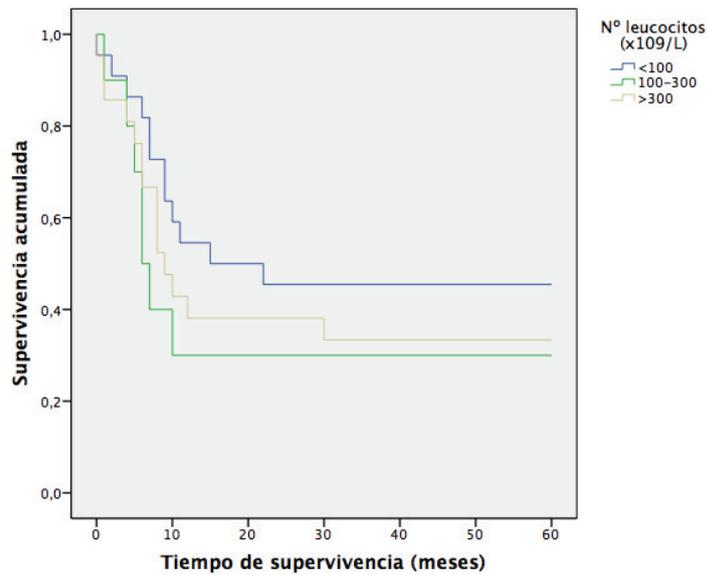
**Figura 36. SLE a 5 años según el sexo (femenino/masculino) en el grupo SHOP-02**



**Figura 37. SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según el número de leucocitos ( $\times 10^9/L$ ) al diagnóstico**

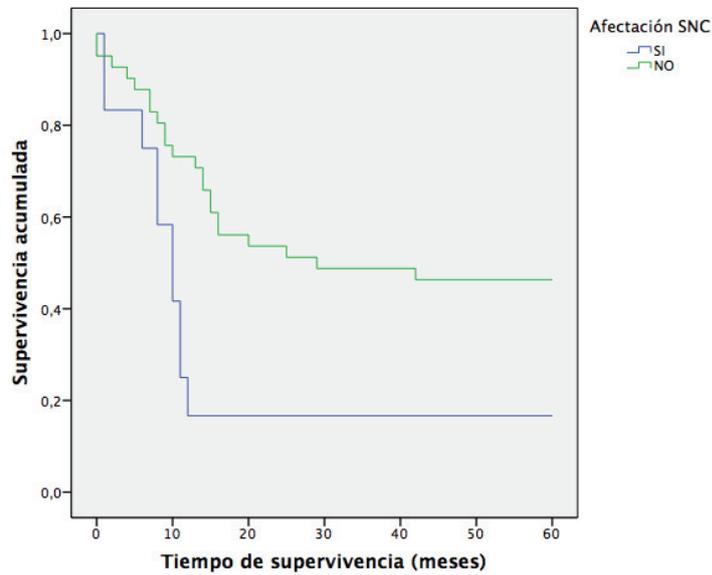


**Figura 38. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según el número de leucocitos ( $\times 10^9/L$ ) al diagnóstico**

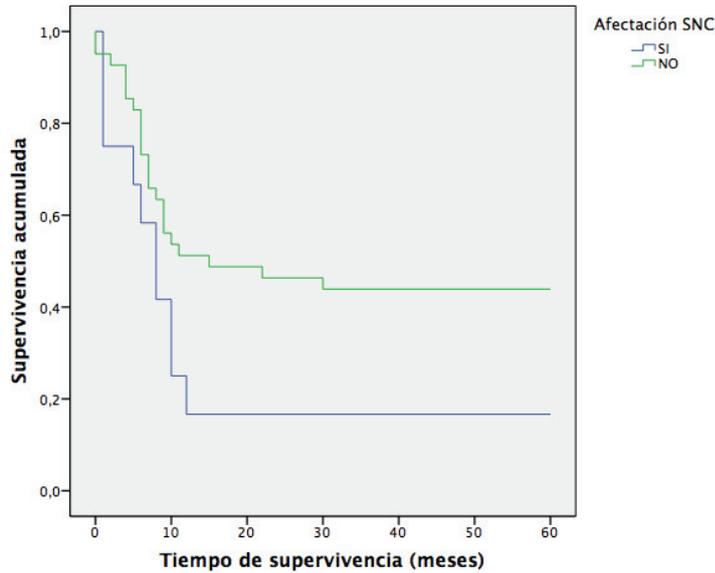


Los lactantes que al diagnóstico presentaron afectación del **SNC** tuvieron peor supervivencia y esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p= 0,010$ ) (Figura 39). También fue peor la SLE, aunque sin diferencias significativas ( $p= 0,063$ ) (Figura 40).

**Figura 39. SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según afectación o no del SNC al diagnóstico**

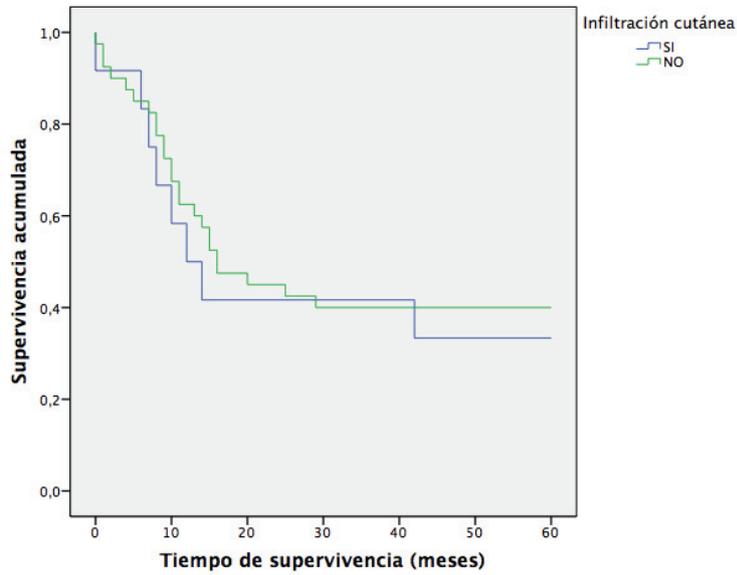


**Figura 40. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según afectación o no del SNC al diagnóstico**

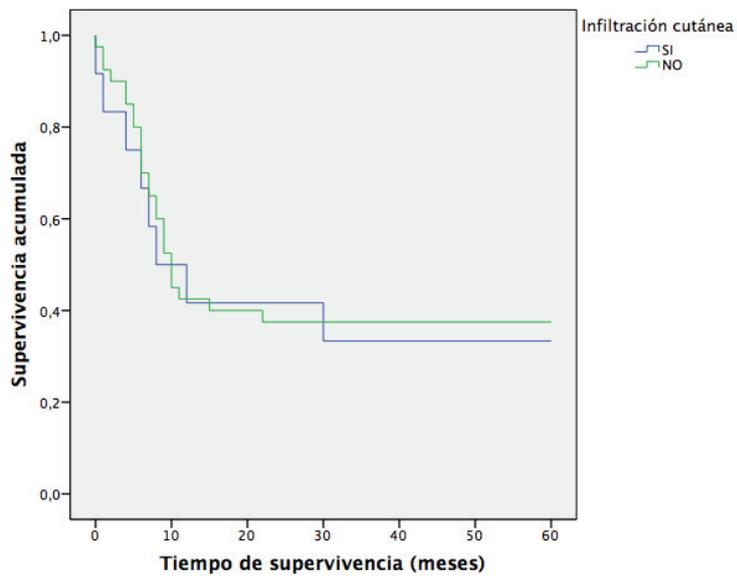


No observamos diferencias en la SG ( $p=0,619$ ) ni en la SLE ( $p=0,763$ ) de los pacientes en función de la presencia de **infiltración cutánea** al diagnóstico (Figuras 41 y 42). Tampoco las hubo al estudiar la presencia de **hepatoesplenomegalia** (SG:  $p=0,865$ /SLE:  $p=0,910$ ) (Figuras 43 y 44).

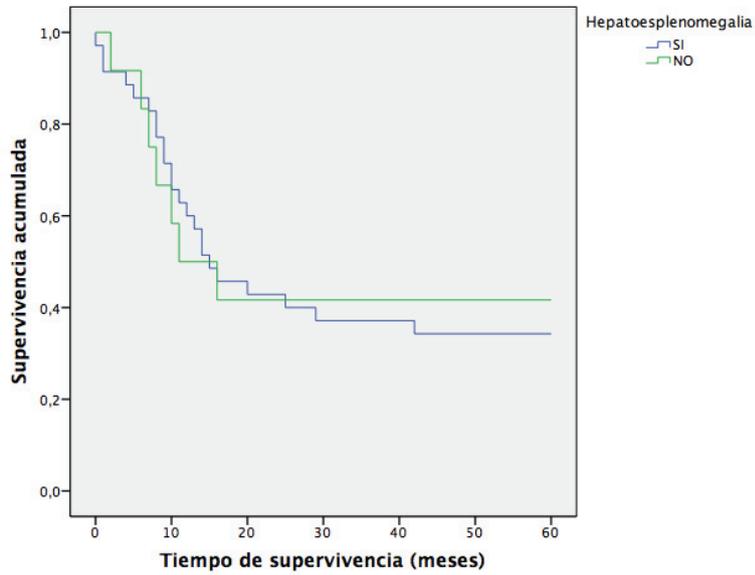
**Figura 41. SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según la presencia o no de infiltración cutánea al diagnóstico**



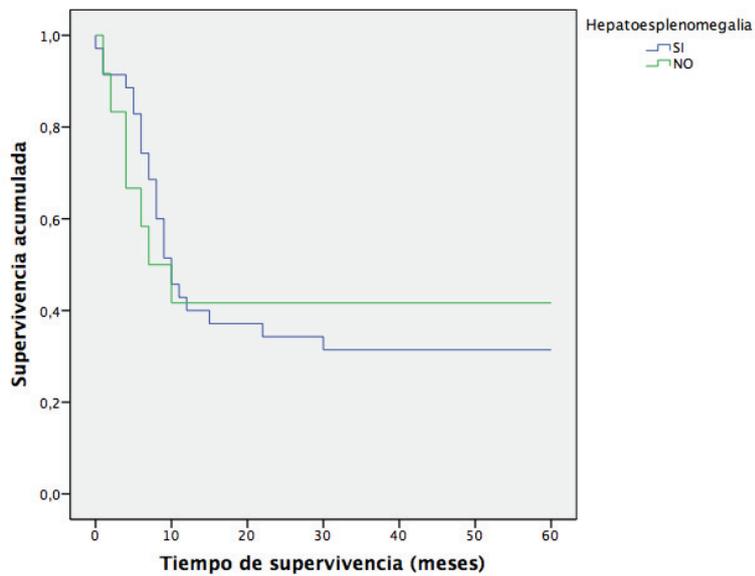
**Figura 42. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según la presencia o no de infiltración cutánea al diagnóstico**



**Figura 43. SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según la presencia o no de hepatoesplenomegalia al diagnóstico**

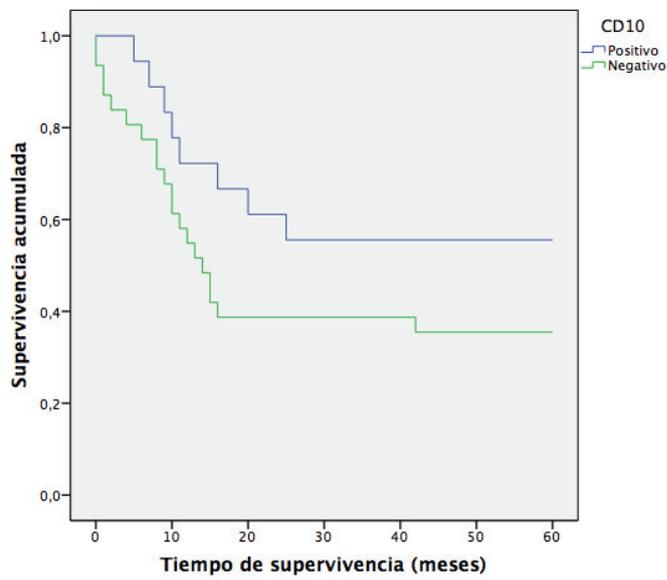


**Figura 44. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según la presencia o no de hepatoesplenomegalia al diagnóstico**

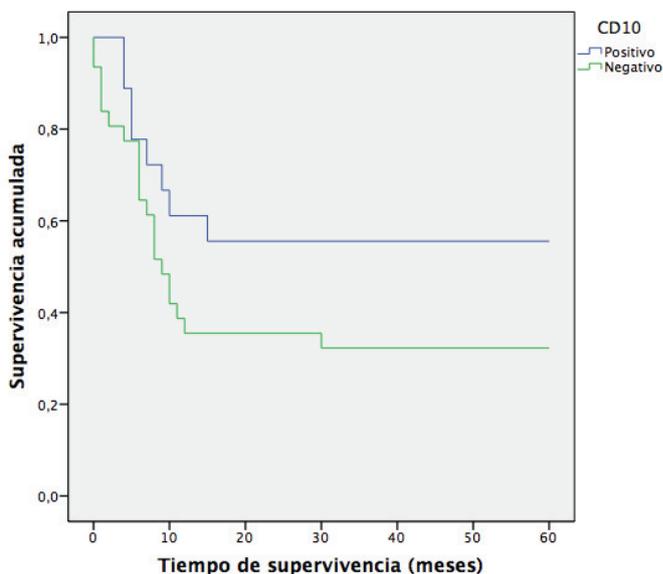


Analizando el inmunofenotipo de LLA, los lactantes con **marcador CD10** positivo presentaron mejor SG ( $p=0,126$ ) y SLE ( $p=0,122$ ) que los CD10 negativo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (Figuras 45 y 46).

**Figura 45. SG a 5 años en el grupo SHOP-02, según el inmunofenotipo de la LLA (CD10 positivo o negativo)**



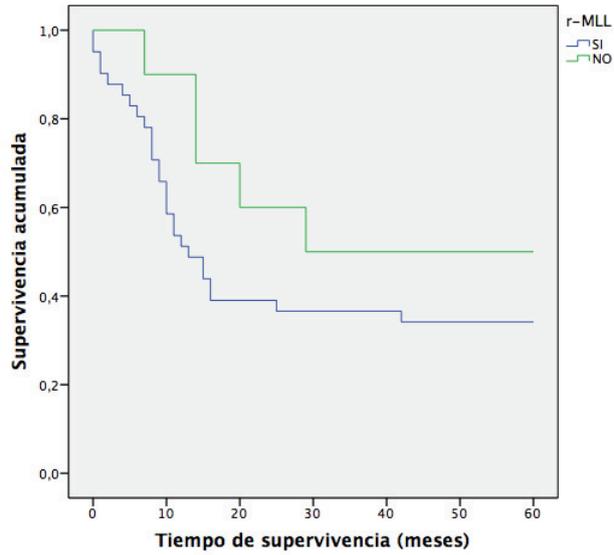
**Figura 46. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02, según el inmunofenotipo de la LLA (CD10 positivo o negativo)**



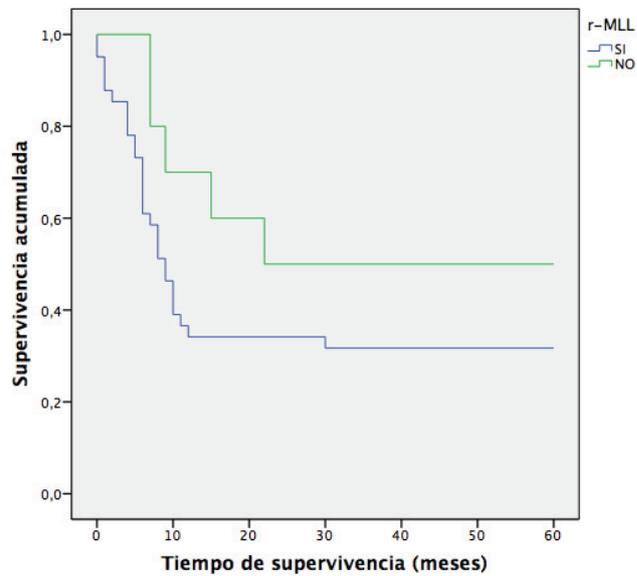
Los pacientes que presentaron **reordenamiento del gen MLL** tuvieron menor supervivencia global ( $p=0,217$ ) (Figura 15) y menor SLE ( $p=0,164$ ) (Figura 47 y 48), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. También observamos una diferencia, aunque pequeña y no estadísticamente significativa, en la supervivencia global ( $p=0,348$ ) (Figura 49) y la SLE ( $p=0,680$ ) (Figura 50) según la presencia o no de **marcadores mieloides** al diagnóstico.

Debido al tamaño pequeño de la muestra, no pudimos analizar con más detalle cómo influye el tipo de reordenamiento MLL en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, sí que podemos, de forma descriptiva, comentar que los dos pacientes a los que se detectó reordenamiento  $t(11;19)$  fallecieron y los dos con  $t(9;11)$  continúan vivos y en remisión completa. Respecto a los que presentaron  $t(4;11)$ , la más frecuente, más de la mitad fallecieron (16/20).

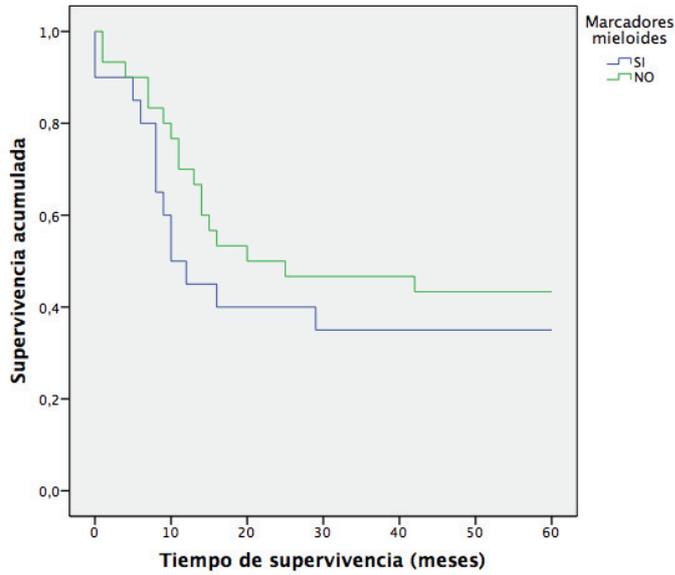
**Figura 47. SG a 5 años en el grupo SHOP-02, en función de la presencia o no de reordenamiento del gen MLL**



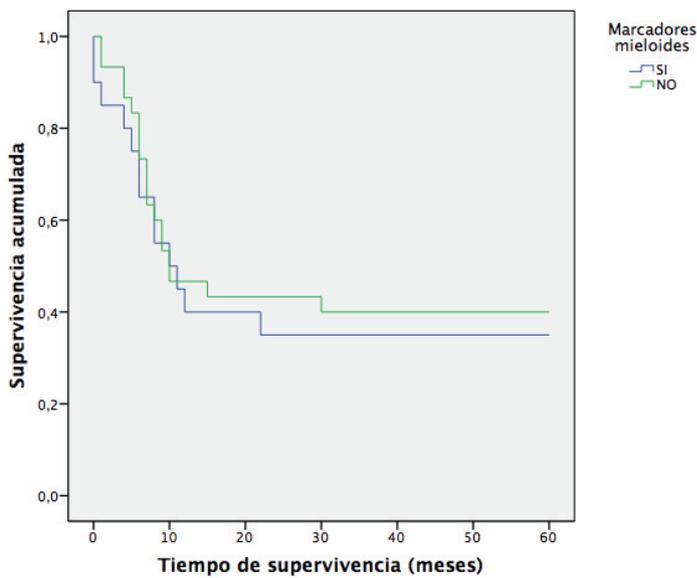
**Figura 48. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02, en función de la presencia o no de reordenamiento del gen MLL**



**Figura 49. SG a 5 años en el grupo SHOP-02, en función de la presencia o no de marcadores mieloides al diagnóstico**

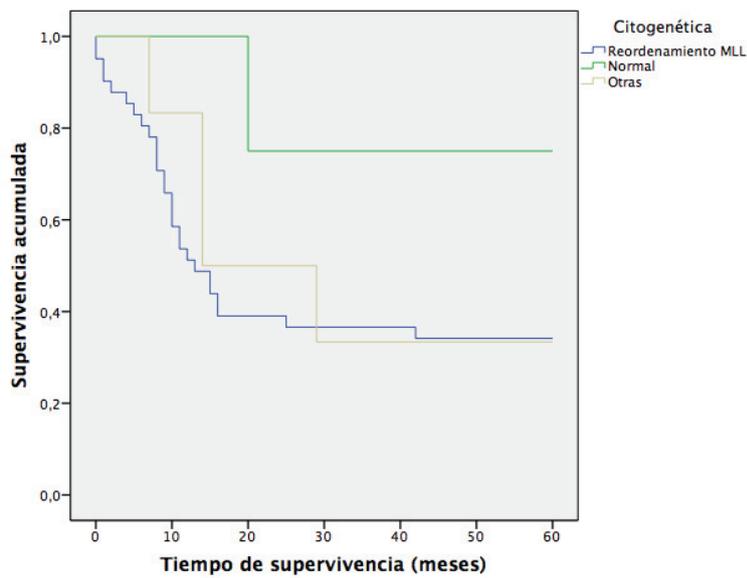


**Figura 50. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02, en función de la presencia o no de marcadores mieloides al diagnóstico**

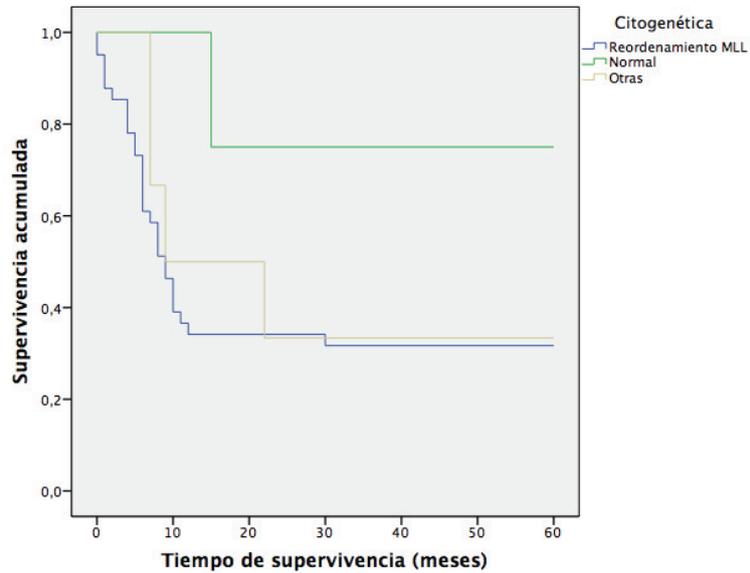


El análisis de supervivencia en función de la **citogenética**, comparando reordenamientos del gen MLL frente a un estudio citogenético normal u otras alteraciones distintas al MLL, no mostró diferencias significativas ni en la SG ni en la SLE ( $p=0,297$  y  $p=0,243$  respectivamente) (Figuras 51 y 52). Aunque sí observamos una tendencia marcada a mejorar la supervivencia cuando la citogenética es normal.

**Figura 51. SG a 5 años en el grupo SHOP-02, según el estudio citogenético**

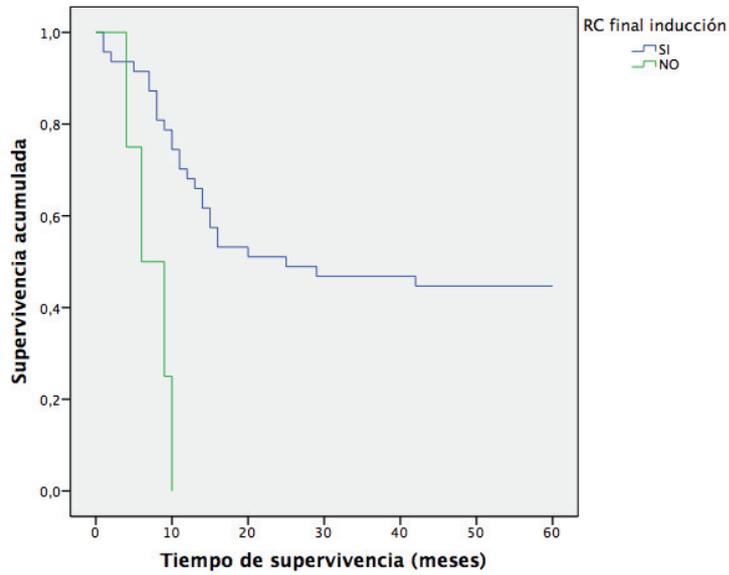


**Figura 52. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02, según el estudio citogenético**

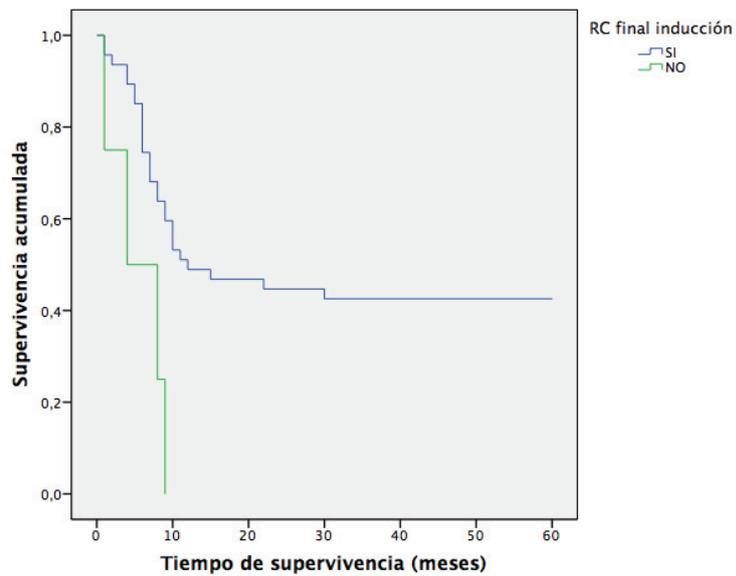


Por otro lado, analizamos la **supervivencia** (SG y la SLE) de los pacientes **en función de la respuesta al tratamiento**. En las Figuras 53 y 54 vemos cómo todos los pacientes que no alcanzaron la RC al final de la inducción fallecieron antes del año ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,009$ ). Se excluyen del análisis los que fallecen antes de finalizar la inducción.

**Figura 53. SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según la respuesta al tratamiento de inducción (remisión completa sí/no)**

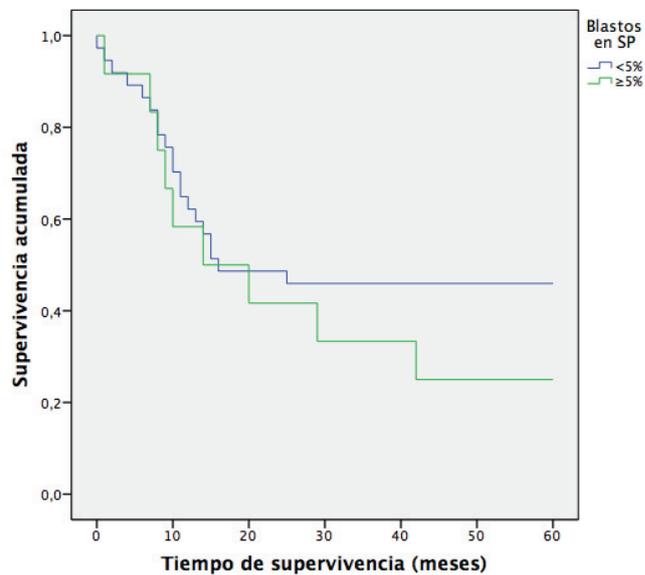


**Figura 54. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según la respuesta al tratamiento de inducción (remisión completa sí/no)**

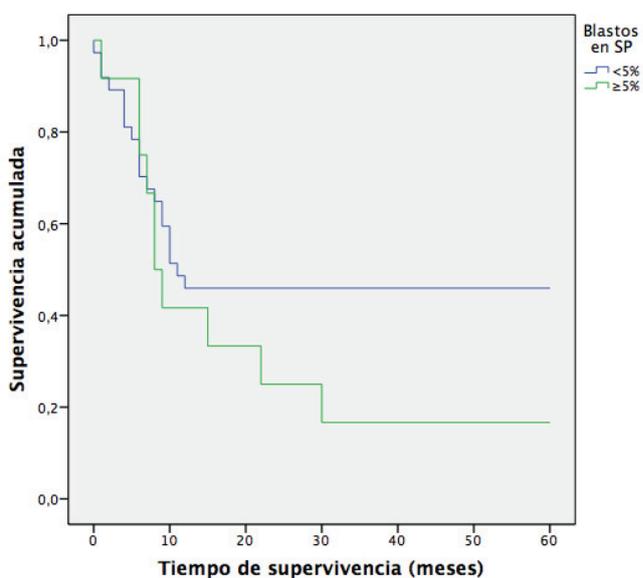


Los pacientes con  $< 5\%$  de **blastos en sangre periférica** en el día +14 de la inducción tuvieron algo de mejor pronóstico (SG y SLE), que los que presentaron cifras mayores, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,328$ ;  $p=0,187$ ) (Figuras 55 y 56).

**Figura 55. SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según el recuento de blastos en sangre periférica el día +14 de la inducción**

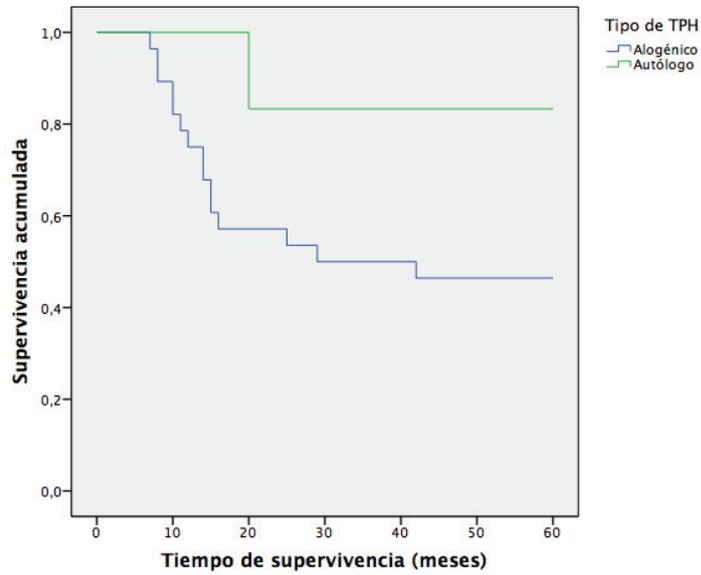


**Figura 56. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según el recuento de blastos en sangre periférica el día +14 de la inducción**

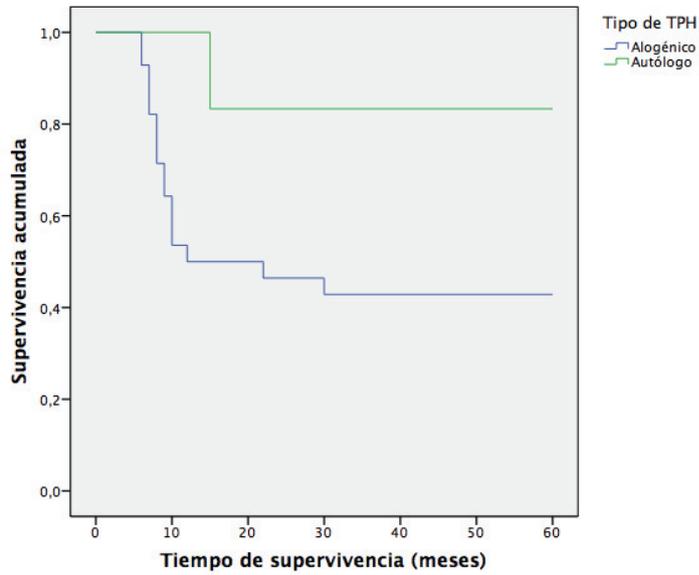


Dado que en el grupo SHOP-02 la indicación de realizar **TPH** era para todos los pacientes no podemos comparar supervivencia según la realización o no de TPH. Los pacientes que no se trasplantaron fue por fallecer antes de lograr RC (excepto en 1 paciente, que no se realizó por motivos desconocidos, y está vivo y en RC). Sin embargo, sí que comparamos el **tipo de TPH realizado (allogénico/autólogo)** y observamos que en los pacientes en los que se realizó TPH autólogo la supervivencia global a 5 años fue algo mayor que en los que se realizó el allogénico, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,120$ ) (Figura 57). También se vieron resultados similares al comparar la SLE ( $p=0,087$ ) (Figura 58).

**Figura 57. SG a 5 años en el grupo SHOP-02 según el tipo de TPH realizado (allogénico/autólogo)**

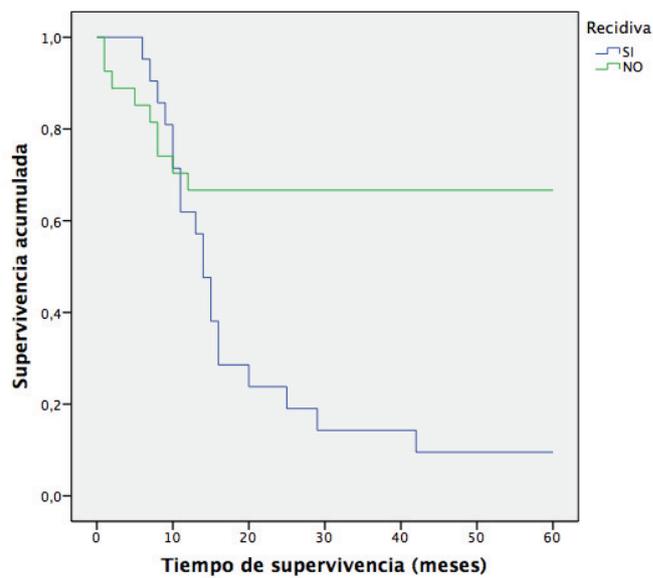


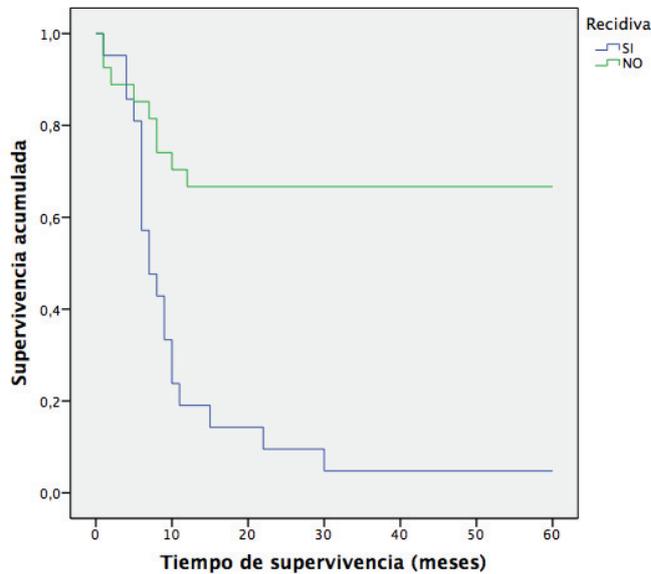
**Figura 58. SLE a 5 años en el grupo SHOP-02 según el tipo de TPH realizado (allogénico/autólogo)**



Respecto a la primera **recidiva**, aquellos lactantes que recidivaron tuvieron una supervivencia global significativamente menor que los que no lo hicieron ( $p=0,002$ ) (Figura 59), así como menor SLE ( $p<0,001$ ) (Figura 60). Se observó similar SG y SLE independientemente de la localización de la recidiva (MO/MO+SNC) ( $p=0,283$ ;  $p=0,315$ ). Tampoco encontramos diferencias significativas al comparar la SG de los pacientes que tuvieron una única recidiva frente a los que recidivaron en 2 ocasiones ( $p=0,495$ ).

**Figura 59.** SG a 5 años para el grupo SHOP-02 según la recidiva



**Figura 60. SLE a 5 años para el grupo SHOP-02 según la recidiva**

Para el análisis conjunto de los **factores pronósticos** de supervivencia global de los pacientes del grupo SHOP-02, se realizó una regresión de Cox incluyendo las siguientes variables: edad, sexo, leucocitosis, inmunofenotipo, reordenamiento del gen MLL y porcentaje de blastos en sangre periférica en el día +14 de la inducción. Como podemos ver en la Tabla 15, la edad fue la única variable con una capacidad predictora de supervivencia significativa ( $p= 0,011$ ), de forma que a menor edad ( $< 3$  meses) peor pronóstico. También el reordenamiento del gen MLL tuvo cierto valor pronóstico ( $p=0,055$ ), pero no lo tuvieron el resto de variables.

**Tabla 15. Análisis de los factores pronósticos en la supervivencia global a 5 años (Regresión de Cox) para el grupo tratado con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02**

Variable	B	Exp (B) (95% IC)	p-valor
<b>Edad</b>			
<3 meses	-1,309	0,270 (0,099-0,739)	0,011
≥ 3 meses			
<b>Sexo</b>			
Femenino	-0,514	0,598 (0,225-1,591)	0,303
Masculino			
<b>Leucocitosis</b>			
<300 x10 <sup>9</sup> /L	-0,614	0,541 (0,217-1,348)	0,187
≥300 x10 <sup>9</sup> /L			
<b>Inmunofenotipo</b>			
CD 10 positivo	0,588	1,800 (0,629-5,152)	0,273
CD 10 negativo			
<b>Reordenamiento del gen MLL</b>			
Sí	-1,599	0,202 (0,039-1,035)	0,055
No			
<b>% blastos SP día +14 inducción</b>			
<5%	0,185	1,203 (0,389-3,723)	0,748
≥5%			

Sin embargo, al realizar el mismo análisis para la SLE (Tabla 16), la edad dejó de ser una variable con significación estadística para predecir la ocurrencia de eventos (recaída o muerte) en estos pacientes ( $p=0,107$ ). Tampoco lo fueron el resto de variables estudiadas.

**Tabla 16. Análisis de los factores pronósticos en la supervivencia libre de evento a 5 años (Regresión de Cox) para el grupo tratado con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02**

Variable	B	Exp (B) (95% IC)	p-valor
<b>Edad</b>			
<3 meses	-0,777	0,460 (0,178-1,184)	0,107
≥ 3 meses			
<b>Sexo</b>			
Femenino	-0,279	1,322 (0,531-3,294)	0,549
Masculino			
<b>Leucocitosis</b>			
<300 x10 <sup>9</sup> /L	0,566	1,762 (0,729-4,257)	0,208
≥300 x10 <sup>9</sup> /L			
<b>Inmunofenotipo</b>			
CD 10 positivo	-0,596	0,551 (0,191-1,589)	0,270
CD 10 negativo			
<b>Reordenamiento del gen MLL</b>			
Sí	1,328	3,775 (0,746-19,089)	0,108
No			
<b>% blastos SP día +14 inducción</b>			
<5%	-0,369	0,692 (0,251-1,907)	0,476
≥5%			

Teniendo en cuenta que la edad y, en menor medida, el reordenamiento del gen MLL, eran las variables con mayor potencia en el pronóstico de la supervivencia, los pacientes fueron divididos en 3 grupos según sus características y riesgo. Posteriormente, realizamos un análisis de supervivencia comparando el grupo de pacientes menores de 3 meses y con reordenamiento MLL (Grupo A), los pacientes sin alteración del gen MLL (Grupo B) y el resto de pacientes (Grupo C) y observamos que la SG era significativamente menor en los pacientes del grupo A ( $p < 0,001$ ) (Figura 61). También lo fue la SLE ( $p = 0,002$ ) (Figura 62).

Figura 61. SG a 5 años del grupo SHOP-02 según grupos de riesgo

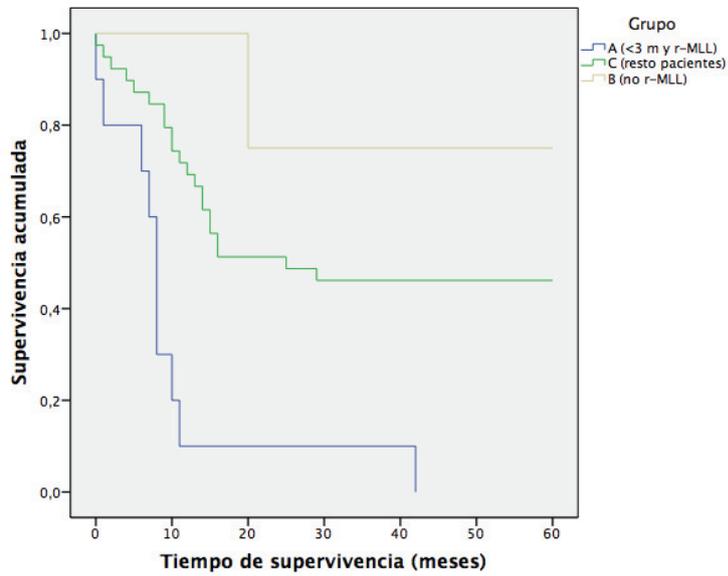
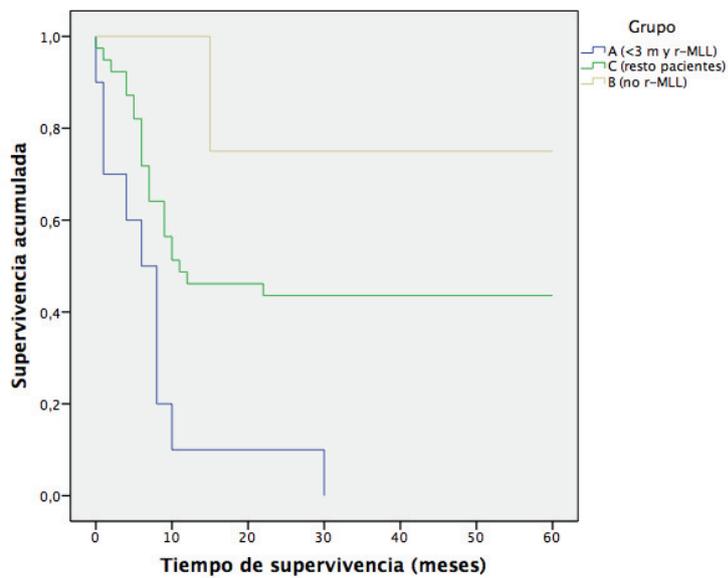


Figura 62. SLE a 5 años del grupo SHOP-02 según grupos de riesgo



Realizamos también el estudio de los factores pronósticos de supervivencia global para el grupo tratado con protocolos anteriores, también mediante regresión de Cox, sin encontrar ninguna variable que pudiera predecir la supervivencia.

### 5.5. ANÁLISIS DE LA RECIDIVA.

Finalmente, estudiamos la relación de distintas variables con la recidiva para el grupo SHOP-02: edad, sexo, leucocitosis, hepatoesplenomegalia, afectación del SNC, inmunofenotipo, citogenética, alteración del gen MLL, marcadores mieloides, porcentaje de blastos en sangre periférica en el día +14 de la inducción y RC al final de la inducción. Ni en el análisis bivariante (Tabla 17) ni en la regresión logística se encontró una asociación estadísticamente significativa

**Tabla 17. Análisis bivariante de la influencia de las distintas variables en la recidiva del lactante con LLA (Test de Chi cuadrado)**

Variable	P-valor
<i>Edad</i>	0,270
<i>Sexo</i>	0,580
<i>Leucocitos al diagnóstico</i>	0,612
<i>Afectación del SNC</i>	0,941
<i>Hepatoesplenomegalia</i>	0,668
<i>Inmunofenotipo</i>	0,482
<i>Citogenética</i>	0,765
<i>Reordenamiento MLL</i>	0,653
<i>Marcadores mieloides</i>	0,628
<i>% blastos en SP el día +14</i>	0,176
<i>RC al final de la inducción</i>	0,347

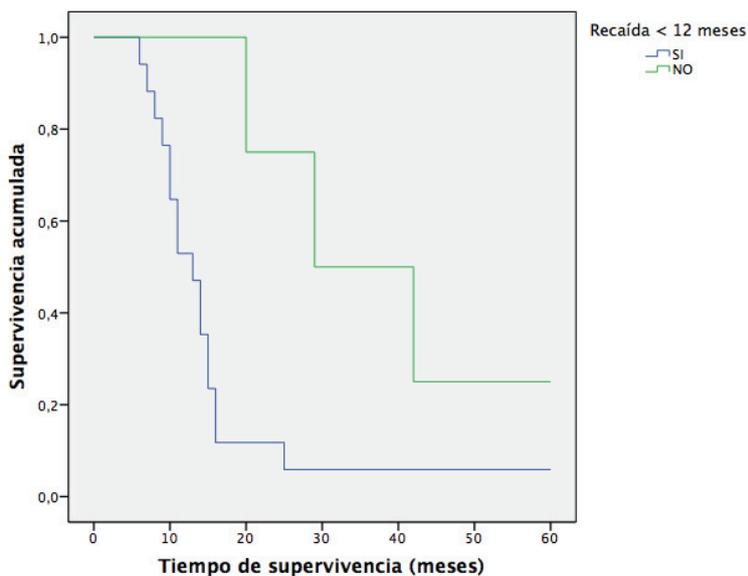
Completamos el estudio con el análisis de la supervivencia global a 5 años de los pacientes con recaída, en función de distintas variables. En primer lugar, la presencia o no de reordenamiento MLL, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,785$ ). La edad vuelve a ser un factor decisivo en la supervivencia global, en este caso en los pacientes que experimentan una primera recaída, siendo los menores de 3 meses los que menos sobreviven

( $p=0,065$ ). Observamos también que los más pequeños eran los que antes fallecían tras la recidiva, pues a los 12 meses sólo un 28,6% habían sobrevivido, mientras que en los mayores de > 6 meses la supervivencia era del 78,6%.

No observamos ningún impacto en la supervivencia tras la recaída según la respuesta inicial a la inducción ( $p=0,222$ ) ni tampoco según el recuento leucocitario al diagnóstico ( $p=0,347$ ).

La recaída precoz (antes de 12 meses) o tardía (a partir de los 12 meses) fue un factor determinante para la supervivencia en estos pacientes. Como observamos en la Figura 63, los pacientes que recayeron en el primer año tras el diagnóstico de la LLA tuvieron peor pronóstico que los que lo hicieron más tarde ( $p=0,026$ ). Hay que resaltar que hubo un paciente, como ya hemos mencionado previamente, que tuvo la primera recaída a los 7 años del diagnóstico. Fue una LLA pro-B de fenotipo idéntico al original y con reordenamiento MLL que se trató según el Protocolo de Recaídas SHOP-2008 y posterior TPH, encontrándose en RC al final de este estudio.

**Figura 63. SG a 5 años de la primera recaída de los pacientes del grupo SHOP-02 (antes o después de 12 meses)**



## 6. DISCUSIÓN

El tratamiento para la LLA en la edad pediátrica ha ido mejorando a lo largo de las últimas décadas, tanto en España como en el resto de países, logrando unas tasas de curación por encima del 80-85%. Sin embargo, la mejoría en el pronóstico de la LLA del lactante avanza con mucha más lentitud, pues su baja frecuencia y las peculiaridades fisiológicas de los pacientes de esta edad dificultan la investigación y la consecuente aprobación de nuevos tratamientos <sup>198,230</sup>.

Con el objetivo principal de estudiar la situación actual de la LLA del lactante en España, así como analizar la supervivencia de estos pacientes tratados con el protocolo de 2002 específico para lactantes (LAL-LACTANTES/SHOP-02), se realizó este estudio retrospectivo que incluyó a 60 pacientes (58 tras excluir 2 que salen del protocolo). También se recogieron 19 pacientes tratados con protocolos anteriores (SHOP-94/99). La inclusión de pacientes en el protocolo SHOP-02 fue mayor en los primeros años tras la instauración del mismo (Figuras 23 y 24) y luego disminuyó su recogida. Esto también puede verse en proyectos de otros ámbitos donde la novedad motiva inicialmente al investigador, pero posteriormente el seguimiento es más costoso. Es importante recalcar que el registro minucioso en las bases de datos de protocolos y ensayos clínicos es de mucha utilidad para estudios posteriores, cuya finalidad principal será evaluar y, en caso necesario mejorar, el tratamiento administrado. Por otra parte, fue también en el último período cuando algunos hospitales comenzaron a tratar a sus lactantes con otros protocolos diferentes como Interfant-99.

### 6.1. SOBRE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE EVENTO

La SG a 5 años para los 58 lactantes con leucemia linfoblástica aguda tratados en nuestro país con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02 fue de 39,6%. La SLE fue de 37,7%. Estos datos, como hemos observado, son bastante mejores que los que se obtuvieron con los protocolos SHOP-94/99 (26,3% de SG y 15,8% de SLE), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Dado el mal pronóstico que tiene esta enfermedad, frente a la LLA en niños mayores, cualquier pequeña mejora en la supervivencia de estos pacientes, como en este caso, supone un gran avance.

Si comparamos estas cifras de supervivencia con las alcanzadas con protocolos de otros grupos de estudio, vemos que, si bien no son de las más elevadas, se encuentran en un rango similar (Tabla 18). El ensayo clínico MLL03 del grupo JPLSG es el que ha conseguido una mayor supervivencia global (a 6 años), aunque con un número no muy grande de pacientes (62 lactantes). Respecto a la SLE, Interfant-99 sigue siendo el ensayo clínico con mejores resultados (analizado a 4 años)<sup>202,252</sup>.

**Tabla 18. Resumen de los resultados de los últimos protocolos del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en lactantes**

Nombre del estudio/Grupo	Años de inclusión	Nº lactantes	SLE-5 años (%)	SG-5 años (%)	RC (%)
<b>DFCI (1985-95)</b>	1985-1995	23	54%	--	96%
<b>Interfant-99</b>	1999-2005	482	47% <sup>a</sup>	55% <sup>a</sup>	94%
<b>AIEOP- 91/95</b>	1991-2000	52	45%	--	96%
<b>BFM</b>	1999	105	43%	48%	95%
<b>EORT-CLCG</b>	1994	25	43% <sup>a</sup>	--	86%
<b>CCG-1883</b>	1989-1993	135	39% <sup>a</sup>	51% <sup>a</sup>	97%
<b>CCG-107</b>	1999	99	33% <sup>a</sup>	45% <sup>a</sup>	94%
<b>CCG-1953 (CCG)</b>	1996-2000	115	42%	45%	83%
<b>COG P9407 (COG)</b>	2001-2006	147	42%	53%	92%
<b>UKALL-92</b>	1992-2002	86	33%	46%	94%
<b>Infant 87 (UK CLWP)</b>	1987-1992	40	22% <sup>b</sup>	30% <sup>b</sup>	92%
<b>Infant 92 (UK CLWP)</b>	1992-1999	86	29% <sup>b</sup>	42% <sup>b</sup>	94%
<b>MLL96/98 (JILSG)</b>	1995-2001	102	51% <sup>a</sup>	60% <sup>a</sup>	94%
<b>MLL03 (JPLSG)</b>	2004-2009	62	43% <sup>a</sup>	67% <sup>a</sup>	81%
<b>LAL-LACTANTES/SHOP-02</b>	2002-2016	58	38%	40%	93%

SLE, Supervivencia Libre de Evento; SG, Supervivencia Global; RC, Remisión Completa; DFCI, Dana Farber Cancer Institute (USA, Canadá); AIEOP, Associazione Italiana Ematologia Oncología Pediatrica (Italia); BFM, Berlin-Frankfurt-Münster (Austria, Alemania, Suiza); EORT-CLCG, European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Children's Leukaemia Cooperative Group (Francia, Bélgica y Portugal); CCG, Childrén's Cancer Group (USA); COG, Children's Oncology Group; UKALL- Medical Research Council United Kingdom; UKCLWP, United Kingdom Children's Leukemia Working Party; JILSG, Japan Infant Leukemia Study Group; JPLSG, Japan Pediatric Leukemia Study Group; SHOP, Sociedad Hematología y Oncología Pediátrica (España).

<sup>a</sup> SLE/SG a 4 años; <sup>b</sup> SLE/SG a 6 años.

En diciembre de 2018, en el encuentro anual de la *American Society of Hematology* en San Diego (EEUU), se presentaron unos resultados preliminares del estudio de Interfant-06, que ha reclutado un total de 651 lactantes, siendo el más grande hasta la fecha <sup>292</sup>. Los resultados revelan una SG a 6 años del 58,2% y una SLE de 46,1%, ligeramente superiores, aunque sin diferencias significativas, a la supervivencia alcanzada con Interfant-99. El aumento de supervivencia ha sido más marcado en los países que se adhirieron al protocolo desde el comienzo (Europa occidental y Norte-América) respecto a los que se unieron más tarde (como también se vio en Interfant-99). Esto fue consecuencia de la menor

mortalidad relacionada con el tratamiento debido, probablemente, a un mejor conocimiento de este régimen.

## 6.2. SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA LLA AL DIAGNÓSTICO

La distribución por **sexo** en nuestra serie de pacientes fue muy similar, sin diferencias significativas, aunque sí con cierto predominio del sexo femenino, como muestran otros estudios <sup>198</sup>. El sexo no parece ser, según trabajos recientes y también en nuestra serie de casos, un factor que influya en el pronóstico del lactante con LLA.

La **edad** ha resultado ser el factor pronóstico más fuerte en la supervivencia, tal y como refleja la literatura, siendo peor el pronóstico en los lactantes menores de 3 meses. Al analizar la supervivencia para esta variable de forma aislada y por franjas de edad, tanto en el análisis de la SG como de la SLE, se observa una peor supervivencia estadísticamente significativa a menor edad. En el estudio de la regresión de Cox, incluyendo el resto de variables que consideramos podían influir en el pronóstico, la edad sigue siendo un factor muy fuerte para predecir supervivencia global, aunque no tanto para la SLE. De la serie total de pacientes estudiados, cuatro se diagnosticaron antes de cumplir el mes de vida (1 en el grupo de SHOP-94/99 y 3 en el grupo de LAL-LACTANTES/SHOP-02) y todos ellos fallecieron, lo que refleja el pronóstico fatal de la leucemia congénita.

La mayoría de los estudios evidencian que el recuento de **leucocitos al diagnóstico** es otro factor pronóstico importante en la LLA del lactante; a mayor leucocitosis peor pronóstico. Pese a que sí que observamos cierta tendencia a mejor pronóstico con cifras de leucocitos  $< 100 \times 10^9/L$  frente a cifras mayores, no encontramos ninguna asociación significativa en nuestra serie (ni en el análisis de supervivencia simple ni al incluir el resto de variables en la regresión de Cox). Esto probablemente se deba a que la mayoría de los pacientes analizados presentaron cifras elevadas de leucocitos, lo cual hace difícil evaluar su significado pronóstico de forma independiente. Por otra parte, al comparar la leucocitosis entre ambos

grupos vemos que en el grupo SHOP-02 hubo más pacientes con recuentos leucocitarios  $> 300 \times 10^9/L$ , frente a los del grupo SHOP-94/99. Quizás estas diferencias puedan estar en relación con la no inclusión de algunos pacientes de SHOP-94/99 que fallecían en las primeras semanas de vida y que podrían haber tenido recuentos leucocitarios elevados. Además, el pequeño tamaño de la muestra de este grupo nos obliga a interpretar con cautela estos resultados comparativos.

Respecto a otras manifestaciones clínicas presentes en nuestros pacientes, la **hepatoesplenomegalia** apareció, como era de esperar, en la mayoría de ellos. Sin embargo, observamos una pequeña diferencia entre ambos grupos, siendo más frecuente en los pacientes tratados con los protocolos anteriores. Quizás el diagnóstico más precoz en la última década haya influido de forma que la enfermedad no está tan avanzada cuando el paciente es diagnosticado y las organomegalias son menos frecuentes. Por otra parte, ha habido un claro avance en la ecografía desde la introducción del nuevo protocolo y ello también puede haber disminuido el sobrediagnóstico al tener más precisión con la medición del hígado y el bazo. La hepatoesplenomegalia no fue un factor pronóstico de la supervivencia de nuestros pacientes tratados con el protocolo SHOP-02.

Pese a que la **afectación del SNC** no es de las manifestaciones más frecuentes de la LLA, sí que aparece con mayor frecuencia en los menores de 1 año frente a los niños mayores. En nuestra serie de pacientes aproximadamente un 20% tienen infiltración del SNC cuando son diagnosticados de LLA. También un 20% de los pacientes del grupo japonés (JISG) presentaron infiltración del SNC, mientras que sólo fue del 9% en el grupo de Interfant-99<sup>202,247</sup>. En el análisis de la supervivencia vimos que el grupo de lactantes de SHOP-02 con afectación del SNC al diagnóstico tuvieron una SG significativamente menor que los que no presentaban infiltración al diagnóstico. Esta diferencia fue menos acusada en el caso de la SLE. Sin embargo, en presencia del resto de factores, no resultó ser un variable capaz de predecir el pronóstico de estos pacientes.

Hace más de una década que múltiples estudios sobre LLA en el niño mayor ya demostraban la eficacia de la quimioterapia intratecal exclusiva, sin irradiación

craneal, para la profilaxis y el tratamiento de la afectación del SNC <sup>119,293</sup>. En la mayoría de protocolos de tratamiento de LLA pediátrica, también el utilizado actualmente en España (SEHOP-PETHEMA 2013), la radioterapia ya está excluida. Con la omisión de la radioterapia se pueden minimizar las secuelas neurocognitivas y endocrinológicas, así como disminuir la aparición de segundos tumores <sup>121,123</sup>. Es por ello que posteriormente esto fue también adoptándose en los protocolos específicos de LLA del lactante, pues estas secuelas eran además más frecuentes a menor edad del niño. Ninguno de nuestros pacientes recibió irradiación craneal, ya que esta fue una de las modificaciones en el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02. En el nuevo protocolo de Interfant-06 también se ha mantenido la indicación de no realizar irradiación del SNC, pese a existir infiltración al diagnóstico, pues la tasa de recaída en SNC observada con Interfant-99 fue muy baja <sup>205</sup>. En nuestra serie de pacientes, el porcentaje de primeras recaídas en MO (86,4%) y MO+SNC (13,6%) fue muy similar a la de Interfant-99, pero no hubo ninguna recaída aislada en SNC ni extramedular. La baja tasa de recaída en SNC enfatiza la eficacia de la triple quimioterapia intratecal, sin precisar radioterapia. Al analizar las segundas recaídas en nuestros pacientes sí que observamos mayor proporción de recaídas en SNC en comparación con las primeras, si bien estos datos no pueden ser generalizados por el pequeño tamaño de la muestra.

La **infiltración cutánea** como manifestación al diagnóstico es rara en la LLA, sin embargo, puede aparecer hasta en un 25% en los niños menores de 12 meses y un 50% de los neonatos <sup>244,294-295</sup>. Todos los pacientes con leucemia congénita de nuestra serie tratada con el protocolo específico presentaron nódulos cutáneos. En total 1/5 de los lactantes presentaban esta manifestación y todos ellos  $\leq$  3 meses (salvo 1 paciente que tenía 6 meses). No parece haber acuerdo, según los estudios publicados, en la existencia de asociación entre la infiltración cutánea y el pronóstico de estos pacientes; tampoco en nuestro estudio se demostró <sup>294</sup>.

La elevada frecuencia de **alteraciones en el gen MLL** es, como ya hemos visto, una característica del lactante con LLA y se encuentra hasta un 70-80% de

los casos. Ello fue también evidente en nuestro estudio, donde un 77,6% de los pacientes tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02 presentaron alguna alteración del gen MLL. De los reordenamientos obtenidos, tal y como refleja la literatura, el más frecuente fue el t(4;11), seguido de t(11;19) y t(9;11). Sin embargo en 4 pacientes (17%) la translocación fue otra distinta a las habituales y hasta en 17 pacientes (37,7%) la translocación era desconocida. Como muestran los resultados del análisis inicial entre grupos, la presencia de reordenamiento MLL fue mayor, y estadísticamente significativa, para el grupo SHOP-02 (Tabla 12). Nos orientamos a pensar que esta diferencia tan marcada se deba principalmente al avance de las técnicas de diagnóstico empleadas y, probablemente, muchas de estas alteraciones no pudieron ser detectadas con las técnicas que se utilizaban hace más de 20 años <sup>296</sup>. La presencia de translocaciones y/o reordenamientos en el gen MLL se ha reconocido como un importante factor pronóstico adverso en la LLA del lactante <sup>203,208,230</sup>. Por tanto, el identificar de forma precisa todas estas alteraciones (combinando técnicas moleculares con cariotipos convencionales) va a ser crucial para guiar el manejo clínico de estos lactantes.

El CCG sugería que los lactantes con translocaciones t(4;11), t(11;19) y t(9;11) podrían tener peor pronóstico que aquellos con otros tipos de reordenamiento <sup>203</sup>. En el estudio de Interfant-99 no se identificó ninguna asociación entre el tipo de translocación MLL y el pronóstico. En nuestra serie de pacientes, debido al pequeño tamaño de la muestra, no pudimos analizar estos datos. El análisis de supervivencia nos mostró que los pacientes con alteración del gen MLL tuvieron peor SG y SLE a los 5 años del diagnóstico, sin embargo estos datos no fueron estadísticamente significativos. Tampoco fue un factor predictor del pronóstico al realizar el estudio conjunto de variables mediante la regresión de Cox. Esto, al igual que hemos visto con el recuento de leucocitos al diagnóstico, y tal como reflejan otros estudios, probablemente se deba a que se trata de una característica “intrínseca” de la LLA del lactante y, al ser tan frecuente, dificulta encontrar asociaciones significativas en el pronóstico.

En el análisis de supervivencia realizado comparando grupos de riesgo (basándose en la edad y r-MLL para definir los de alto riesgo) se vio una clara peor

supervivencia de los menores de 3 meses y reordenamiento del gen MLL, frente al resto de pacientes. Ello nos reafirma la fuerza de estas dos variables en el pronóstico de los lactantes con LLA.

Respecto al resto de alteraciones citogenéticas de la leucemia, al comparar con el primer grupo de tratamiento (SHOP-94/99) vemos que hasta en un 50% de los pacientes no se detectó ninguna alteración, mientras que sólo un 8,6% del grupo SHOP-02 tuvieron citogenética normal. Probablemente estas diferencias tan acusadas se deban también a las nuevas técnicas de diagnóstico que se han ido implementando en los últimos años, como ha ocurrido con la detección de alteraciones en el gen MLL. A esto habría que añadir el pequeño tamaño de la muestra, especialmente para el primer grupo de tratamiento, lo que nos lleva a interpretar con cautela los resultados encontrados. Comparando supervivencia según alteraciones citogenéticas vemos, como es de esperar, una tendencia a mejor supervivencia cuando el estudio realizado es normal frente a alteraciones en el gen MLL u otras alteraciones citogenéticas.

El *inmunofenotipo* de la leucemia también ha sido algo diferente entre los dos grupos de tratamiento, pues los lactantes del grupo SHOP-02 tenían más fenotipo pro-B, mientras que en los tratados con los protocolos antiguos la leucemia B-común fue la más frecuente. Esto nos hace pensar de nuevo que probablemente en los pacientes tratados con el protocolo específico el diagnóstico haya sido más preciso. Por otra parte, la negatividad del CD10 se ha visto asociada con el r-MLL en la LLA, lo que sugiere que estas leucemias provienen de precursores linfoides muy inmaduros <sup>198</sup>. Ya en 1999 Basso et al. sugerían que el inmunofenotipo era un factor pronóstico importante en la LLA del lactante <sup>239</sup>. Aunque sí se ha visto una tendencia a mejor pronóstico en los pacientes con CD10 positivo frente a los negativos, debido a esa estrecha relación entre r-MLL y la expresión CD10 resulta difícil analizar su significación pronóstica de forma independiente <sup>203</sup>. En nuestra serie de pacientes de SHOP-02 vimos una mejor supervivencia en los CD10 positivos, aunque sin diferencias significativas. En análisis de factores pronóstico, sin embargo, la expresión de CD10 no resultó ser relevante en presencia del resto de variables.

### 6.3. SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Las células leucémicas de los lactantes, en comparación con las de los niños más mayores, tienen una respuesta bastante pobre a la prednisona. Aunque se ha visto su resistencia *in vitro* tanto frente a prednisona como a L-asparaginasa, especialmente con r-MLL, la causa de ello sigue siendo incierta <sup>234,297</sup>. Pero de lo que no hay duda es de que en los pacientes que recaen, estas células leucémicas se vuelven aún más resistentes y empeoran el pronóstico de estos lactantes <sup>247</sup>. Es por ello que la **respuesta al tratamiento inicial con corticoides** con la determinación del porcentaje de blastos en sangre periférica se ha visto asociada en algunos estudios con el pronóstico <sup>202,246,254,298</sup>. En nuestro estudio, sin embargo, la determinación de blastos el día en sangre periférica el día +14 de la inducción reflejaba no sólo la respuesta al corticoide (dexametasona), sino también al resto de la quimioterapia administrada hasta entonces (vincristina, daunorrubicina, TIT). Aunque sí observamos mejor pronóstico en los pacientes con < 5% de blastos el día +14 de la inducción, esta diferencia no fue estadísticamente significativa y tampoco resultó ser un factor predictor en la supervivencia al analizar conjuntamente con el resto de variables estudiadas. Nuestros resultados, semejantes a los encontrados en otros estudios, mostraron que un 25,5% de los lactantes con LLA tenía una respuesta pobre en la fase de inducción de la quimioterapia <sup>202,246</sup>. Esta cifra fue mayor en el grupo tratado con los protocolos anteriores de SHOP-94/99 (37,5%), pero no estadísticamente significativa.

Como vemos en la tabla comparativa con otros estudios de LLA de lactantes (Tabla 18), la **remisión completa** conseguida al final de la inducción en nuestra serie de pacientes tratados con el protocolo SHOP-02, fue similar a la conseguida en otras series (93%). No se vieron diferencias significativas con la RC del primer grupo tratado con los protocolos antiguos. En el análisis de supervivencia del grupo SHOP-02 observamos que todos los pacientes que no alcanzaron la RC al final de la inducción fallecieron posteriormente, con una supervivencia significativamente mayor en los que lograron la RC.

La principal causa de *exitus* en ambos grupos fue la enfermedad progresiva, seguida de la infección. Casi la mitad de los pacientes que fallecieron lo hicieron tras recidiva de la enfermedad (45,5%). La recidiva fue, por tanto, la causa fundamental del mal pronóstico de estos pacientes.

Es frecuente en el lactante con LLA lograr una rápida remisión completa (mayoría de estudios reflejan tasas de RC >90%), pero posteriormente recaer en el primer año de tratamiento <sup>208,234,247,298</sup>. Más de 1/3 de los pacientes tratados con SHOP-02 que experimentaron una primera *recidiva* lo hicieron antes de cumplir el primer año (77,3%). Como hemos visto en los resultados, el tiempo medio desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la primera recaída fue de 13 meses (aunque mediana de 7 meses, por un paciente con recaída más tardía). El resto recidivaron antes de los 5 años, salvo 1 paciente que como vimos tuvo una recaída muy tardía (81 meses tras el diagnóstico). Este paciente recibió un segundo TPH y actualmente se encuentra en RC.

La recidiva, como ya hemos visto en nuestros resultados, y también revela la literatura, ensombrece el pronóstico de estos pacientes. Brown et al. en un trabajo muy reciente hablan de una supervivencia tras la recaída en torno a un 20% y tasas bajas de segundas remisiones (alrededor del 40%) <sup>266</sup>. Esto unido a la rápida respuesta inicial a la quimioterapia de inducción sugiere que no sería la elevada carga tumoral al diagnóstico la responsable de la pobre supervivencia, sino que apoya la teoría de la aparición de una población leucémica quimiorresistente a medida que avanza la enfermedad <sup>247,267</sup>. Sólo un 18,2% de los pacientes de la serie SHOP-02 que recidivaron sobrevivieron al final del seguimiento (Figura 21). Al tratarse la mayoría de recidivas tempranas la SLE a 5 y a 10 años prácticamente son iguales. En nuestro estudio, en el grupo SHOP-94/99 la SLE fue idéntica (todos los pacientes recayeron antes de los 5 años), sin embargo en el grupo SHOP-02 eran ligeramente distintas por la recaída tardía del paciente que ya hemos comentado. No hubo grandes diferencias en la SG y la SLE de los pacientes que recayeron una vez frente a los que lo hicieron dos veces.

Al igual que lo reportado por el grupo de Interfant-99, no encontramos diferencias en la supervivencia global de los pacientes que recayeron según la presencia o no de reordenamiento MLL, tampoco por el recuento leucocitario <sup>267</sup>. Trabajos recientes sugieren que cambios epigenéticos subclonales podrían ser los responsables de la recaída y la quimiorresistencia en la LLA del lactantes con r-MLL, lo que nos lleva a pensar que terapias dirigidas frente a estos objetivos podrían disminuir o incluso evitar la recaída <sup>299-300</sup>. Sí observamos peor pronóstico tras la recaída en los menores de 3 meses, pero lo que más determinó la supervivencia tras la recaída en nuestros pacientes fue si esta fue precoz o tardía (antes o después de los 12 meses del diagnóstico). Los lactantes que recayeron en el primer año tuvieron una supervivencia significativamente peor que los que lo hicieron más tarde ( $p=0,026$ ).

Como factores implicados en la recaída de la LLA del lactante, se ha visto en algunos estudios que la edad y la infiltración del SNC suponen mayor riesgo de fracaso en el tratamiento <sup>247</sup>. En nuestra serie de pacientes no encontramos ninguna variable capaz de predecir la recaída. Por otro lado, aunque no es posible sacar conclusiones debido al número tan pequeño de pacientes, sí observamos que la afectación del SNC fue más frecuente en 2ª recaídas que en primeras.

En lo que se refiere al tratamiento en los pacientes con segundas recidivas, después de realizar TPH en los que lograron una segunda RC, alguno de ellos continuó con otras líneas de tratamiento, la mayoría ensayos clínicos (ciclos de FLAG, quimioterapia de rescate con protocolo de recidivas LAL/SEHOP 2008, ensayo CART, etc.), aunque todos fallecieron finalmente.

#### 6.4. SOBRE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

Resumiendo el análisis de los **factores pronósticos** de la supervivencia de los pacientes tratados con SHOP-02, sólo la edad, en presencia del resto de variables, fue capaz de predecir de forma significativa la supervivencia global (y en

menor medida la SLE) en nuestros lactantes con LLA. Aunque ya hemos visto, en el apartado anterior, que analizados de forma individual existen otros factores que pueden influir en tener más o menos supervivencia. Cabe destacar que al realizar el análisis de factores pronóstico en el grupo 1 (SHOP-94/99), mediante la regresión de Cox, no hemos observado ninguna asociación estadísticamente significativa con ninguna de ellas, tampoco en el caso de la edad. Ello probablemente sea debido al tamaño de la muestra, pues al analizar los datos conjuntamente para ambos grupos, la edad vuelve a ser un factor pronóstico fuerte en la supervivencia.

#### 6.5. SOBRE LA TOXICIDAD E INFECCIONES SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO

Uno de los objetivos secundarios de nuestro estudio era analizar la **toxicidad e infecciones** del tratamiento con el protocolo específico para lactantes. La dificultad en la recogida de los datos ha limitado la precisión con la que hemos podido registrar la toxicidad de la quimioterapia y las infecciones durante el tratamiento. No ha sido posible diferenciar según las fases del tratamiento y, por tanto, son datos generales que incluyen todo el tiempo de quimioterapia (salvo la toxicidad propia del TPH, que no se ha registrado). Además esta información sólo la hemos podido recoger para el grupo del protocolo SHOP-02 por lo que no hemos podido realizar estudio comparativo entre grupos. Como es esperable, la mayoría de la toxicidad fue hematológica (anemia, neutropenia y plaquetopenia) y digestiva (vómitos, diarrea, mucositis, etc.). Respecto a la toxicidad catalogada como “otros” se incluyeron: hiperglucemia, hipoproteïnemia, reacciones anafilácticas, alteraciones de la coagulación, exantemas, cardiotoxicidad, tiflitis, hemorragia digestiva y hemorragia cerebral. Las infecciones más frecuentes fueron la fiebre sin foco y la sepsis (Tabla 17). Entre las infecciones respiratorias destacó la bronquiolitis o neumonía por el VRS, propio de esta etapa de la vida. También comprendieron una cifra importante las infecciones de catéter. Hay que recalcar que estos pacientes son portadores de vías centrales, lo que supone un factor de

riesgo más para la aparición de infecciones y el manejo aséptico y cuidadoso de estas vías va a ser un requisito imprescindible para minimizar estos riesgos.

Al no poder comparar datos de toxicidad con el grupo tratado con los protocolos anteriores no ha sido posible concluir si la utilización escasa de fármacos potencialmente tóxicos, como ciclofosfamida y etopósido, que se indicó con el nuevo protocolo específico, ha disminuido esa toxicidad.

Uno de los datos que nos orientan a la toxicidad de un régimen de tratamiento es el porcentaje de pacientes fallecidos en remisión completa, así como las muertes durante la fase de inducción (“*treatment-related deaths*”) <sup>134,301</sup>. A diferencia de los niños mayores, en los que se ha descrito en torno a un 5% de muertes debidas al tratamiento, en los lactantes las cifras están en un 20-40% <sup>297,302</sup>. En nuestra serie de pacientes tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02 observamos un 42,2% (14 pacientes) de **fallecimientos relacionados con el tratamiento**. De ellos 2 fallecieron durante la inducción (por hemorragia cerebral y síndrome de lisis tumoral) y 12 fallecieron en remisión completa. La mayoría de los exitus en RC fueron por infecciones, seguidas de la toxicidad por la quimioterapia o el TPH. Estas cifras son similares a las descritas en otras series de pacientes <sup>198</sup>. Si analizamos exclusivamente los fallecimientos durante la inducción respecto al total de fallecidos, estos disminuyeron de forma significativa de un período a otro (28,6% vs 6,1%;  $p=0,034$ ). La introducción del ARA-C en esta fase del tratamiento, junto con la dosificación del resto de fármacos en función del peso, y no de la superficie corporal, podrían ser dos factores asociados a esta disminución de la mortalidad antes de finalizar la inducción.

Pese a haber disminuido, tras la instauración del protocolo específico, el porcentaje de pacientes fallecidos durante la inducción, las muertes relacionadas con el tratamiento siguen siendo un número excesivo. Estos resultados nos hacen reflexionar sobre la importancia del tratamiento de soporte en estos pacientes y la necesidad de mejora en este aspecto en cada uno de los centros donde se traten. Los lactantes, como ya vimos en el capítulo correspondiente, poseen una vulnerabilidad especial a las complicaciones y toxicidad del tratamiento y durante

el primer año de vida experimentan muchos cambios fisiológicos, sin embargo existen pocos estudios que hablen sobre cómo estos procesos (en cuanto a composición corporal, actividad del citocromo p450, función renal, inmunidad, etc.) deberían tenerse en cuenta a la hora de diseñar el tratamiento quimioterápico. Un manejo más exquisito del paciente con diagnóstico precoz de síntomas y/o signos de infección, antibioterapia profiláctica y un tratamiento de soporte más completo podría ayudar a mejorar su pronóstico.

## 6.6. SOBRE EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El papel del **TPH** en la LLA del lactante, como ya hemos visto, sigue siendo un tema de debate en la actualidad <sup>266</sup>. Varios estudios de la última década demostraban que la realización rutinaria de TPH en los lactantes con LLA no mejoraba el pronóstico de estos <sup>257,259,263</sup>. En los estudios realizados con el grupo de pacientes tratado con el protocolo Interfant-99, se vio que el grupo de alto riesgo (menor edad combinado con recuento leucocitario elevado o pobre respuesta a prednisona), así como los que recaían precozmente eran los candidatos ideales para beneficiarse del TPH <sup>257</sup>. Sison y Brown en una revisión reciente muy extensa concluyen que no hay evidencia suficiente para apoyar el uso del TPH en la LLA del lactante y que son precisos más estudios que comparen esta opción terapéutica con la quimioterapia exclusiva <sup>303</sup>. Marco F et al. en un trabajo del Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON), en el que se incluyeron 10 casos de LLA en lactantes que recibieron TPH, concluyeron que el TPH era una opción válida para el tratamiento de la LLA del lactante y sugieren realizarlo precozmente y en primera remisión completa <sup>265</sup>. En el grupo SHOP-02, siguiendo el protocolo, todos los pacientes eran candidatos a trasplante. Por ese motivo, no se pudo analizar supervivencia en función de la realización o no del TPH. También en el grupo tratado con los protocolos anteriores SHOP-94/99 MAR los únicos 7 pacientes que no recibieron TPH no fue por continuar con quimioterapia exclusiva, sino por fallecer antes de lograr una primera remisión completa (pues también en el grupo de MAR todos eran candidatos a TPH). Por

ello, es difícil de saber, con los datos recogidos, si la introducción precoz del TPH en todos los lactantes de nuestra serie ha sido un factor importante para ese aumento de la supervivencia respecto al grupo tratado con protocolos anteriores.

Respecto al tipo TPH realizado, cabe destacar que en el grupo SHOP-02 hubo un porcentaje significativamente mayor de TPH alogénico frente a autólogo, mientras que el grupo con los protocolos antiguos la proporción para ambos fue del 50%. El origen de los progenitores fue la médula ósea o el cordón umbilical. Observamos una mejor supervivencia, aunque no significativa, en el TPH autólogo frente al alogénico, en los pacientes del grupo SHOP-02. Estos buenos resultados con el TPH autólogo nos hacen darle más importancia a una quimioterapia intensiva que a proporcionar un efecto injerto-contra-leucemia por un TPH alogénico.

Por otro lado, parece que la toxicidad del TPH es menor en el lactante que en el niño mayor, en parte por la inmadurez de su sistema inmune que minimiza el riesgo de enfermedad injerto-contra-huésped y también por la diferente farmacocinética <sup>265</sup>. Marco F et al. no registraron ningún fallecimiento debido al TPH en sus pacientes, pero sólo estudiaron 10 lactantes con LLA, mientras que nuestra serie de lactantes del SHOP-02 trasplantados fue mayor (38 pacientes) <sup>265</sup>. Registramos un total de 4 muertes por toxicidad del TPH (10,5% del total de pacientes trasplantados), similar a lo reportado por Jacobson et al <sup>304</sup>. No se pudo recoger con detalle el tipo de toxicidad ni las tasas de enfermedad injerto contra huésped.

La recaída tras el trasplante, como es de esperar, también implicó un peor pronóstico, pues sólo sobrevivieron 2 pacientes (15,4%) de los 13 que recayeron (ambos tras un 2º TPH). La supervivencia de los pacientes trasplantados es menor cuando este se realiza en segunda RC <sup>261</sup>. La recaída continúa siendo el principal motivo de fracaso del TPH. No fue posible recoger la fecha exacta de la primera remisión completa de cada paciente, por lo que no hemos podido ver el tiempo medio desde entonces hasta la realización del TPH. Sin embargo, sí que

registramos el tiempo medio desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el trasplante, que en el grupo SHOP-02 fue de 7,6 meses.

Otro de los problemas que se nos plantea con la realización del TPH en lactantes es la posibilidad de secuelas tardías como la afectación en el crecimiento y el desarrollo. Aún hay pocos estudios que evalúen estos datos, pero si parece que la eliminación de la irradiación corporal total y una quimioterapia de acondicionamiento en el TPH de intensidad reducida puede contribuir a disminuir las complicaciones relacionadas con el TPH e incrementar la supervivencia <sup>260</sup>.

#### 6.7. COMENTARIOS FINALES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debido a la ya bien conocida especial sensibilidad de las células leucémicas del lactante al Ara-C se introdujo precozmente esta droga en el protocolo SHOP-02. El aumento de la supervivencia de los pacientes tratados con el protocolo específico SHOP-02 frente a los tratados con los protocolos SHOP-94/99 MAR probablemente esté relacionado con esa introducción precoz del Ara-C a dosis bajas y posteriormente a dosis altas. Otro de los cambios en el protocolo que probablemente haya influido también en esta mejoría de la supervivencia es el cambio de prednisona a dexametasona en la quimioterapia de inducción. La administración de dexametasona durante la inducción en la LLA se ha asociado en múltiples estudios a un mejor pronóstico en comparación con la prednisona <sup>258,305-306</sup>. Su mejor penetrancia en el SNC hace que en los lactantes, debido al alto riesgo de infiltración de la LLA en el SNC, sea una opción más efectiva que la prednisona. Además se ha visto que las células leucémicas de estos lactantes tienen una resistencia tanto “in vivo” como “in vitro” a la prednisona. Aunque también otros estudios realizados en niños mayores refieren que la utilización de dosis más altas de prednisona lleva a resultados similares a los obtenidos con dexametasona, sin aumento de la toxicidad <sup>258</sup>. En el protocolo de Interfant-06 se combinan ambos corticoides en la fase de inducción. Por tanto, queda aún por esclarecer qué

corticoide sería mejor para conseguir mayor supervivencia sin aumento de toxicidad en los lactantes con LLA <sup>307</sup>.

La principal limitación de este estudio ha sido el tamaño pequeño de la muestra (60 pacientes). Aunque si vemos trabajos previos similares, las series de pacientes, salvo Interfant-99 que logró reclutar cerca de 500 pacientes, eran en general muy reducidas. Esto se explica por la baja frecuencia de la enfermedad, que dificulta el reclutamiento de gran número de pacientes y la realización de estudios extensos. Es por ello que los resultados han de interpretarse con cautela, especialmente aquellos comparativos del grupo SHOP-02 con el grupo de protocolos anteriores, pues de este último sólo registramos 19 pacientes. Pese a que esto limite la generalización de los resultados, al ser una enfermedad tan poco frecuente, no dejan de ser datos relevantes, sobre todo para los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de estos lactantes.

Otra limitación ha sido que durante el último período analizado del estudio en el que el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02 estaba vigente, algunas Unidades de Oncohematología Pediátrica empezaron a utilizar otros esquemas de tratamiento diferentes del SHOP como es Interfant (99 y 06). Cabe recalcar, por este motivo, que los resultados aquí obtenidos no reflejan todos los casos de LLA en lactantes en España en el período estudiado, sino exclusivamente los tratados con el protocolo español, que es el que nos ha ocupado en este estudio.

No hemos evaluado en este trabajo las secuelas a largo plazo que el tratamiento con el protocolo específico para la LLA del lactante haya podido dejar en estos pacientes. Sólo registramos efectos a corto plazo de infecciones y toxicidad, aunque sin entrar en grandes detalles por la dificultad en la recogida de estos datos. Sería interesante, pues, analizar los efectos a largo plazo en próximos estudios, ya que son clave para la calidad de vida de aquellos pacientes que sobrevivan.

Esta tesis se ha centrado principalmente en el estudio de la supervivencia del lactante con LLA. Es por ello que no hemos analizado con más profundidad el

papel del TPH en estos pacientes. Nuestros hallazgos no son suficientes para concluir si la utilización precoz del TPH en todos los menores de 1 año con LLA, a diferencia de las nuevas propuestas de protocolos internacionales que proponen realizarlo sólo en los lactantes de alto riesgo, lleva a lograr una mejor supervivencia.

A pesar de estas limitaciones, la realización de este trabajo nos ha sido muy útil para conocer la situación actual de la LLA del lactante en nuestro país y, especialmente, para obtener datos de supervivencia tras la instauración del nuevo protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02. Esto también nos ha permitido realizar comparaciones tanto con el grupo de pacientes tratado con los protocolos SHOP-94/99 como con series de pacientes de grupos de trabajo de otros países.

La principal fortaleza de este estudio es que se trata de la primera serie de pacientes menores de un año con LLA analizada en España. También es un punto fuerte del trabajo la inclusión de pacientes procedentes de diferentes hospitales (Anexo I) lo que nos hace tener una visión más objetiva de la evolución de los lactantes tratados con el protocolo específico.

Este trabajo nos obliga a hacer una reflexión sobre la situación de la LLA en nuestro país y, en especial, en el subgrupo de menor edad que son los lactantes. Debemos plantearnos si esa diferencia en la supervivencia con otros países podría deberse por un lado a una menor inversión en investigación y por otro a la necesidad de una mayor colaboración internacional.

Los avances en la Oncohematología Pediátrica siempre han ido por detrás de los del adulto. El interés de la industria farmacéutica por el cáncer infantil es mucho menor que en el caso del cáncer en adultos, pues al ser menos frecuente no resulta tan rentable. Además, en los estudios en los que se prueba la eficacia de nuevos fármacos previamente se ha tenido que mostrar su eficacia en adultos. Es por todo ello que los ensayos clínicos pediátricos van mucho más lentos y tardan años en concluirse. También es cierto que, pese a los múltiples estudios de nuevos fármacos, a la hora de su aplicación en la práctica clínica, existen pocos fármacos

nuevos que sean en este momento la primera línea de tratamiento en la mayoría de neoplasias infantiles. Generalmente las mejorías resultantes han sido tras aumentar o reducir dosis de fármacos ya conocidos o combinarlos de una u otra forma. En el caso de la LLA del lactante, además de todas las dificultades mencionadas, se suma la baja frecuencia de la enfermedad en comparación con el resto de neoplasias infantiles, lo que aún dificulta más el avance en los estudios clínicos. No hay duda de que habría que invertir más en investigación, lo que posiblemente permitiría un desarrollo más rápido de nuevos tratamientos dirigidos frente a alteraciones genéticas diana que conseguirían aumentar la supervivencia de nuestros niños. Es necesario, por tanto, que toda la sociedad (asociaciones, empresas, fundaciones, gobernantes, etc.) se implique en esta lucha.

Ya en la última década, y lo reafirman las publicaciones más recientes, se ha visto que la mejor manera de conseguir una mejoría franca en el pronóstico y supervivencia de estos pacientes es mediante la creación de grupos colaborativos <sup>266</sup>. La incidencia de LLA del lactante es tan baja que es prácticamente imposible realizar estudios concluyentes en un mismo país, y menos aún en un único centro. Los tratamientos actuales sólo son curativos en una minoría de pacientes. Los descubrimientos recientes de la biología única de la leucemia del lactante están impulsando el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento que se están incorporando en los ensayos clínicos. Estas novedades parecen tener un potencial para reducir tanto la recaída como la toxicidad relacionada con el tratamiento, principales obstáculos para conseguir una mayor supervivencia en estos pacientes. La inclusión en ensayos clínicos internacionales va a ser fundamental para lograr aumentar las tasas de curación de los lactantes con LLA.



## **7. CONCLUSIONES FINALES**

1. Hemos observado una mejoría en la supervivencia global y en la supervivencia libre de evento de los pacientes tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02 frente a los que se trataron con los protocolos anteriores, aunque no ha sido estadísticamente significativa. Esta diferencia, aunque sea pequeña, supone un gran avance para una enfermedad cuya supervivencia es muy baja y dista mucho de la conseguida en los últimos años para los niños más mayores.
2. Nuestros resultados han ido en la línea de otros grupos de trabajo internacionales, con número de pacientes similar a nuestra serie, sin lograr unas tasas de supervivencia buenas. Sin embargo, sí se ha conseguido aumentar la supervivencia de nuestros lactantes con LLA en España.
3. La edad, como reflejan también otros trabajos, es un factor pronóstico clave en la LLA del lactante, con una supervivencia muy baja en los de menor edad, especialmente por debajo de los 3 meses.
4. El papel del TPH en la LLA del lactante sigue siendo un tema a debate, pero parece que su utilización en el grupo de alto riesgo está más clara. No obstante, en este estudio, debido a que la indicación de TPH era para todos los pacientes, no hemos podido analizar si la quimioterapia exclusiva llevaría a mejor pronóstico. Los fallecimientos derivados de la toxicidad del TPH no han sido mayores que los reflejados en otros estudios.
5. La eliminación de la irradiación craneal en la profilaxis y tratamiento de la infiltración del SNC, no se ha acompañado de una elevación de la tasa de recaídas meníngeas y evita secuelas importantes a largo plazo.

6. Las recaídas, especialmente las precoces (antes de 12 meses desde el diagnóstico) implican un pronóstico muy malo para el lactante con LLA. A pesar de las modificaciones en el tratamiento, la recidiva de la enfermedad sigue siendo la causa más importante de exitus en esta población.
7. La mejoría de las técnicas de diagnóstico a lo largo de las últimas décadas ha permitido una mejor caracterización de la LLA del lactante pudiendo detectar múltiples alteraciones genéticas. Esto va a ser clave para el desarrollo de la investigación de futuros tratamientos diana.
8. Sigue existiendo aún una tasa elevada de muertes relacionadas con el tratamiento. El lactante es muy vulnerable a presentar complicaciones y toxicidad. Por ello, mejorar el tratamiento de soporte y un cuidado exquisito del paciente para prevenir la infección han de ser pilares básicos durante toda la enfermedad.
9. Una mayor inversión en investigación en el campo de la Oncohematología Pediátrica y la inclusión de estos pacientes en estudios internacionales colaborativos van a ser dos puntos clave para lograr aumentar la supervivencia tan baja de la LLA del lactante.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Vassal G, Fitzgerald E, Schrappe M, Arnold F, Kowalczyk J, Walker D, et al. Challenges for children and adolescents with cancer in Europe: The SIOP-Europe agenda: European Paediatric Haematology Oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(9):1551-7.
2. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719-31.
3. Peris-Bonet R, Salmeron D, Martinez-Beneito MA, Galceran J, Marcos-Gragera R, Felipe S, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Ann Oncol*. 2010;21(3):103-10.
4. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P, Antillon F, Banavali S, Castillo L, et al. Toward the Cure of All Children With Cancer Through Collaborative Efforts: Pediatric Oncology As a Global Challenge. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3065-73.
5. Nota de prensa del Instituto Nacional de Estadística (INE) del 21 de diciembre de 2018. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2017.
6. Lassaletta A, Ceppi F. Leucemia Linfoblástica Aguda. En: Madero L, Lassaletta Á, Sevilla J. *Hematología y Oncología Pediátricas*. Madrid: Ergon; 2015. p. 445-63.
7. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-52.
8. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R, et al. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol*. 2010;21(3):3-13.
9. Marcos-Gragera R, Galceran J, Martos C, de Munain AL, Vicente-Raneda M, Navarro C, et al. Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(3):301-16.
10. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Pizo A, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2011. p. 518-65.
11. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2949-62.
12. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012;120(16):3187-205.

13. Pardo Romaguera E, Muñoz López A Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Fernández-Delgado R, Barreda Reines MS, et al. Informe de cáncer infantil en España- Estadísticas 1980-2017. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, Universidad de Valencia; 2018.
14. Pui C-H, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012;120(6):1165-74.
15. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1663-9.
16. Pui C-H, Yang JJ, Bhakta N, Rodriguez-Galindo C. Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(6):440-54.
17. Cooper SL, Brown PA. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):61-73.
18. Pardo Romaguera E, Muñoz López A Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Fernández-Delgado R, Barreda Reines MS, et al. Informe de cáncer infantil en España- Estadísticas 1980-2016. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, Universidad de Valencia; 2017.
19. Schafer ES, Hunger SP. Optimal therapy for acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(7):417-24.
20. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: ALL in AYA Patients. *Cancer*. 2017;123(13):2398-403.
21. Ribera J-M, Ribera J, Genescà E. Treatment of adolescent and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014052.
22. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
23. Mezei G, Sudan M, Izraeli S, Kheifets L. Epidemiology of childhood leukemia in the presence and absence of Down syndrome. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(5):479-89.
24. Mateos MK, Barbaric D, Byatt S-A, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr*. 2015;4(2):17.
25. Zwaan CM, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P. Acute Leukemias in Children with Down Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(1):53-70.
26. Xavier AC, Taub JW. Acute leukemia in children with Down syndrome. *Haematologica*. 2010;95(7):1043-5.
27. Gutierrez-Camino A, Martin-Guerrero I, García-Orad A. Genetic susceptibility in

- childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol.* 2017;34(10).
28. Moriyama T, Relling MV, Yang JJ. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;125(26):3988-95.
29. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature.* 2007;446(7137):758-64.
30. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2009;41(9):1006-10.
31. Gutierrez-Camino A, Martin-Guerrero I, Garcia de Andoin N, Sastre A, Carbone Bañeres A, Astigarraga I, et al. Confirmation of involvement of new variants at CDKN2A/B in pediatric acute lymphoblastic leukemia susceptibility in the Spanish population. Bandapalli OR, editor. *PloS One.* 2017;12(5):e0177421.
32. Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, Devidas M, Fan Y, Cheng C, et al. Novel Susceptibility Variants at 10p12.31-12.2 for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Ethnically Diverse Populations. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):733-42.
33. Migliorini G, Fiege B, Hosking FJ, Ma Y, Kumar R, Sherborne AL, et al. Variation at 10p12.2 and 10p14 influences risk of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype. *Blood.* 2013;122(19):3298-307.
34. Bhojwani D, Yang JJ, Pui C-H. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):47-60.
35. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy: Childhood ALL Genomics. *Cancer.* 2015;121(20):3577-90.
36. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res.* 1994;137(2):68-97.
37. for the Aus-ALL Consortium, Reid A, Glass DC, Bailey HD, Milne E, de Klerk NH, et al. Risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia following parental occupational exposure to extremely low frequency electromagnetic fields. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1409-13.
38. Bartley K, Metayer C, Selvin S, Ducore J, Buffler P. Diagnostic X-rays and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol.* 2010;39(6):1628-37.
39. Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, et al. Diagnostic X-Rays and Ultrasound Exposure and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia by Immunophenotype. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 2002;11(2):177-85.

40. Hernández A, Menéndez P. Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):461.
41. Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C, Clavel J, Lightfoot T, Kaatsch P, et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium: Pooled analyses of home pesticides and risk of childhood leukemia. *Int J Cancer.* 2015;137(11):2644-63.
42. Liu R, Zhang L, McHale CM, Hammond SK. Paternal Smoking and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oncol.* 2011;2011:844584.
43. Rumrich IK, Viluksela M, Vähäkangas K, Gissler M, Surcel H-M, Hänninen O. Maternal Smoking and the Risk of Cancer in Early Life – A Meta-Analysis. Chang JS, editor. *PloS One.* 2016;11(11):e0165040.
44. Schüz J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res.* 2016;47(8):607-14.
45. Zachek CM, Miller MD, Hsu C, Sallan S, Metayer C, Dahl GV. Children’s Cancer and Environmental Exposures: Professional Attitudes and Practices. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(7):7.
46. Spector LG. Maternal Diet and Infant Leukemia: The DNA Topoisomerase II Inhibitor Hypothesis: A Report from the Children’s Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(3):651-5.
47. Milne E, Greenop KR, Petridou E, Bailey HD, Orsi L, Kang AY, et al. Maternal consumption of coffee and tea during pregnancy and risk of childhood ALL: a pooled analysis from the childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Causes Control.* 2018;29(6):539-50.
48. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(8):471-84.
49. Marcotte EL, Ritz B, Cockburn M, Yu F, Heck JE. Exposure to Infections and Risk of Leukemia in Young Children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(7):1195-203.
50. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1988;2(2):120-5.
51. Kinlen LJ. Infection and childhood leukaemia near nuclear sites. *Lancet Lond Engl.* 1997;349(9066):1702.
52. Urayama KY, Ma X, Selvin S, Metayer C, Chokkalingam AP, Wiemels JL, et al. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer.* 2011;128(7):1632-43.
53. Hawkes N. Childhood leukaemia may be preventable by exposure to infections in

early life. *BMJ*. 2018;361:k2246.

54. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9617):1030-43.

55. Hwee J, Tait C, Sung L, Kwong JC, Sutradhar R, Pole JD. A systematic review and meta-analysis of the association between childhood infections and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2018;118(1):127-37.

56. Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics*. 2016;138(1):S45-55.

57. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.

58. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-6.

59. Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev*. 2012;26(3):123-35.

60. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.

61. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Beau MML, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.

62. Imbach P. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Imbach P, Kühne T, Arceci RJ, Eds. *Pediatric Oncology*. 3rd Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg;2011:p. 5-20.

63. Hutter JJ. Childhood Leukemia. *Pediatr Rev*. 2010;31(6):234-41.

64. Clarke RT, Bruel AV den, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):894-901.

65. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia: *J Pediatr Orthop*. 2008;28(1):20-8.

66. Gopakumar KG, Seetharam S, Km JK, Nair M, Rajeswari B, Cs G, et al. Risk-based management strategy and outcomes of tumor lysis syndrome in children with leukemia/lymphoma: Analysis from a resource-limited setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;e27401.

67. Gopakumar KG, Thankamony P, Seetharam S, P K. Treatment of tumor lysis syndrome in children with leukemia/lymphoma in resource-limited settings-Efficacy of a

- fixed low-dose rasburicase. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017;34(4):206-11.
68. Mitchell C, Hall G, Clarke RT. Acute leukaemia in children: diagnosis and management. *BMJ.* 2009;338:b2285.
69. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(2):184-8.
70. Winick N, Devidas M, Chen S, Maloney K, Larsen E, Mattano L, et al. Impact of Initial CSF Findings on Outcome Among Patients With National Cancer Institute Standard- and High-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(22):2527-34.
71. Badell Serra I, Díaz de Heredia Rubio C, Dapena Díaz JL, Lassaletta Atienza A, Rives Solá S. 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).
72. Enmienda Versión 2.0 Guía de Recomendación Terapéutica SEHOP/PETHEMA LAL 2013 (27.11.2016).
73. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2002;100(6):1957-64.
74. Bhatia S. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16(1):9-14.
75. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, Dworzak M, Ludwig W-D, Bradtke J, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol.* 2010;149(1):84-92.
76. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):429-38.
77. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007;110(4):1112-5.
78. Schmäh J, Fedders B, Panzer-Grümayer R, Fischer S, Zimmermann M, Dagdan E, et al. Molecular characterization of acute lymphoblastic leukemia with high CRLF2 gene expression in childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(10).
79. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, et al. Clinical

outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(31):4755-61.

80. Pollock BH, DeBaun MR, Camitta BM, Shuster JJ, Ravindranath Y, Pullen DJ, et al. Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000;18(4):813-23.

81. Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsauro G, Fehina L, Renneville A, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia.* 2018;32(2):273-84.

82. Harrison CJ, Moorman AV, Schwab C, Carroll AJ, Raetz EA, Devidas M, et al. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia.* 2014;28(5):1015-21.

83. Heerema NA, Carroll AJ, Devidas M, Loh ML, Borowitz MJ, Gastier-Foster JM, et al. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk children's oncology group studies: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(27):3397-402.

84. Roberts KG, Reshmi SC, Harvey RC, Chen I-M, Patel K, Stonerock E, et al. Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2018;132(8):815-24.

85. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang Y-L, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1005-15.

86. Imamura T, Asai D, Saito AM, Suenobu S, Hasegawa D, Deguchi T, et al. Prognostic Significance Of CRLF2 Over-Expression In Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood.* 2013;122(21):1368-1368.

87. Vesely C, Frech C, Eckert C, Cario G, Mecklenbräuker A, zur Stadt U, et al. Genomic and transcriptional landscape of P2RY8-CRLF2-positive childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2017;31(7):1491-501.

88. Campana D, Pui C-H. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017;129(14):1913-8.

89. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Mörücke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood.* 2010;115(16):3206-14.

90. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic

leukemia. *Blood*. 2000;96(8):2691-6.

91. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477-85.

92. Pui C-H, Pei D, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, Bowman WP, et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):465-74.

93. Kerst G, Kreyenberg H, Roth C, Well C, Dietz K, Coustan-Smith E, et al. Concurrent detection of minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukaemia by flow cytometry and real-time PCR. *Br J Haematol*. 2005;128(6):774-82.

94. Garand R, Beldjord K, Cavé H, Fossat C, Arnoux I, Asnafi V, et al. Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL. *Leukemia*. 2013;27(2):370-6.

95. Sartor M, Barbaric D, Law T, Dissanayake DA, Venn NC, Karsa M, et al. Improved Concordance of Minimal Residual Disease Measurements By Quantitative PCR and 10-Color Flow Cytometry in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2015;126(23):2614-2614.

96. Baraka A, Sherief LM, Kamal NM, Shorbagy SE. Detection of minimal residual disease in childhood B-acute lymphoblastic leukemia by 4-color flowcytometry. *Int J Hematol*. 2017;105(6):784-91.

97. Faham M, Zheng J, Moorhead M, Carlton VEH, Stow P, Coustan-Smith E, et al. Deep-sequencing approach for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(26):5173-80.

98. Cheng S, Inghirami G, Cheng S, Tam W. Simple deep sequencing-based post-remission MRD surveillance predicts clinical relapse in B-ALL. *J Hematol Oncol* *Hematol Oncol*. 2018;11(1):105.

99. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood*. 2011;118(8):2077-84.

100. Mullighan CG, Jeha S, Pei D, Payne-Turner D, Coustan-Smith E, Roberts KG, et al. Outcome of children with hypodiploid ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. *Blood*. 2015;126(26):2896-9.

101. Roberts KG, Pei D, Campana D, Payne-Turner D, Li Y, Cheng C, et al. Outcomes of

children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(27):3012-20.

102. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, Fiocco M, van den Berg H, de Bont E, et al. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(22):2591-601.

103. Pui C-H, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(4):386-91.

104. Pui C-H, Pei D, Raimondi SC, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, et al. Clinical Impact of Minimal Residual Disease in Children with Different Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Response-Adapted Therapy. *Leukemia*. 2017;31(2):333-9.

105. Pai ALH, McGrady ME. Assessing Medication Adherence as a Standard of Care in Pediatric Oncology: Assessing Medication Adherence as a Standard. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(S5):S818-28.

106. Pui C-H, Evans WE. A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol*. 1 de julio de 2013;50(3):185-96.

107. Pui C-H, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2938-48.

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

109. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood*. 2016;127(17):2101-12.

110. Barba P, Dapena JL, Montesinos P, Rives S. Asparaginasas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *Med Clínica*. 2017;148(5):225-31.

111. Hijjiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):748-57.

112. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111(5):2548-55.

113. Bhatia S, Landier W, Hageman L, Kim H, Chen Y, Crews KR, et al. 6MP adherence in

- a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2014;124(15):2345-53.
114. Bhatia S, Landier W, Shangguan M, Hageman L, Schaible AN, Carter AR, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(17):2094-101.
115. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(7):503-17.
116. Eden TOB, Pieters R, Richards S, Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - an individual patient data meta-analysis involving 5,659 children. *Br J Haematol*. 2010;149(5):722-33.
117. Bhatia S, Landier W, Hageman L, Chen Y, Kim H, Sun C-L, et al. Systemic Exposure to Thiopurines and Risk of Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):287-95.
118. Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, Lausen B, Wesenberg F, Kristinsson J, et al. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic leukemia predicts risk of relapse. *Leukemia*. 2010;24(4):715-20.
119. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730-41.
120. Vora A, Andreano A, Pui C-H, Hunger SP, Schrappe M, Moericke A, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):919-26.
121. Waber DP, Turek J, Catania L, Stevenson K, Robaey P, Romero I, et al. Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(31):4914-21.
122. Piette C, Suci S, Bertrand Y, Uyttebroeck A, Vandecruys E, Plat G, et al. Prophylactic CNS Therapy (with or without Radiation Therapy) in Medium-High Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Children: Long-Term Outcome Evaluation of the Randomized BFM-Oriented Trial 58832 (period 1983-1989) of the EORTC Children

- Leukemia Group. *Blood*. 2016;128(22):2775-2775.
123. Conklin HM, Krull KR, Reddick WE, Pei D, Cheng C, Pui CH. Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(18):1386-95.
124. Iyer NS, Balsamo LM, Bracken MB, Kadan-Lottick NS. Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood*. 2015;126(3):346-53.
125. Hochberg J, Khaled S, Forman SJ, Cairo MS. Criteria for and outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol*. 2013;161(1):27-42.
126. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Rognoni C, Balduzzi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry. *Haematologica*. 2013;98(8):1273-81.
127. Trama A, Bernasconi A, McCabe MG, Guevara M, Gatta G, Botta L, et al. Is the cancer survival improvement in European and American adolescent and young adults still lagging behind that in children? *Pediatr Blood Cancer*. 2018;e27407.
128. Dombret H, Cluzeau T, Hugué F, Boissel N. Pediatric-like therapy for adults with ALL. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(2):158-64.
129. Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood*. 2018;132(4):351-61.
130. Rives S, Camós M, Estella J, Gómez P, Moreno MJ, Vivanco JL, et al. Longer follow-up confirms major improvement in outcome in children and adolescents with Philadelphia chromosome acute lymphoblastic leukaemia treated with continuous imatinib and haematopoietic stem cell transplantation. Results from the Spanish Cooperati. *Br J Haematol*. 2013;162(3):419-21.
131. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X, Pulsipher MA, et al. Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(22):2306-14.
132. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):e231-9.
133. Blanco E, Beyene J, Maloney AM, Almeida R, Ethier M-C, Winick N, et al. Non-relapse mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and

- meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):878-85.
134. Lund B, Åsberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(4):551-9.
135. Shah N, Al-Ahmari A, Al-Yamani A, Dupuis L, Stephens D, Hitzler J. Outcome and toxicity of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(1):14-9.
136. Te Winkel ML, Pieters R, Wind E-JD, Bessems JHJMG, van den Heuvel-Eibrink MM. Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2014;99(3):430-6.
137. Niinimäki T, Harila-Saari A, Niinimäki R. The diagnosis and classification of osteonecrosis in patients with childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(2):198-203.
138. Kunstreich M, Kummer S, Laws H-J, Borkhardt A, Kuhlen M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(11):1295-305.
139. Chueh HW, Yoo JH. Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(2):82-9.
140. Oudin C, Simeoni M-C, Sirvent N, Contet A, Coroller AB-L, Bordigoni P, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood*. 2011;117(17):4442-8.
141. Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(35):4407-15.
142. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, Baruchel A, Devidas M, Escherich G, et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(19):2469-76.
143. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82.
144. Signorelli C, Wakefield CE, Fardell JE, Wallace WHB, Robertson EG, McLoone JK, et al. The impact of long-term follow-up care for childhood cancer survivors: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:131-8.
145. Tonorezos ES, Oeffinger KC. Specialty Care for Adult Survivors of Childhood Cancer. *Cancer*. 2015;121(24):4279-81.
146. Blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA, Meyboom-de Jong B, Postma A. Late

effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2007;18(11):1898-902.

147. Essig S, Li Q, Chen Y, Hitzler J, Leisenring W, Greenberg M, et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):841-51.

148. Chessells JM. Relapsed lymphoblastic leukaemia in children: a continuing challenge. *Br J Haematol.* 1998;102(2):423-38.

149. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2012;120(14):2807-16.

150. Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):e205-17.

151. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol.* 2005;131(5):579-87.

152. Nguyen K, Devidas M, Cheng S-C, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia.* 2008;22(12):2142-50.

153. Freyer DR, Devidas M, La M, Carroll WL, Gaynon PS, Hunger SP, et al. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2011;117(11):3010-5.

154. Fuster JL. Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *World J Hematol.* 2014;3(3):49-70.

155. Raetz EA, Bhatla T. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:129-36.

156. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(14):2339-47.

157. Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La MK, Stork LC, Children's Oncology Group. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(36):5800-7.

158. Van den Berg H, de Groot-Kruseman HA, Damen-Korbijn CM, de Bont ESJM, Schouten-van Meeteren AYN, Hoogerbrugge PM. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a report based on the Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) relapse all 98 protocol. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(2):210-6.

159. Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol.* 2005;130(1):67-75.
160. Reismüller B, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, Meister B, et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(5):e200-204.
161. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(31):7942-50.
162. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, Groeneveld TWL, Peters C, Klingebiel T, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2013;49(6):1346-55.
163. Burke MJ, Verneris MR, Le Rademacher J, He W, Abdel-Azim H, Abraham AA, et al. Transplant Outcomes for Children with T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Second Remission: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(12):2154-9.
164. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, et al. Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(11):1265-74.
165. Thomson B, Park JR, Felgenhauer J, Meshinchi S, Holcenberg J, Geyer JR, et al. Toxicity and efficacy of intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after first bone marrow or extramedullary relapse. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(5):571-9.
166. Sun W, Malvar J, Sposto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia.* 2018;1.
167. Foster JB, Maude SL. New developments in immunotherapy for pediatric leukemia. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(1):25-9.
168. Shah NN, Dave H, Wayne AS. Immunotherapy for pediatric leukemia. *Front Oncol.* 2013;3:166.
169. VEDI A, Ziegler DS. Antibody Therapy for Pediatric Leukemia. *Front Oncol.* 2014;4:82.

170. Hoffman LM, Gore L. Blinatumomab, a Bi-Specific Anti-CD19/CD3 BiTE(®) Antibody for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Perspectives and Current Pediatric Applications. *Front Oncol.* 2014;4:63.
171. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, O'Brien MM, Bader P, et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J.* 2018;8(9):80.
172. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, Lu X, Devidas M, Reid JM, et al. Re-induction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): Phase II results from Children's Oncology Group (COG) study ADVL04P2. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(7):1171-5.
173. Kreitman RJ, Pastan I. Antibody fusion proteins: anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2011;17(20):6398-405.
174. Rytting M, Triche L, Thomas D, O'Brien S, Kantarjian H. Initial Experience With CMC-544 (Inotuzumab Ozogamicin) in Pediatric Patients With Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(2):369-72.
175. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med.* 2018;379(1):64-73.
176. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439-48.
177. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1507-17.
178. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9967):517-28.
179. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med.* 2018;24(1):20-8.
180. Burke MJ, Bhatla T. Epigenetic modifications in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Front Pediatr.* 2014;2:42.
181. Nordlund J, Syvänen A-C. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:129-38.
182. Burke MJ, Brown P, Sposto R, Gore L, Wayne AS. Pilot Study of Decitabine and

Vorinostat with Chemotherapy for Relapsed ALL: A Report from the Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Consortium. *Blood*. 2016;128(22):2781-2781.

183. Loh ML, Tasian SK, Rabin KR, Brown P, Magoon D, Reid JM, et al. A phase 1 dosing study of ruxolitinib in children with relapsed or refractory solid tumors, leukemias, or myeloproliferative neoplasms: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study (ADV1011). *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1717-24.

184. Nemes K, Sebestyén A, Márk A, Hajdu M, Kenessey I, Sticz T, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) activity dependent phospho-protein expression in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *PloS One*. 2013;8(4):e59335.

185. Avellino R, Romano S, Parasole R, Bisogni R, Lamberti A, Poggi V, et al. Rapamycin stimulates apoptosis of childhood acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood*. 2005;106(4):1400-6.

186. Baraz R, Cisterne A, Saunders PO, Hewson J, Thien M, Weiss J, et al. mTOR inhibition by everolimus in childhood acute lymphoblastic leukemia induces caspase-independent cell death. *PloS One*. 2014;9(7):e102494.

187. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28(7):1467-71.

188. Rives S, Estella J, Gómez P, López-Duarte M, de Miguel PG, Verdeguer A, et al. Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. *Br J Haematol*. 2011;154(5):600-11.

189. Niewerth D, Franke NE, Jansen G, Assaraf YG, van Meerloo J, Kirk CJ, et al. Higher ratio immune versus constitutive proteasome level as novel indicator of sensitivity of pediatric acute leukemia cells to proteasome inhibitors. *Haematologica*. 2013;98(12):1896-904.

190. Bertaina A, Vinti L, Strocchio L, Gaspari S, Caruso R, Algeri M, et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol*. 2017;176(4):629-36.

191. Takahashi K, Inukai T, Imamura T, Yano M, Tomoyasu C, Lucas DM, et al. Anti-leukemic activity of bortezomib and carfilzomib on B-cell precursor ALL cell lines. *PloS One*. 2017;12(12):e0188680.

192. Asselin BL, Gaynon P, Whitlock JA. Recent advances in acute lymphoblastic

- leukemia in children and adolescents: an expert panel discussion. *Curr Opin Oncol.* 2013;25:S1-13.
193. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2018;60(1):4-12.
194. Inaba H, Azzato EM, Mullighan CG. Integration of Next-Generation Sequencing to Treat Acute Lymphoblastic Leukemia with Targetable Lesions: The St. Jude Children's Research Hospital Approach. *Front Pediatr.* 2017;5:258
195. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui C-H. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood.* 2000;96(1):24-33.
196. Pui CH, Kane JR, Crist WM. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia.* 1995;9(5):762-9.
197. Greaves MF. Infant leukaemia biology, aetiology and treatment. *Leukemia.* 1996;10(2):372-7.
198. Brown P. Treatment of infant leukemias: challenge and promise. *Hematology.* 2013;2013(1):596-600.
199. Sanjuan-Pla A, Bueno C, Prieto C, Acha P, Stam RW, Marschalek R, et al. Revisiting the biology of infant t(4;11)/MLL-AF4+ B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;126(25):2676-85.
200. Brethon B, Cavé H, Fahd M, Baruchel A. Les leucémies aiguës de l'enfant de moins d'un an : des maladies rares, encore un défi. *Bull Cancer (Paris).* 2016;103(3):299-311.
201. Nota de prensa del Instituto Nacional de Estadística (INE) del 21 de diciembre de 2017. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2016.
202. Pieters R, Schrappe M, Lorenzo PD, Hann I, Rossi GD, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *The Lancet.* 2007;370(9583):240-50.
203. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, Sather H, Villaluna D, Heerema NA, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2006;108(2):441-51.
204. Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, Donnelly MJ, Gilliland DG, Tarbell NJ, et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 15 de diciembre de 1997;80(12):2285-95.
205. Interfant-06 International Collaborative Treatment Protocol For Infants Under One Year With Acute Lymphoblastic Or Biphenotypic Leukemia. SKION (Stichting Kinderoncologie Nederland). Versión 1.0 (Abril 2006).
206. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en niños

- menores de 1 año (LAL-LACTANTES/SHOP-02). Sociedades de Hematología y Oncología Pediátricas de la Asociación Española de Pediatría. Diciembre 2002.
207. Kang H, Wilson CS, Harvey RC, Chen I-M, Murphy MH, Atlas SR, et al. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2012;119(8):1872-81.
208. Tomizawa D. Recent progress in the treatment of infant acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2015;57(5):811-9.
209. Stam RW, Boer ML, Pieters R. Towards targeted therapy for infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2006;132(5):539-51.
210. Bueno C, Montes R, Catalina P, Rodríguez R, Menendez P. Insights into the cellular origin and etiology of the infant pro-B acute lymphoblastic leukemia with MLL-AF4 rearrangement. *Leukemia*. 2011;25(3):400-10.
211. Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, Mahmoud H, Steel CM, Chan LC, et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature*. 1993;363(6427):358-60.
212. Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB, et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(25):13950-4.
213. Bardini M, Galbiati M, Lettieri A, Bungaro S, Gorletta TA, Biondi A, et al. Implementation of array based whole-genome high-resolution technologies confirms the absence of secondary copy-number alterations in MLL-AF4-positive infant ALL patients. *Leukemia*. 2011;25(1):175-8.
214. Dobbins SE, Sherborne AL, Yussanne PM, Bardini M, Biondi A, Cazzaniga G, et al. The Silent Mutational Landscape of Infant MLL-AF4 pro-B Acute Lymphoblastic Leukemia. *Genes, chromosomes Cancer*. 2018;52(10):954-60.
215. Andersson AK, Wang J, Chen X, Gedman AL, Dang J, Nakitandwe J, et al. The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet*. 2015;47(4):330-7.
216. Driessen EMC, van Roon EHJ, Spijkers-Hagelstein JAP, Schneider P, de Lorenzo P, Valsecchi MG, et al. Frequencies and prognostic impact of RAS mutations in MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants. *Haematologica*. 2013;98(6):937-44.
217. Ross JA. Dietary flavonoids and the MLL gene: A pathway to infant leukemia? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(9):4411-3.
218. Strick R, Strissel PL, Borgers S, Smith SL, Rowley JD. Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(9):4790-5.

219. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(1):24-31.
220. Slater ME, Linabery AM, Blair CK, Spector LG, Heerema NA, Robison LL, et al. Maternal prenatal cigarette, alcohol and illicit drug use and risk of infant leukaemia: a report from the Children's Oncology Group: Maternal substance use and infant leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(6):559-65.
221. de Smith AJ, Kaur M, Gonseth S, Endicott A, Selvin S, Zhang L, et al. Correlates of Prenatal and Early-Life Tobacco Smoke Exposure and Frequency of Common Gene Deletions in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Res.* 2017;77(7):1674-83.
222. Ross JA, Potter JD, Shu X-O, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Evaluating the relationships among maternal reproductive history, birth characteristics, and infant leukemia: A report from the children's cancer group. *Ann Epidemiol.* 1997;7(3):172-9.
223. Marcotte EL, Richardson MR, Roesler MA, Spector LG. Cesarean Delivery and Risk of Infant Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(4):473-8.
224. Zweidler-McKay PA, Hilden JM. The ABCs of Infant Leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2008;38(3):78-94.
225. Milne TA, Briggs SD, Brock HW, Martin ME, Gibbs D, Allis CD, et al. MLL targets SET domain methyltransferase activity to Hox gene promoters. *Mol Cell.* 2002;10(5):1107-17.
226. Yip BH, So CWE. Mixed lineage leukemia protein in normal and leukemic stem cells. *Exp Biol Med Maywood NJ.* 2013;238(3):315-23.
227. McMahon KA, Hiew SY-L, Hadjuri S, Veiga-Fernandes H, Menzel U, Price AJ, et al. Mll has a critical role in fetal and adult hematopoietic stem cell self-renewal. *Cell Stem Cell.* 2007;1(3):338-45.
228. Imamura T, Morimoto A, Takanashi M, Hibi S, Sugimoto T, Ishii E, et al. Frequent co-expression of HoxA9 and Meis1 genes in infant acute lymphoblastic leukaemia with MLL rearrangement. *Br J Haematol.* 2002;119(1):119-21.
229. Bernt KM, Zhu N, Sinha AU, Vempati S, Faber J, Krivtsov AV, et al. MLL-rearranged leukemia is dependent on aberrant H3K79 methylation by DOT1L. *Cancer Cell.* 2011;20(1):66-78.
230. Guest EM, Stam RW. Updates in the biology and therapy for infant acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(1):20-6.
231. Armstrong SA, Mabon ME, Silverman LB, Li A, Gribben JG, Fox EA, et al. FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2004;103(9):3544-6.
232. Stam RW, den Boer ML, Schneider P, Nollau P, Horstmann M, Beverloo HB, et al.

- Targeting FLT3 in primary MLL-gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;106(7):2484-90.
233. Jansen MWJC, Corral L, van der Velden VHJ, Panzer-Grümayer R, Schrappe M, Schrauder A, et al. Immunobiological diversity in infant acute lymphoblastic leukemia is related to the occurrence and type of *MLL* gene rearrangement. *Leukemia*. 2007;21(4):633-41.
234. Pieters R. Infant acute lymphoblastic leukemia: Lessons learned and future directions. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009;4(3):167-74.
235. Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia*. 2007;21(11):2258-63.
236. Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, Nagatoshi Y, Hotta N, Kishimoto T, et al. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood*. 2006;107(12):4663-5.
237. De Lorenzo P, Moorman AV, Pieters R, Dreyer ZE, Heerema NA, Carroll AJ, et al. Cytogenetics and outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia and absence of MLL rearrangements. *Leukemia*. 2014;28(2):428-30.
238. Pui C-H, Chessells JM, Camitta B, Baruchel A, Biondi A, Boyett JM, et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia*. 2003;17(4):700-6.
239. Basso G, Putti MC, Cantú-Rajnoldi A, Saitta M, Santostasi T, Santoro N, et al. The immunophenotype in infant acute lymphoblastic leukaemia: correlation with clinical outcome. An Italian multicentre study (AIEOP). *Br J Haematol*. 1992;81(2):184-91.
240. Borkhardt A, Wuchter C, Viehmann S, Pils S, Teigler-Schlegel A, Stanulla M, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia - combined cytogenetic, immunophenotypical and molecular analysis of 77 cases. *Leukemia*. 2002;16(9):1685-90.
241. Aoki Y, Watanabe T, Saito Y, Kuroki Y, Hijikata A, Takagi M, et al. Identification of CD34+ and CD34- leukemia-initiating cells in MLL-rearranged human acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(6):967-80.
242. Stam RW, Boer ML den, Meijerink JPP, Ebus MEG, Peters GJ, Noordhuis P, et al. Differential mRNA expression of Ara-C-metabolizing enzymes explains Ara-C sensitivity in MLL gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2003;101(4):1270-6.
243. Lönnerholm G, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Schrappe M, Hovi L, Campbell M, et al.

- Pharmacokinetics of high-dose methotrexate in infants treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):596-601.
244. Bresters D, Reus ACW, Veerman AJP, van Wering ER, van der Does-van den Berg A, Kaspers GJL. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br J Haematol*. 2002;117(3):513-24.
245. van der Linden MH, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Möricke A, Janka G, Leblanc TM, et al. Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. *Blood*. 2009;114(18):3764-8.
246. Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig W-D, Götz N, Viehmann S, et al. Prednisone Response Is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1999;94(4):1209-17.
247. Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y, et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(7):808-13.
248. Van der Velden VHJ, Corral L, Valsecchi MG, Jansen MWJC, De Lorenzo P, Cazzaniga G, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia*. 2009;23(6):1073-9.
249. Sutton R, Law T, Venn NC, Wadham C, Mould EV, Norris MD, et al. Comparison of MRD Levels and Gene Expression Patterns in MLL-R Versus Non-MLL Infant ALL. *Blood*. 2016;128(22):1740-1740.
250. Buldini B, Lorenzo P de, Giarin E, Meglio AD, Locatelli F, Parasole R, et al. Identification Of Low Risk Group In Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia By Flow Cytometric Minimal Residual Disease Measurement At Day 15 Of Interfant-99 and Interfant-06 Protocols Treatment. *Blood*. 2013;122(21):1333-1333.
251. Popov A, Verzhbitskaya T, Tsaurov G, Shorikov E, Movchan L, Belevtsev M, et al. Relapse Prediction By Flow Cytometric Minimal Residual Disease Assessment in Infants with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2016;128(22):1731-1731.
252. Kotecha RS, Gottardo NG, Kees UR, Cole CH. The evolution of clinical trials for infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2014;4:e200.
253. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Peters C, Hann I, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood*. 2010;116(15):2644-50.
254. Reaman GH, Sposto R, Sensel MG, Lange BJ, Feusner JH, Heerema NA, et al.

Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999;17(2):445-55.

255. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, Nachman JB, Trigg ME, Sather HN, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia*. 2010;24(2):285-97.

256. 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 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*. 2010;24(2):355-70.

257. Dreyer ZE, Dinndorf PA, Camitta B, Sather H, La MK, Devidas M, et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(2):214-22.

258. Salzer WL, Jones TL, Devidas M, Hilden JM, Winick N, Hunger S, et al. Modifications to induction therapy decrease risk of early death in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on Children's Oncology Group P9407. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(5):834-9.

259. Koh K, Tomizawa D, Moriya Saito A, Watanabe T, Miyamura T, Hirayama M, et al. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(2):290-6.

260. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, Wakazono Y, Isoyama K, Oda T, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104(12):3527-34.

261. Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;105(9):3749-56.

262. Pui C-H, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet Lond Engl*. 2002;359(9321):1909-15.

263. Kosaka Y. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104(12):3527-34.

264. Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL, Devidas M, Winick NJ, Willman CL, et al. Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr*

Blood Cancer. 2015;62(3):419-26.

265. Marco F, Bureo E, Ortega JJ, Badell I, Verdaguer A, Martínez A, et al. High Survival Rate in Infant Acute Leukemia Treated With Early High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Support. *J Clin Oncol*. 2000;18(18):3256-61.

266. Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood*. 17 de enero de 2019;133(3):205-14.

267. Driessen EMC, de Lorenzo P, Campbell M, Felice M, Ferster A, Hann I, et al. Outcome of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-99 protocol. *Leukemia*. 2016;30(5):1184-7.

268. Leung W, Hudson M, Zhu Y, Rivera GK, Ribeiro RC, Sandlund JT, et al. Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia*. 2000;14(7):1185-90.

269. Gandemer V, Bonneau J, Oudin C, Berbis J, Bertrand Y, Tabone M-D, et al. Late effects in survivors of infantile acute leukemia: a study of the L.E.A program. *Blood Cancer J*. 2017;7(1):e518.

270. Mori M, Onodera M, Morimoto A, Kosaka Y, Morio T, Notario GF, et al. Palivizumab Use In Japanese Infants And Children With Immunocompromised Conditions. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(11):1183-5.

271. Annesley CE, Brown P. The Biology and Targeting of FLT3 in Pediatric Leukemia. *Front Oncol* 2014;4:263.

272. Chillón MC, Gómez-Casares MT, López-Jorge CE, Rodríguez-Medina C, Molines A, Sarasquete ME, et al. Prognostic significance of FLT3 mutational status and expression levels in MLL-AF4+ and MLL-germline acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2012;26(11):2360-6.

273. Stam RW, Schneider P, de Lorenzo P, Valsecchi MG, den Boer ML, Pieters R. Prognostic significance of high-level FLT3 expression in MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;110(7):2774-5.

274. Brown P, Levis M, McIntyre E, Griesemer M, Small D. Combinations of the FLT3 inhibitor CEP-701 and chemotherapy synergistically kill infant and childhood MLL-rearranged ALL cells in a sequence-dependent manner. *Leukemia*. 2006;20(8):1368-76.

275. Hotfilder M, Röttgers S, Rosemann A, Schrauder A, Schrappe M, Pieters R, et al. Leukemic stem cells in childhood high-risk ALL/t(9;22) and t(4;11) are present in primitive lymphoid-restricted CD34+CD19- cells. *Cancer Res*. 2005;65(4):1442-9.

276. Sun D, Kaeding A, Magoon D, Jones T, Devidas M, Carroll AJ, et al. Safety and biological activity of the FLT3 inhibitor lestaurtinib in infant MLL-rearranged (MLL-r) ALL: Children's Oncology Group protocol AALL0631. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):9548.

277. Cooper TM, Cassar J, Eckroth E, Malvar J, Sposto R, Gaynon P, et al. A Phase I Study

- of Quizartinib Combined with Chemotherapy in Relapsed Childhood Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2016;22(16):4014-22.
278. Stumpel DJPM, Schneider P, Pieters R, Stam RW. The potential of clofarabine in MLL -rearranged infant acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer.* 2015;51(14):2008-21.
279. O'Connor D, Sibson K, Caswell M, Connor P, Cummins M, Mitchell C, et al. Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2011;154(4):482-5.
280. Kasai S, Furuichi Y, Ando N, Kagami K, Abe M, Nakane T, et al. Inflammatory mediator ultra-low-molecular-weight hyaluronan triggers necrosis of B-precursor leukemia cells with high surface CD44 expression. *Cell Death Dis.* 2017;8(6):e2857.
281. Rayes A, McMasters RL, O'Brien MM. Lineage Switch in MLL-Rearranged Infant Leukemia Following CD19-Directed Therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(6):1113-5.
282. Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, Adams S, Amrolia P, Stafford S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med.* 2017;9(374).
283. Cruickshank MN, Ford J, Cheung LC, Heng J, Singh S, Wells J, et al. Systematic chemical and molecular profiling of MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia reveals efficacy of romidepsin. *Leukemia.* 2017;31(1):40-50.
284. Shukla N, O'Brien MM, Silverman LB, Pauly M, Wetmore C, Loh ML, et al. Preliminary Report of the Phase 1 Study of the DOT1L Inhibitor, Pinometostat, EPZ-5676, in Children with Relapsed or Refractory MLL-r Acute Leukemia: Safety, Exposure and Target Inhibition. *Blood.* 2015;126(23):3792-3792.
285. Irving J, Matheson E, Minto L, Blair H, Case M, Halsey C, et al. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood.* 2014;124(23):3420-30.
286. Jerchel IS, Hoogkamer AQ, Ariës IM, Steeghs EMP, Boer JM, Besselink NJM, et al. RAS pathway mutations as a predictive biomarker for treatment adaptation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2018;32(4):931-40.
287. Kerstjens M, Driessen EMC, Willekes M, Pinhanços SS, Schneider P, Pieters R, et al. MEK inhibition is a promising therapeutic strategy for MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia patients carrying RAS mutations. *Oncotarget.* 2017;8(9):14835-46.
288. Thomas M, Gessner A, Vornlocher H-P, Hadwiger P, Greil J, Heidenreich O. Targeting MLL-AF4 with short interfering RNAs inhibits clonogenicity and engraftment of

- t(4;11)-positive human leukemic cells. *Blood*. 2005;106(10):3559-66.
289. Kawagoe H, Kawagoe R, Sano K. Targeted down-regulation of MLL-AF9 with antisense oligodeoxyribonucleotide reduces the expression of the HOXA7 and -A10 genes and induces apoptosis in a human leukemia cell line, THP-1. *Leukemia*. 2001;15(11):1743-9.
290. Borkin D, He S, Miao H, Kempinska K, Pollock J, Chase J, et al. Pharmacologic inhibition of the menin-MLL interaction blocks progression of MLL leukemia in vivo. *Cancer Cell*. 2015;27(4):589-602.
291. He S, Malik B, Borkin D, Miao H, Shukla S, Kempinska K, et al. Menin-MLL inhibitors block oncogenic transformation by MLL fusion proteins in a fusion partner independent manner. *Leukemia*. 2016;30(2):508-13.
292. Pieters R, Lorenzo PD, Ancliffe P, Aversa LA, Brethon B, Biondi A, et al. Outcome of Infants Younger Than 1 Year with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with the Interfant-06 Protocol; Results from an International Randomised Study. *Blood*. 2018;132(1):655.
293. Pui C-H. To delay or not to delay, that is the question for patients with acute lymphoblastic leukemia who do not receive prophylactic cranial irradiation. *Cancer*. 2018;124(23):4442-6.
294. Mondì V, Piersigilli F, Salvatori G, Auriti C. The Skin as an Early Expression of Malignancies in the Neonatal Age: A Review of the Literature and a Case Series. *BioMed Res Int*. 2015;2015:809406.
295. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol*. 2018;182(2):170-84.
296. Dixon-McIver A. Emerging technologies in paediatric leukaemia. *Transl Pediatr*. 2015;4(2):116-24.
297. Ramakers-van Woerden NL, Beverloo HB, Veerman AJP, Camitta BM, Loonen AH, van Wering ER, et al. In vitro drug-resistance profile in infant acute lymphoblastic leukemia in relation to age, MLL rearrangements and immunophenotype. *Leukemia*. 2004;18(3):521-9.
298. Chen S-H, Yang C-P, Hung I-J, Jaing T-H, Shih L-Y, Tsai M-H. Clinical features, molecular diagnosis, and treatment outcome of infants with leukemia in Taiwan. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(7):1264-71.
299. Kostadinov R, Scharpf R, Brown P. Identifying Subclonal Epigenetic Changes Driving Chemoresistance in Infant MLL-r Acute Lymphoblastic Leukemias. *Blood*. 2015;126(23):809-809.
300. Kostadinov R, Farooqi M, Yoo B, Farrow E, Kelley S, Gibson M, et al. Landscape of

Somatic Mutations and Gene Expression Changes in Relapsed Infant MLL-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2016;128(22):1735-1735.

301. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009;23(7):1264-9.

302. Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia in infancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):1070-3.

303. Sison EAR, Brown P. Does hematopoietic stem cell transplantation benefit infants with acute leukemia? *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:601-4.

304. Jacobsohn DA, Hewlett B, Morgan E, Tse W, Duerst RE, Kletzel M. Favorable outcome for infant acute lymphoblastic leukemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):999-1005.

305. Salzer WL, Jones TL, Devidas M, Dreyer ZE, Gore L, Winick NJ, et al. Decreased induction morbidity and mortality following modification to induction therapy in infants with acute lymphoblastic leukemia enrolled on AALL0631: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):414-8.

306. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TOB, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol*. 2005;129(6):734-45.

307. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, Conter V, Hitzler J, Ethier M-C, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25(8):1232-8.

## 9. ANEXO

### 9.1. ANEXO I: LISTADO DE HOSPITALES CON LACTANTES LLA INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

#### **Hospitales con pacientes incluidos en la base de datos de lactantes tratados con los protocolos para LLA de muy alto riesgo SHOP-94 y 99.**

- Hospital Universitario Cruces (Bilbao): 2 pacientes.
- Hospital Universitario La Paz (Madrid): 6 pacientes.
- Hospital Universitario La Fe (Valencia): 3 pacientes.
- Hospital Juan Canalejo/Complejo Hospitalario Universitario A Coruña: 1 paciente.
- Hospital Clínico Universitario de Salamanca: 2 pacientes.
- Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid): 1 paciente.
- Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba): 1 paciente.
- Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona): 1 paciente.
- Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería): 1 paciente.
- Hospital Universitario Virgen del Camino (Pamplona): 1 paciente.

#### **Hospitales con pacientes incluidos en la base de datos de lactantes tratados con el protocolo LAL-LACTANTES/SHOP-02.**

- Hospital Sant Pau (Barcelona): 1 paciente.
- Hospital La Fe (Valencia): 8 pacientes.
- Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona): 3 pacientes.
- Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería): 3 pacientes.
- Hospital Universitario Virgen del Camino (Pamplona): 2 pacientes.
- Hospital Xeral Galicia (Santiago de Compostela): 4 pacientes.
- Hospital Universitario La Paz (Madrid): 10 pacientes.
- Hospital General Universitario de Alicante: 8 pacientes.
- Hospital Montepríncipe (Madrid): 2 pacientes.
- Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona): 1 paciente.
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada): 3 pacientes.
- Hospital Clínico Universitario de Salamanca: 1 paciente.
- Hospital Clínico de Valencia: 3 pacientes.
- Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid): 3 pacientes.
- Hospital Universitario Central de Asturias: 1 paciente.
- Hospital Xeral Cíes (Vigo): 1 paciente.
- Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid): 1 paciente.
- Hospital Universitario Cruces (Bilbao): 1 paciente.
- Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba): 1 paciente.
- Hospital Universitario de Donostia: 3 pacientes.

9.2. ANEXO II: HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS PROTOCOLO LAL-LACTANTES/SHOP-02

**PROTOCOLO LAL - LACTANTES / SHOP - 02**

**DATOS INICIALES:** (enviar los Datos Iniciales antes del día +14)

Número de paciente:	<input type="text"/>				
Centro:	<input type="text"/>				
Nombre del paciente:	<input type="text"/>				
Código de Historia:	<input type="text"/>	Fecha de nacimiento:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		
Edad:	<input type="text"/> años	Sexo:	<input type="text"/> 1. Masculino 2. Femenino	Fecha Diagnóstico:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Peso:	<input type="text"/> kg	Talla:	<input type="text"/> cm	s.c.:	<input type="text"/> m <sup>2</sup>

**Sangre Periférica:**

Hb:	<input type="text"/> g/dl	Leucocitos:	<input type="text"/> 10 <sup>9</sup> /l	Plaquetas:	<input type="text"/> 10 <sup>9</sup> /l	Blastos:	<input type="text"/> %
-----	---------------------------	-------------	---	------------	---	----------	------------------------

**Médula Osea:**

Blastos:	<input type="text"/> %	FAB:	<input type="text"/> 1. L1 2. L2 3. L3 4. No evaluable
----------	------------------------	------	--

LCR:	<input type="text"/> 1. Normal 2. Patológico	Nº blastos:	<input type="text"/> cél/mm <sup>3</sup>
Testículos:	<input type="text"/> 1. Normal 2. Infiltrado 3. Sexo Femenino		

**PROTOCOLO LAL - LACTANTES / SHOP - 02**

Nombre del Paciente:   
 Centro:

**DIAGNÓSTICO INICIAL:**

**Exploración:** (Marcar con una X)

RX Tórax: Normal:  Masa Mediastínica:  Derrame Pleural:  Infiltración pulmonar:  Cardiomegalia:   
 Otros Infiltrados: Ausente:  Cutáneo:  Amigdalar:  Oseo:  Renal:  Gingival:  Parotideo:   
 Masa Abdominal no HEM:  Otros:

ECO Abdominal: No efectuada:  Normal:  Hepatomegalia:  Esplenomegalia:  Adenopatías:  Masa Abdominal:

TC Craneal: No efectuada:  Normal:  Atrofia Cortical:  Dilatación ventricular:  Calcificaciones:   
 Aumento densidad aracnoides:  Hemorragia:  Metastasis:  Otros:

Infecciones: Ausencia:  Sd Febril s/foco:  Sepsis:  Cutánea:  Gastroenteritis:  Neumonía:   
 Urinaria:  Tuberculosis:  Otras:

**Coagulación:**

TP:  TTPA:  1. Normal 2. Alargado Fibrinógeno:  g/l CID:  1. Sí 2. No

**Bioquímica:**

ALT:  U/l Ac. Urico:  µmol/l mg/dl x 59,5 = µmol/l  
 LDH:  U/l Creatinina:  µmol/l mg/dl x 88,4 = µmol/l

**ESTUDIO FENOTÍPICO:**

**Fenotipo Inmunológico:**

Fenotipo Inmunológico  1. Pro-B 2. Común 3. Pre-B (µ citoplasmática+) Marcadores Mieloides:  1. Sí 2. No  
 4. T 5. Bifenotípica

**ESTUDIO CITOGENÉTICO MOLECULAR:**

**Citogenética:**

1. No realizada 2. No valorable 3. Normal 4. Patológica  
 Cromosopatía Constitucional:  1. Ninguna 2. Sd. Down 3. Otras

**Citogenética Patológica:** (Marcar con una X)

Alteraciones Numéricas: Casi haploidia (24-29 cromosomas):   
 Hipodiploidia (30-45 cromosomas):   
 Diploidia (46 crom sin alteraciones estructurales):   
 Pseudodiploidia (46 crom con alteraciones estructurales):   
 Hiperdiploidia baja (47-50 cromosomas):   
 Hiperdiploidia alta (51-81 cromosomas):   
 Casi tetraploidia (82-94 cromosomas):

Alteraciones Estructurales: t(12;21) o TEL-AML1+:  t(4;11):   
 t(9;22) o BCR/ABL+:  Reordenamiento MLL+:  t(1;19) o E2A-PBX1+:

Otras Alteraciones Citogenéticas:  1. Sí 2. No Especificar:

**Estudio Molecular:** No Realizado:  Realizado:  Si realizado, especificar la prueba efectuada:  TEL-AML1+  Reordenamiento MLL  
 BCR/ABL+  E2A-PBX1  
 Otras (especificar):

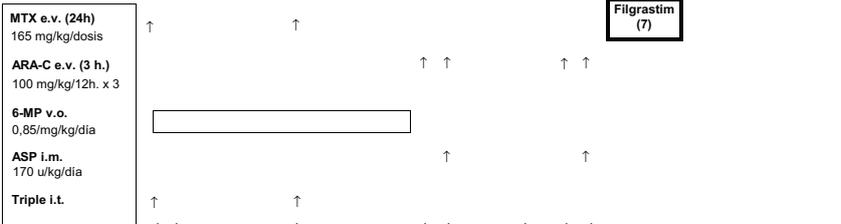
**Índice DNA:**  1. No realizado 2. <0,6 3. 0,6-0,99 4. 1 5. >1-1,16 6. >1,16



PROTOCOLO LAL - LACTANTES / SHOP - 02

**CONSOLIDACIÓN**

Nombre del Paciente:   
 Centro:



Mielograma día antes de la consolidación

Blastos:  %

**Toxicidad:**  1. Si (especificar valor máximo alcanzado)  
 2. No

**Hematológica:**  
 Hemoglobina (g/dl):  0. >=11 g/dl; 1. 9,5-10,9 g/dl; 2. 8-9,4 g/dl; 3. 6,5-7,9 g/dl; 4. <6,6 g/dl  
 Neutrófilos (mm<sup>3</sup>):  0. >=2000; 1. 1500-1900; 2. 1000-1400; 3. 500-900; 4. <500  
 Plaquetas (mm<sup>3</sup>):  0. >=100.000; 1. 75.000-99.000; 2. 50.000-74.000; 3. 25.000-49.000; 4. <25.000

**Digestiva:**  
 Bilirrubina:  0. <1,25xN\*; 1. 1,26-2,5xN\*; 2. 2,6-5xN\*; 3. 5,1-10xN\*; 4. >10xN\* N\* = límite alto de la normalidad  
 GOT/GPT:  0. <1,25xN\*; 1. 1,26-2,5xN\*; 2. 2,6-5xN\*; 3. 5,1-10xN\*; 4. >10xN\*  
 Mucositis:  0. no; 1. dolor, eritema; 2. eritema, úlceras (puede comer sólidos); 3. úlceras (sólo dieta líquida); 4. alimentación imposible  
 Diarrea:  0. no; 1. transitoria <2 días; 2. tolerable, pero >2 días; 3. intolerable, precisa tto.; 4. hemorragia, deshidratación  
 Náuseas / Vómitos:  0. no; 1. náuseas; 2. vómitos pasajeros; 3. vómitos que requieren tto.; 4. vómitos intratables

**Renal:**  
 Creatinina:  0. <1,25xN\*; 1. 1,26-2,5xN\*; 2. 2,6-5xN\*; 3. 5,1-10xN\*; 4. >10xN\* N\* = límite alto de la normalidad

**Neurológica:**  
 Neuropatía periférica:  Convulsiones:  1. Si  
 Ileo paralítico:  SIADH:  2. No

**Otras Toxicidades:**  
 Hiperglucemia:  Alt. Coagulación:  Tifitis:   
 Hipoproteinemias:  Exantema:  Hemorragia Digestiva:  1. Si  
 R. Anafiláctica:  Cardiotoxicidad:  Hemorragia Cerebral:  2. No  
 Otras:

**Infección / Fiebre:**  1. Si N° de episodios:   
 2. No

**Episodio n° 1:**  1. fiebre sin foco; 2. con foco  
 Localización:  1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros:   
 Germen:  1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parásito Especificar germen:

**Episodio n° 2:**  1. fiebre sin foco; 2. con foco  
 Localización:  1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros:   
 Germen:  1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parásito Especificar germen:

N° Transfusiones Hematíes:  N° Transfusiones Plaquetas:

CONSOLIDACIÓN - 4/11

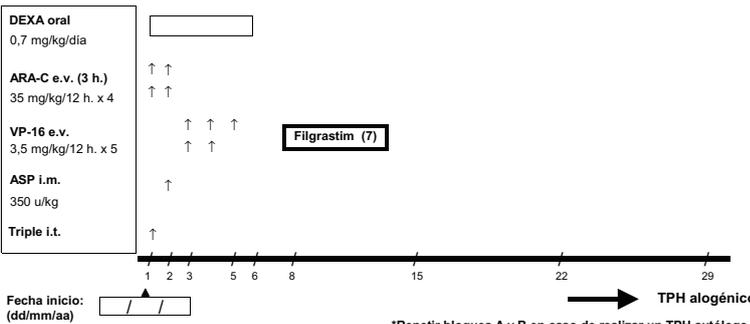




PROTOCOLO LAL - LACTANTES / SHOP - 02

**INTENSIFICACIÓN BLOQUE C**

Nombre del Paciente:   
 Centro:



Fecha inicio: (dd/mm/aa)    **TPH alogénico**  
 \*Repetir bloques A y B en caso de realizar un TPH autólogo

**Toxicidad:**  1. Sí  2. No (especificar valor máximo alcanzado)

**Hematológica:**  
 Hemoglobina (g/dl):  0. >=11 g/dl; 1. 9.5-10.9 g/dl; 2. 8-9.4 g/dl; 3. 6.5-7.9 g/dl; 4. <6.6 g/dl  
 Neutrófilos (mm<sup>3</sup>):  0. >=2000; 1. 1500-1900; 2. 1000-1400; 3. 500-900; 4. <500  
 Plaquetas (mm<sup>3</sup>):  0. >=100.000; 1. 75.000-99.000; 2. 50.000-74.000; 3. 25.000-49.000; 4. <25.000

**Digestiva:**  
 Bilirrubina:  0. <1,25xN<sup>o</sup>; 1. 1,26-2,5xN<sup>o</sup>; 2. 2,6-5xN<sup>o</sup>; 3. 5,1-10xN<sup>o</sup>; 4. >10xN<sup>o</sup> N<sup>o</sup> = límite alto de la normalidad  
 GOT/GPT:  0. <1,25xN<sup>o</sup>; 1. 1,26-2,5xN<sup>o</sup>; 2. 2,6-5xN<sup>o</sup>; 3. 5,1-10xN<sup>o</sup>; 4. >10xN<sup>o</sup>  
 Mucositis:  0. no; 1. dolor, eritema; 2. eritema, úlceras (puede comer sólidos); 3. úlceras (sólo dieta líquida); 4. alimentación imposible  
 Diarrea:  0. no; 1. transitoria <2 días; 2. tolerable, pero >2 días; 3. intolerable, precisa tto.; 4. hemorragia, deshidratación  
 Náuseas / Vómitos:  0. no; 1. náuseas; 2. vómitos pasajeros; 3. vómitos que requieren tto.; 4. vómitos intratables

**Renal:**  
 Creatinina:  0. <1,25xN<sup>o</sup>; 1. 1,26-2,5xN<sup>o</sup>; 2. 2,6-5xN<sup>o</sup>; 3. 5,1-10xN<sup>o</sup>; 4. >10xN<sup>o</sup> N<sup>o</sup> = límite alto de la normalidad

**Neurológica:**  
 Neuropatía periférica:  Convulsiones:  1. Sí 2. No  
 Ileo paraltico:  SIADH:

**Otras Toxicidades:**  
 Hiper glucemia:  Alt. Coagulación:  Tifitis:   
 Hipoproteinemia:  Exantema:  Hemorragia Digestiva:  1. Sí 2. No  
 R. Anafiláctica:  Cardiotoxicidad:  Hemorragia Cerebral:   
 Otras:

**Infección / Fiebre:**  1. Sí  2. No N<sup>o</sup> de episodios:

**Episodio nº 1:**  1. fiebre sin foco; 2. con foco  
 Localización:  1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros:   
 Germen:  1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parásito Especificar germen:

**Episodio nº 2:**  1. fiebre sin foco; 2. con foco  
 Localización:  1. Sepsis 2. Cutánea 3. Gastroenteritis 4. Neumonía 5. Urinaria 6. ORL 7. Catéter 8. Meningitis 9. Otros:   
 Germen:  1. Bacteria 2. Virus 3. Hongo 4. Parásito Especificar germen:

N<sup>o</sup> Transfusiones Hemáticas:  N<sup>o</sup> Transfusiones Plaquetas:

INTENSIFICACIÓN BLOQUE C - 7/11





**PROTOCOLO LAL - LACTANTES / SHOP - 02**

**MANTENIMIENTO (PACIENTES TPH AUTÓLOGO TRAS RECONSTITUCIÓN HEMATOPOYÉTICA)**

Nombre del Paciente:

Centro:

Fecha inicio mantenimiento:  /  /  (dd/mm/aa)

<b>6-MP oral (diariamente)*</b>	2 mg/kg/día	<b>** continuar hasta 2 años diariamente</b>
<b>MTX i.m. (semanalmente)**</b>	0,66 mg/kg/semana	<b>** continuar hasta 2 años semanalmente</b>

Toxicidad:  1. Si  
 2. No

**Modificación de la Dosis:**  1. Si  2. No

6-MP oral:  Marcar con una X

MTX i.m.:

**Supresión temporal de la Quimioterapia:**  1. Si  2. No

6-MP oral:  días

MTX i.m.:  días

**Toxicidad Tto. Mantenimiento:** 6-MP oral:  MTX i.m.:  Marcar con una X

1. Ausencia 2. Hepática 3. Medular 4. Neurológica 5. Otra Especificar:



### 9.3. ANEXO III. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN Y CONSOLIDACIÓN EMPLEADA EN LOS DISTINTOS PROTOCOLOS PARA LLA DEL LACTANTE.

#### Quimioterapia de inducción

SHOP-94/99 MAR	SHOP-02
Vincristina iv (1,5 mg/m <sup>2</sup> )	Vincristina iv (0,05 mg/kg)
<b>Ciclofosfamida iv (1g/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Arabinósido de Citosina iv (2,5 mg/kg/día)</b>
Daunorrubicina iv (120 mg/m <sup>2</sup> )	Daunorrubicina iv (4 mg/kg)
MTX dosis altas iv (3 g/m <sup>2</sup> ) (*)	Asparraginasa im (**)
Asparraginasa im (**)	Triple intratecal (***)
Triple intratecal (***)	<b>Dexametasona iv/vo</b>
<b>Prednisona iv/vo (60 mg/m<sup>2</sup>/día)</b>	

(\*) En SHOP-94 no MTX.

(\*\*) En SHOP-94 L-ASP 10.000 u/m<sup>2</sup>, en SHOP-99 ASP 15.000 u/m<sup>2</sup> y en SHOP-02 ASP 170 u/kg.

(\*\*\*) Metotrexate + Hidrocortisona + ARA-C (dosis según edad). En SHOP-94 días +2, +9, +16 y +23. En SHOP-99 días +1, +8 y +15. En SHOP-02 +1, +8, +15 y +22 (si afectación de SNC).

#### Quimioterapia de consolidación

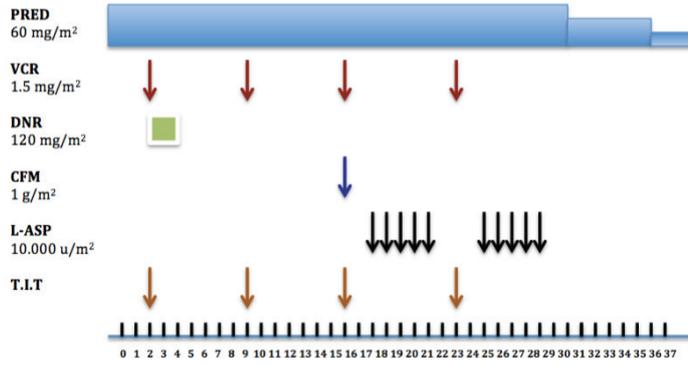
SHOP-94 MAR	SHOP-99 MAR	SHOP-02
MTX dosis altas iv (3 g/m <sup>2</sup> )	MTX dosis altas iv (3 g/m <sup>2</sup> )	MTX iv (165 mg/kg)
<b>Etopósido iv (100 mg/m<sup>2</sup>)</b>	ARA-C iv (1g/m <sup>2</sup> )	ARA-C iv (100 mg/kg)
ARA-C iv (*)	<b>Mercaptopurina vo (60 mg/m<sup>2</sup>/día)</b>	<b>Mercaptopurina vo (0,85 mg/kg/día)</b>
Triple intratecal (***)	Triple intratecal (***)	Asparraginasa im (**)
<b>Tioguanina vo (75 mg/m<sup>2</sup>)</b>		Triple intratecal (***)
L-Asparraginasa im (**)		

(\*) 100 mg/m<sup>2</sup> iv/sc directo días 57-61 y 3 g/m<sup>2</sup>/12 h (4 dosis) en 3 h días 64 -65.

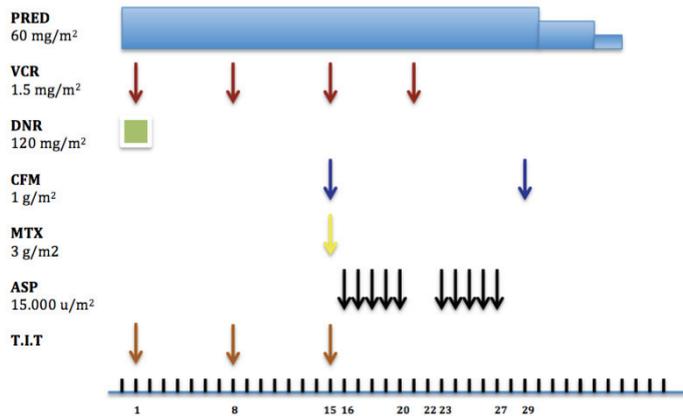
(\*\*) En SHOP-94 L-ASP 10.000 u/m<sup>2</sup>, en SHOP-99 no ASP y en SHOP-02 ASP 170 u/kg/día.

(\*\*\*) Metotrexate + Hidrocortisona + ARA-C (dosis según edad). En SHOP-94 días +58, +80 y +93. En SHOP-99 días +36, +50, +64 y +78. En SHOP-02 +1 y +8.

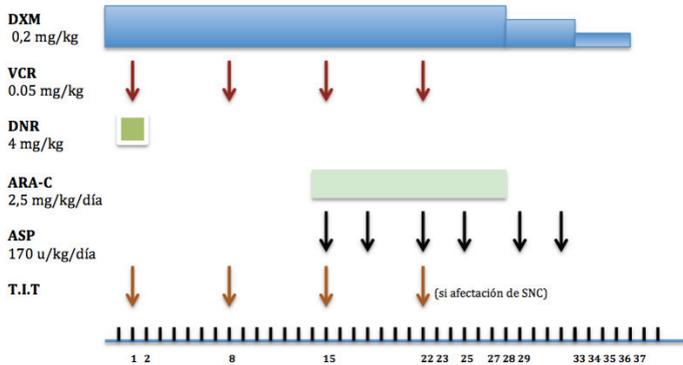
**Esquemas de la quimioterapia de inducción de los diferentes protocolos**



**SHOP-94 MAR**

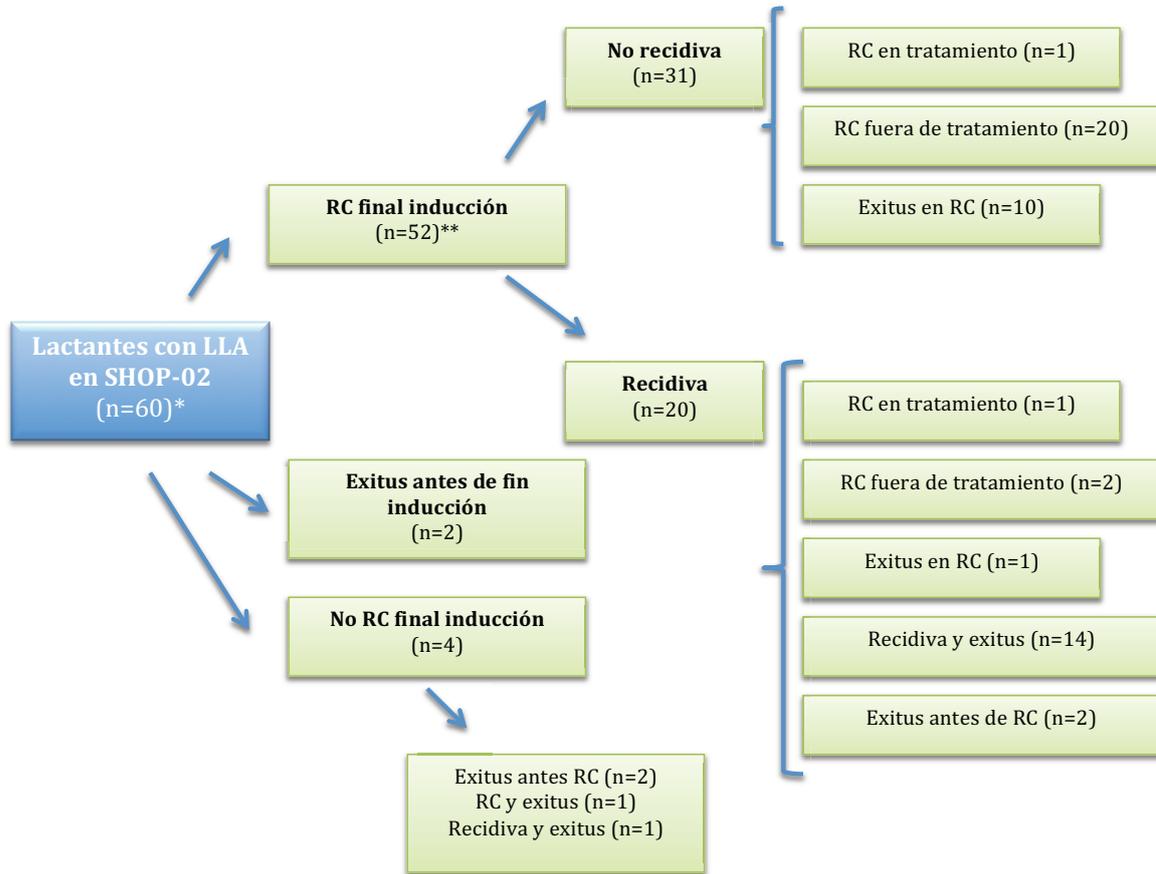


**SHOP-99 MAR**



**SHOP-02**

9.4. ANEXO IV. DIAGRAMAS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRATADOS CON AMBOS PROTOCOLOS (SHOP-02 Y SHOP-94/99).



(\*) Excluidos 2 pacientes que salen del protocolo.  
 (\*\*) Pérdida de seguimiento de 1 paciente.

