



Avances y desafíos en el tratamiento de leucemia linfática aguda en niños:

Perspectivas desde un centro de referencia nacional en Perú

Advances and challenges in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: Perspectives from a national reference center in Peru

Sandra Alarcón-León¹, Eddy Hernández-Broncano¹, Juan Luis García-León^{2,3,4}

Resumen

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) es un centro de referencia nacional en el Perú donde se trata el mayor número de pacientes pediátricos con leucemia linfática aguda (LLA). **Métodos:** Pacientes de 1 año hasta menos de 15 años de edad con diagnóstico de LLA que recibieron tratamiento de acuerdo al protocolo ALL intercontinental Berlin-Frankfurt-Münster (IC-BFM) 2002 modificado. La Estratificación de riesgo se basó en edad, recuento de leucocitos al debut, compromiso extramedular (SNC, testicular), genética, y respuesta al tratamiento inicial. **Resultados:** Desde 2014 al 2017 se trataron 652 pacientes, que incluyeron 113 con LLA bajo riesgo, 120 con LLA riesgo intermedio, 308 con LLA alto riesgo y 103 con LLA muy alto riesgo. La tasa de mortalidad durante la inducción fue 4.9% y la tasa de remisión fue 90.8%. La tasa de abandono fue 25.6%. La sobrevida libre de eventos y sobrevida global a los 5 años fue 62.9%±4.1% y 63.7%±3.9%, respectivamente. **Conclusiones:** Es fundamental difundir información que enfatice la importancia de la LLA en la población pediátrica, promoviendo una sospecha temprana en el primer nivel de atención y facilitando la derivación oportuna a centros especializados.

Palabras clave: Leucemia linfática aguda, quimioterapia, niñez, sobrevida, países de bajos a medianos ingresos.

Abstract

The Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) is a national reference center in Peru where the largest number of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) are treated. **Methods:** Patients ages 1 to less than 15 years with diagnosis of ALL who received treatment according to the modified 2002 intercontinental Berlin-Frankfurt-Münster (IC-BFM) ALL protocol. Risk stratification was based on age, leukocyte count, extramedullary involvement (CNS, testicular), genetics, and response to initial treatment. **Results:** From 2014 to 2017, 652 patients were treated, which included 113 with low-risk ALL, 120 with intermediate-risk ALL, 308 with high-risk ALL, and 103 with very high-risk ALL. The mortality rate during induction was 4.9%, and the remission rate was 90.8%. The abandonment rate was 25.6%. Event-free survival and overall survival at 5 years were 62.9%±4.1% and 63.7%±3.9%, respectively. **Conclusions:** It is essential to disseminate information that emphasizes the importance of ALL in the pediatric population, promoting early suspicion at the first level of care and facilitating timely referral to specialized centers.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, chemotherapy, childhood, survival, low-middle-income countries.

Introducción

La leucemia aguda es una neoplasia derivada de células hematopoyéticas inmaduras y constituye la forma más común de cáncer en la niñez, representando aproximadamente el 30% de todos los casos en este grupo etario. Dentro de las leucemias agudas, la leucemia linfática

aguda (LLA) es cinco veces más frecuente que la leucemia mieloide aguda en menores de 15 años⁽¹⁾. Según Globocan 2022, la tasa cruda de incidencia de leucemia aguda en menores de 20 años a nivel mundial es de 3 casos por cada 100 mil habitantes, afectando principalmente a países de ingresos medios a bajos⁽²⁾. El pico de incidencia se encuentra entre primer y cuarto año de vida⁽³⁾.

¹Departamento de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú. ²Clinica Delgado, Auna, Lima, Perú. ³Servicio de Oncología Pediátrica, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú. ⁴Clinica San Felipe, Lima, Perú. SAL: ID ORCID: 0000-0002-4824-5627. EHAB: ID ORCID: 0000-0001-5370-0623. JLGL: ID ORCID: 0000-0003-4751-110X.

La clínica de los niños con LLA se caracteriza por signos de falla medular, que incluyen anemia, plaquetopenia y neutropenia, asociado a visceromegalia, linfadenopatía y dolor óseo. En cuanto al tratamiento la intensidad de la quimioterapia es establecida de acuerdo con la estratificación de riesgo la cual se basa en la edad, conteo de glóbulos blancos al debut, inmunofenotipo, características citogenéticas y moleculares. La mayoría de los protocolos de quimioterapia dura de 2 a 3 años y comprende 3 fases: inducción a la remisión, intensificación o también conocida como consolidación y la fase de mantenimiento⁽⁴⁾.

La supervivencia global es cercana al 90% en países industrializados a diferencia de los países de bajos a medianos a ingresos donde el tratamiento de las LLA enfrenta obstáculos tales como el retraso en el diagnóstico, malnutrición, inadecuada terapia de soporte, abandono de tratamiento, escasez de quimioterápicos, adherencia subóptima al tratamiento y presencia de factores genéticos desfavorables, todo lo cual contribuye a una mayor tasa de muerte relacionada al tratamiento reflejándose en bajas tasas de sobrevida cercanas al 70%⁽⁴⁻⁷⁾.

El análisis global “Incidencia de cáncer en los 5 continentes” una colaboración entre la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y la Asociación Internacional de Registros de Cáncer, evaluaron 290 registros de cáncer de 68 países, observando que la población hispanoamericana tiene la más alta incidencia de LLA en niños (35 casos por millón)⁽⁸⁾. La asociación entre la ancestría genética y los subtipos moleculares de LLA y resultados del tratamiento fueron evaluados en un estudio multinacional multicéntrico en niños y adolescentes con LLA de los 5 continentes, observando que los hispanos tienen la más bajas tasas de sobrevida global y libre de enfermedad, 82.3% y 72.1% respectivamente, y entre otras particularidades, la edad de presentación es más tardía, es menos frecuente la presencia del factor genético favorable el gen de fusión ETV6-RUNX1 y por el contrario son más frecuentes los rearrreglos del CRLF2⁽⁹⁾.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, biológicas y los resultados del tratamiento de una cohorte retrospectiva de niños con LLA atendidos en un centro de referencia nacional de cáncer en Perú.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) aprobado por el comité de investigación en menores de 15 años con diagnóstico de leucemia linfática aguda tratados en el Dpto. de Pediatría Oncológica.

Población y muestra

El INEN es un centro de referencia nacional de cáncer, que atiende al 40% de la población pediátrica con LLA en el Perú. En este estudio se incluyeron a todos los niños y adolescentes menores de 15 años con diagnóstico de LLA admitidos en INEN durante el período comprendido 2014 y 2017, y que fueron tratados en la Institución. Se excluyeron aquellos pacientes que previamente habían recibido quimioterapia o que fueron admitidos en condición de recaída, así como los casos de leucemia aguda de fenotipo mixto, leucemia del lactante y leucemia en niños con síndrome Down.

Variables evaluadas

Los datos colectados fueron: sexo, edad al diagnóstico, procedencia, conteo de glóbulos blancos, inmunofenotipo, características genéticas, compromiso del sistema nervioso central, compromiso testicular, grupo de riesgo, remisión morfológica pos inducción, recaída medular y/o extramedular y el estado vital actual, el último día de seguimiento fue 30/05/2024 (remisión completa, recaída, abandono de tratamiento, perdido de vista y muerto).

El diagnóstico de LLA fue confirmado por la presencia de $\geq 25\%$ linfoblastos en el aspirado de médula ósea. El inmunofenotipo fue evaluado por citometría de flujo en muestra de aspirado de médula ósea, para la detección de genes de fusión se empleó el estudio molecular por RT-PCR convencional y para el estudio citogenético se cultivó linfocitos de médula ósea o de sangre periférica para un análisis visual de los cromosomas en metafase.

La remisión morfológica se definió como la presencia de menos del 5% de blastos en el aspirado de médula ósea el día 33 de inducción en pacientes con recuperación hematológica. La recaída fue considerada como la reaparición de blastos $\geq 25\%$ en médula ósea y/o infiltración extramedular; y fue clasificada según el tiempo de ocurrencia del evento como: recaída muy temprana, si ocurre en los primeros 18 meses desde el diagnóstico, temprana entre los 18 y 36 meses y tardía si ocurre más allá de los 36 meses desde el diagnóstico. Y abandono de tratamiento se definió como la interrupción del tratamiento curativo durante más de 4 semanas.

Estratificación de riesgo

Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos de riesgo: Bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo de acuerdo a los criterios descritos en la tabla 1. El compromiso del sistema nervioso central no se evaluó mediante el estudio del líquido cefalorraquídeo al ingreso, sino que se determinó de acuerdo a características clínicas y/o hallazgos en imágenes (como parálisis facial o presencia de infiltración leptome-

níngea) y también en el día 7 de inducción, con la presencia de blastos con más de 5 células x mm³ en el líquido cefalorraquídeo.

Tratamiento

El protocolo de tratamiento se basa en un esquema BFM 2002 modificado y está descrito en la tabla 2. Las diferencias con el protocolo original radican en lo siguiente: En la fase de inducción, la asparaginasa es administrada a dosis de 10 000U/m² IM en vez de 5000U/m² EV. En la consolidación de las LLA de células B la infusión de metotrexate de 2g es en 4h en vez de infusión en 24 horas. En el bloque 2 de alto riesgo se sustituye la vindesina por la vincristina. En la fase de Intensificación, la dexametasona es empleada a dosis de 6mg/m² en vez de 10mg/m² y la mercaptopurina es sustituida por la tioguanina, finalmente en la fase de mantenimiento, los pacientes reciben vincristina y dexametasona en pulsos, a diferencia del esquema original no lo reciben.

En la Institución, se ha llevado a cabo el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico emparentado desde el 2012. En casos de incompatibilidad, durante el período 2014-2015, los pacientes fueron referidos al Hospital Jackson Memorial en Estados Unidos gracias a un convenio establecido para este propósito.

Análisis estadístico

Se usó el paquete estadístico Stata versión 14. Los datos numéricos se presentan como media y desviación estándar o mediana y rango, según corresponda. Los datos cualitativos fueron expresados como número de casos y frecuencias relativas. La sobrevida global (SG) y libre de eventos (SLE) se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. La SG fue definida como el intervalo de tiempo desde el inicio de tratamiento hasta el evento muerte de cualquier causa o el último seguimiento. La SLE fue definida como el intervalo desde el inicio de tratamiento hasta el primer evento, refractariedad, recaída, muerte o último seguimiento.

Consideraciones éticas

Este estudio se llevó cabo de acuerdo a los reglamentos locales de investigación, La recopilación, el registro y el informe de los datos fueron precisos y se garantizó la privacidad, la salud y el bienestar de los sujetos de investigación durante y después del estudio. El diseño y la ejecución del estudio no presentó riesgos de daños al manejar toda la información de salud del paciente de manera segura. Y por último los pacientes cuyos registros se revisaron retrospectivamente permitirán mejoras que podrían beneficiar a futuros pacientes.

Tabla 1
Estratificación de los grupos de riesgo

| Criterio | Riesgo Bajo | Riesgo Intermedio | Riesgo Alto | Riesgo Muy Alto |
|------------------------------------|---|---|---|---|
| Edad | 1 - 5 a | 6 - 9 a | ≥ 10 a | Cualquier edad |
| Recuento de leucocitos | < 20'000/mm ³ | 20'000-49'999/mm ³ | ≥ 50'000/mm ³ | >200 000(células B) ó 300 000(T) |
| Estado SNC | No compromiso | No compromiso | Compromiso ó | |
| Compromiso testicular | No compromiso | No compromiso | Compromiso | |
| Características genéticas | Presencia o no de Marcadores genéticos favorables y ausencia de los desfavorables | Presencia o no de Marcadores genéticos favorables y ausencia de los desfavorables | Presencia o no de Marcadores genéticos favorables y ausencia de los desfavorables | MLL (+), BCR/ABL (+) Hipodiploidias |
| Respuesta MO en D7 | M1 ó M2 | M1, M2 | M3 | |
| Respuesta MO en D14 | M1 | M1 | M2 | |
| Respuesta MO al final inducción | | | | M3 |
| EMR al final de inducción | < 0.1% | < 0.1% | ≥ 0.1% | |
| EMR al final de inducción ampliada | | | | ≥ 1% ó M2 ó EMR ≥ 0.01% post IB aumentada |

Abreviaturas: MO, médula ósea; M1, < 5% de blastos en M.O., M2, 5-24% de blastos en M.O., M3 ≥ 25% blastos en M.O.; marcadores genéticos favorables: translocación (12;21) (ETV6/RUNX1); MLL: reordenamiento del gen MLL; BCR/ABL: translocación (9;22); hipodiploidias, menos de 44 cromosomas.

Tabla 2

Esquema BFM 2002 modificado empleado en INEN

| Fase de tratamiento | Fase/Droga | Vía de administración | Dosis (mg/m ²) | Día de administración |
|--|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Inducción | Fase IA | | | |
| | Prednisona/Dexa | EV/VO | 60 / 6 | 1-28 |
| | Vincristina | EV | 1.5 (máx 2 mg) | 1, 8, 15, 22 |
| | Daunomicina | EV | 30 | 1, 8, 15, 22 |
| | L-asparaginasa | EV | 10'000 UI/m ² | 3, 6, 10, 13, 17, 20 |
| | Metotrexate/Citarabina | IT | según edad | 7,14, 29 |
| | Fase IB | | | |
| | Ciclofosfamida | EV | 1000 | 1, 22 |
| | Citarabina | EV | 75 | 1-4, 8 -11, 22 -25, 29 -32 |
| | 6-Mercaptopurina | VO | 60 | 1-14 |
| | Metotrexate/Citarabina | IT | según edad | 7, 21, 28, 43 |
| | Fase IB aumentada * | | | |
| | Ciclofosfamida | EV | 1000 | 1, 29 |
| | Citarabina | EV | 75 | 1-4, 8 -11, 29 -32, 36 -39 |
| | 6-Mercaptopurina | VO | 60 | 1-14, 29 -42 |
| | Vincristina | EV | 1.5 (máx 2 mg) | 15, 22, 43, 50 |
| | L-asparaginasa | EV/IM | 10'000 UI/m ² | 17, 20, 24, 27, 45, 48, 52, 55 |
| | Metotrexate/Citarabina | IT | según edad | 14, 28, 42, 57 |
| | Consolidación (Fase M) | Riesgo bajo/interm/alto | | |
| Metotrexate | | EV | 2000 (inf x 4h) | 1,15,29,43 |
| Vincristina (*) | | EV | 1.5 (máx 2 mg) | 1,15,29,43 |
| Leucovorina | | VO | 15 | 2, 16, 30, 43 (3 dosis c/6h) |
| 6-Mercaptopurina | | VO | 25 | 1-56 |
| Metotrexate/Citarabina | | IT | según edad | 28, 57 |
| Riesgo muy alto | | | | |
| Bloque HR1 | | | | |
| Dexametasona | | EV/VO | 20 | 1-5 |
| Vincristina | | EV | 1.5 (máx 2 mg) | 1,6 |
| Metotrexate | | EV | 5000 (inf x 24h) | — 1 |
| Leucovorina | | VO | 15 | 2 (3 dosis c/6h) |
| Ciclofosfamida | | EV | 200 (c/12h) | 2 - 4 |
| Citarabina | | EV | 2000 (c/12h) | 5 |
| L-asparaginasa | | EV | 10,000 UI/m ² | 6, 11 |
| Bloque HR2 | | | | |
| Dexametasona | | EV/VO | 20 | 1-5 |
| Metotrexate | | EV | 5000 (inf x 24h) | 1 |
| Leucovorina | | VO | 15 | 2 (3 dosis c/6h) |
| Ifosfamida | EV | 800 (c/12h) | 2 - 4 | |
| Daunomicina | EV | 30 | 5 | |
| L-asparaginasa | EV | 10,000 UI/m ² | 6, 11 | |
| Bloque HR3 | | | | |
| Dexametasona | EV/VO | 20 | 1-5 | |
| Citarabina | EV | 2000 (c/12h) | 1, 2 | |
| Etopósido | EV | 100 (c/12h) | 3 - 5 | |
| Intensificación (o Fase II o reinducción) | Riesgo bajo/intermedio | | | |
| | Dexametasona | VO | 6 | 1-21 |
| | Vincristina | EV | 1.5 (máx 2 mg) | 1, 8, 15 |
| | Doxorrubicina | EV | 25 | 1, 8, 15 |
| | L-asparaginasa | EV/IM | 10'000 UI/m ² | 3, 6, 10, 13 |
| | Ciclofosfamida | EV | 1000 | 29 |
| | Citarabina | EV | 75 | 29-32, 36 -39 |
| | Tioguanina | VO | 60 | 29-42 |
| | Metotrexate/Citarabina | IT | según edad | 28 |

| Riesgo alto | | | | |
|----------------------|-------------------------|-------|--------------------------|--------------------|
| | Dexametasona | VO | 6 | 1-21 |
| | Vincristina | EV | 1.5 (máx 2 mg) | 1, 8, 15, 22 |
| | Doxorrubicina | EV | 25 | 1, 8, 15, 22 |
| | L-asparaginasa | EV/IM | 10'000 UI/m ² | 3, 6, 10, 13 |
| | Ciclofosfamida | EV | 1000 | 29 |
| | Citarabina | EV | 75 | 29-32, 36 -39 |
| | Tioguanina | VO | 60 | 29-42 |
| | Vincristina | EV | 1.5 (máx 2 mg) | 50, 57 |
| | L-asparaginasa | EV/IM | 10'000 UI/m ² | 52, 55, 59, 62 |
| | Metotrexate/Citarabina | IT | según edad | 14, 35, 42 |
| | Prednisona/Dexametasona | VO | 40/6 | 1-5 cada mes |
| | Vincristina | EV | 1.5 (máx 2 mg) | 1 cada mes |
| Mantenimiento | 6-Mercaptopurina | VO | 50 | diario |
| | Metotrexate | VO | 15 | una vez por semana |
| | Metotrexate/Citarabina | IT | según edad | 1 cada mes |

Abreviaturas: (*), para Riesgo Alto; EV, endovenoso, VO, vía oral, IT, intratecal; Dosis de intratecal según edad: (1 año) Metotrexate 8 mg, Citarabina 16 mg; (2 años) Metotrexate 10 mg, Citarabina 20 mg; (3 años o más) Metotrexate 12 mg, Citarabina 30 mg.

Resultados

Características demográficas, clínicas y genéticas

Durante el período de 2014 al 2017, se registraron 774 pacientes con LLA, lo que representa el 81.5% del total de leucemias en menores de 15 años durante ese lapso de tiempo. Se excluyeron 122 casos, entre estos, 38 pacientes en quienes no fue posible acceder a la historia clínica, 20 niños con diagnóstico de leucemia aguda de fenotipo mixto, 14 lactantes con leucemia, 17 niños con síndrome Down y leucemia, 12 niños que fueron tratados en otra Institución previamente o ingresaron recaídos y 21 casos no correspondieron al diagnóstico de LLA. Finalmente, se estudiaron 652 pacientes con un tiempo de seguimiento en promedio de 60 meses (rango de 21 días y 121 meses).

Se observó que después de Lima, la mayoría de niños con LLA proceden del Norte del país como se detalla en el gráfico 1. La edad promedio de presentación en la cohorte fue de 6 años, la proporción varón: mujer fue de 1.3. El 91.98% (n=599) de los niños presentaron LLA de células B, mientras que el 8.1% (n=53) correspondió a LLA de células T. El compromiso del SNC fue observado en 9 pacientes y no se observó infiltración testicular. El conteo de leucocitos al debut estuvo entre $0.3 \times 10^9/L$ y $910 \times 10^9/L$, el promedio fue de $47.7 \times 10^9/L$ y el 18.23% (n=119) de la cohorte tuvo más de 50 mil leucocitos. En cuanto a las características genéticas, en las muestras evaluables (n= 502) no se detectó ninguna proteína de fusión en 365 pacientes (72.7%), y la proteína de fusión más frecuente fue el TEL-AML-1 (43%), en segundo lugar fue el E2A-PBX-1(34.3%) seguido de Philadelphia (16.8%); sobre el cariotipo, la hiperdiploidia estuvo presente en 47 pacientes y la hipodiploidia (45 cromosomas) fue observado en 3 pacientes. En la tabla 3 se detallan las características clínicas y genéticas de acuerdo a los grupos de riesgo.

Respuesta a la Inducción

De los 652 pacientes estudiados, en 46 niños no fue evaluable la médula ósea al final de inducción debido a que 32 pacientes fallecieron y 14 abandonaron tratamiento sin evaluación de la misma. Por tanto, en los 606 pacientes evaluables, la remisión morfológica fue lograda en el 90.8% (n=550), el 6.9% (n=42) lo alcanzaron después, el 1.8% fueron refractarios (n=11) y 3(0.5%) abandonaron tratamiento inmediatamente después de no lograr remisión morfológica.

Mortalidad

Durante la fase de quimioterapia de inducción, se observó una mortalidad de 4.9% de la cohorte total (n=32). La mayoría de estos fallecimientos (n=26) ocurrieron después de la segunda semana de inducción, siendo las complicaciones infecciosas la causa predominante.

Durante el resto del período de tratamiento, se registraron un total de 145 muertes, de estas muertes, 33 ocurrieron en pacientes que habían alcanzado remisión completa. En 15 de estos casos, la causa de muerte fue debido a complicaciones infecciosas, mientras que los demás pacientes abandonaron el tratamiento.

Después de concluir los 3 años de tratamiento, se registraron 69 muertes adicionales, de estas 10 ocurrieron en pacientes con remisión completa, incluyendo 1 paciente en su día 21 post-trasplante alogénico, en 7 se desconoce la causa pues se encontraban perdidos de vista y los 2 restantes la causa final de muerte fue infecciosa, absceso cerebral y varicela. Los 59 pacientes restantes habían recaído y fallecieron en progresión de enfermedad.

En total, la tasa de la mortalidad de la cohorte fue de 37.7% (n=246).

| Región | Nº de casos | Región | Nº de casos |
|-------------|-------------|---------------|-------------|
| LIMA | 222 | UCAYALI | 15 |
| PIURA | 60 | ICA | 14 |
| LA LIBERTAD | 44 | TUMBES | 13 |
| LAMBAYEQUE | 44 | AMAZONAS | 12 |
| CAJAMARCA | 43 | HUANCAVELICA | 11 |
| ANCASH | 38 | APURIMAC | 9 |
| CALLAO | 32 | PASCO | 9 |
| LORETO | 27 | CUSCO | 8 |
| JUNIN | 26 | AREQUIPA | 6 |
| AYACUCHO | 28 | TACNA | 9 |
| HUÁNUCO | 20 | PUNO | 4 |
| SAN MARTIN | 19 | MADRE DE DIOS | 1 |

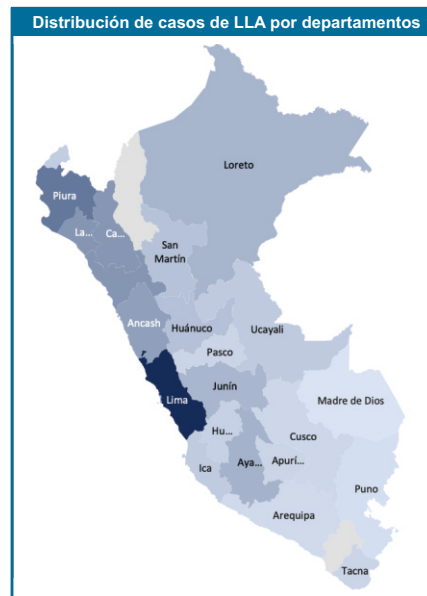
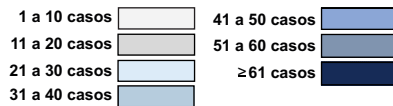


Gráfico 1. Frecuencia de casos de LLA en las regiones del Perú.

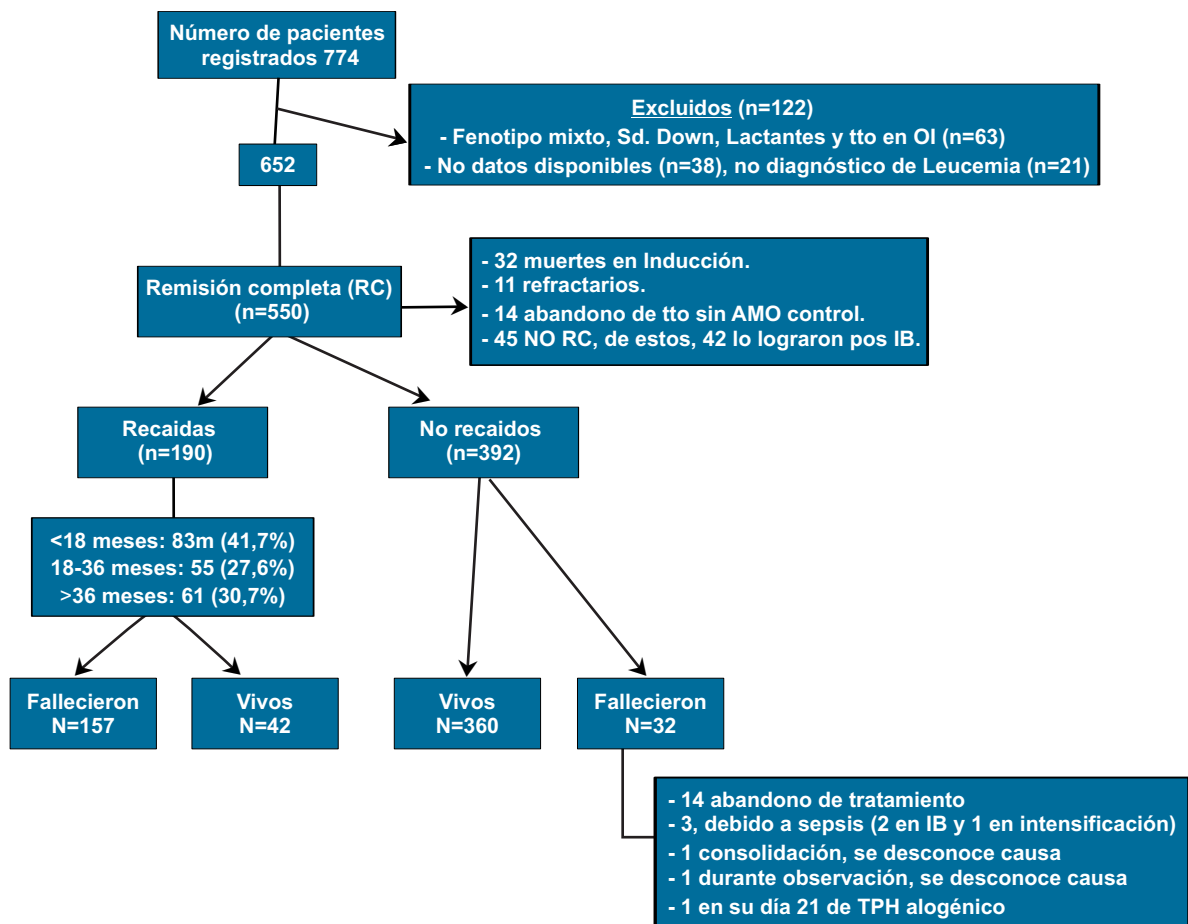


Gráfico 2. Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 3
Características clínicas por grupo de riesgo

| Variable | Grupo Bajo riesgo Nº (%) | Grupo riesgo Intermedio Nº (%) | Grupo Alto riesgo Nº (%) | Grupo Muy alto riesgo Nº (%) | Total |
|------------------------------|--------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------------|------------|
| Total | 113 (20.6) | 120 (18.6) | 308 (47.8) | 103 (13.0) | 644 (*) |
| Sexo | | | | | |
| Masculino | 69 (61.1) | 66 (55) | 172 (55.8) | 58 (56.3) | 365 (56.7) |
| Femenino | 44 (38.9) | 54 (45) | 136 (44.2) | 45 (43.7) | 279 (43.3) |
| Edad (años) | | | | | |
| 1 - 4.99 | 92 (81.4) | 40 (33.3) | 121 (39.3) | 28 (27.1) | 281 (43.6) |
| 5 - 9.99 | 21 (18.6) | 80 (66.7) | 79 (25.6) | 38 (36.9) | 218 (33.9) |
| 10 a más | 0 | 0 | 108 (35.1) | 37 (36.0) | 145 (22.5) |
| Hemograma al debut | | | | | |
| Leucocitos | | | | | |
| < 20 x 10 ⁹ /L | 112 (99.1) | 88 (73.3) | 198 (62.3) | 42 (40.8) | 440 (68.3) |
| 20 - 50 x 10 ⁹ /L | 1 (0.9) | 32 (26.7) | 42 (13.6) | 10 (9.7) | 85 (13.2) |
| 50 - 99 x 10 ⁹ /L | 0 | 0 | 42 (13.6) | 9 (8.7) | 51 (7.9) |
| > 100 x 10 ⁹ /L | 0 | 0 | 26 (10.5) | 42 (40.8) | 68 (10.6) |
| Inmunofenotipo LLA | | | | | |
| LLA - B | 113 (100) | 117 (97.5) | 280 (90.9) | 81 (78.6) | 592 (91.8) |
| LLA - T | 0 | 3 (2.5) | 28 (9.1) | 22 (21.4) | 53 (8.2) |
| Genética | | | | | |
| Panel molec. | 95 (**) | 93 (**) | 224(**) | 84(**) | 496 (***) |
| Cariotipo normal | 53 | 56 | 129 | 55 | 293 |
| Hipodiploidias | 0 | 1 | 1 | 3 | 5 |
| Hiperdiploidias | 6 | 12 | 25 | 3 | 46 |
| EVT6/RUNX1 | 22 | 17 | 17 | 2 | 58 |
| E2A/PBX1 | 2 | 11 | 33 | 0 | 46 |
| BCR/ABL (+) | 0 | 0 | 1 | 22 | 23 |
| MLL -AF4 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |

(*) 8 pacientes no se pudo establecer el riesgo

(**) pacientes que cuentan con resultado de panel molecular

Recaída

El 30.5% (n=199) de la cohorte experimentó recaída, siendo el 41.7% de estos (n=83) muy tempranas, el 27.6% (n=55) tempranas y 30.7% (n=61) tardías. La recaída medular representó el 68.8% (n=137) de los casos seguida por la recaída extramedular con el 17.1% (n=34) y la recaída mixta con el 14.1% (n=28). El 22.4% de los pacientes (n=45) lograron 2da remisión con el esquema de quimioterapia de reinducción y 3 pacientes posteriormente se sometieron a TPH alogénico emparentado. Cabe mencionar que 4 pacientes quienes se habían mantenido en remisión completa recayeron luego del TPH alogénico emparentado sin lograr remisión. En la tabla 4 se describen las características clínicas y citogenéticas de acuerdo a los grupos de riesgo en los pacientes recaídos y refractarios.

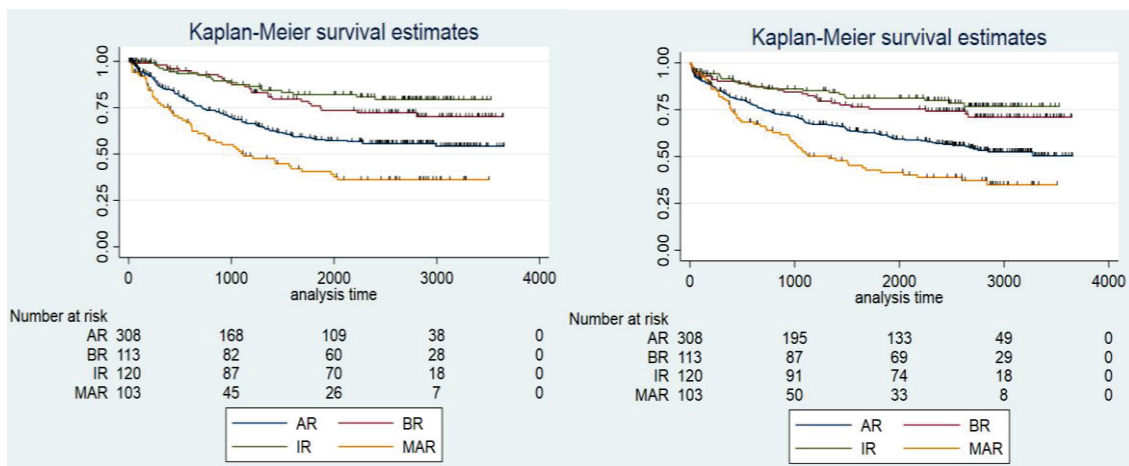
Análisis de supervivencia

La mediana de seguimiento fue de 60 meses (con un rango de 21 días a 121 meses). Se registró una tasa de abandono del 25.6% (n= 167). De estos 136 no regresaron y se obtuvo el estado vital actual de RENIEC en 75 pacientes. El 56.9% de los pacientes que abandonaron tratamiento (n=95) había logrado remisión completa y la mayoría lo hizo durante la fase de mantenimiento. El 34.1% (n=57) no retornaron después del diagnóstico de recaída o retornaron en progresión de enfermedad. El 60% de la cohorte se mantuvo en remisión completa continua (n=392) y en este grupo 5 pacientes fueron sometidos a TPH alogénico no emparentado, entre ellos se registró una muerte en el día 21 de TPH.

Tabla 4
Características clínicas y citogenéticas de los pacientes recaídos y refractarios de acuerdo a los grupos de riesgo

| Criterio | Riesgo Bajo | Riesgo Intermedio | Riesgo Alto | Riesgo Muy Alto | Total |
|-----------------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------|-------|
| Pacientes | 26 | 20 | 110 | 54 | 210 |
| Inmunofenotipo | | | | | |
| -B | 26 | 20 | 101 | 47 | 194 |
| -T | 0 | 0 | 9 | 7 | 16 |
| Citogenética | | | | | |
| -Hipodiploidia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -Hiperdiploidia | 1 | 1 | 13 | 1 | 16 |
| -TEL/AML1 | 8 | 4 | 7 | 1 | 20 |
| -E2A/PBX1 | | 1 | 12 | 0 | 13 |
| -MLL4 | | | | 1 | 1 |
| -Philadelphia + | | | 1 | 12 | 13 |
| -SIL/TAL | | | 1 | | 1 |
| Tiempo recaída | | | | | |
| -Muy temprana | 5 | 7 | 53 | 29 | 94 |
| -Temprana | 7 | 6 | 28 | 14 | 55 |
| -Tardía | 14 | 7 | 29 | 11 | 61 |
| Sitio | | | | | |
| -MO | 15 | 16 | 75 | 42 | 148 |
| -Extramedular | 4 | 4 | 19 | 7 | 34 |
| -MO+ExtraMO | 7 | 0 | 16 | 5 | 28 |
| Abandono | | | | | |
| | 10 | 11 | 40 | 16 | 77 |
| TPH | | | | | |
| | | 1 | 3 | 3 | 7 |
| Vivo en RC | | | | | |
| | 7 | 4 | 17 | 6 | 34 |

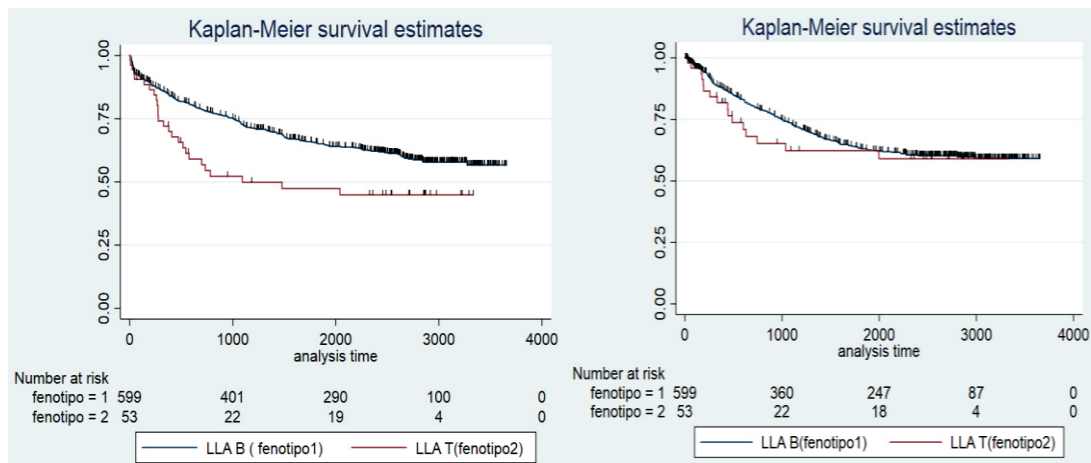
Abreviaturas: MO, médula ósea; ExtraMO, extramedular.



AR : Alto riesgo. BR; Bajo riesgo. IR riesgo intermedio. MAR Muy alto riesgo Pr>chi2 = 0.0000 Pr>chi2 = 0.0000

Gráfico 3. Sobrevida global y libre de eventos de acuerdo a los grupos de riesgo.

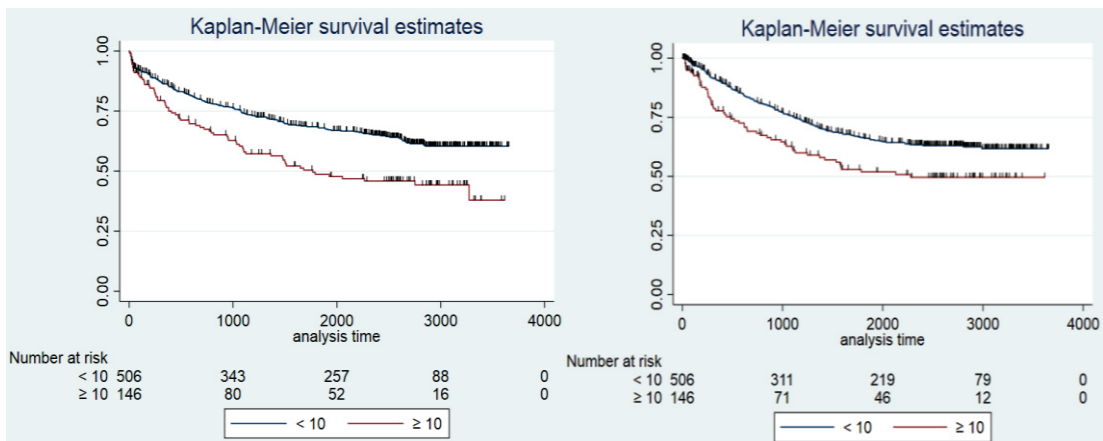
La sobrevida a 5 años de la cohorte fue de 63.7% IC 95% (59.7%-67.5%) y de acuerdo a los grupos de riesgos en el de bajo riesgo fue de 75.4% IC 95% (65.9%-82.5%), riesgo intermedio 81.1% IC 95% (72.5%-87.3%), alto riesgo 61.5% IC 95% (55.5%-66.9%) y muy alto riesgo de 41.5% IC 95% (31.2%-51.5%). Y la sobrevida libre de eventos a 5 años de la cohorte fue de 62.9% IC 95% (58.7%-66.9%) y de acuerdo a los grupos de riesgos en el de bajo riesgo fue de 74.7% IC 95% (64.4%-82.5%), riesgo intermedio 82.1% IC 95% (73.1%-88.4%), alto riesgo 57.8% IC 95% (51.3%-63.8%) y muy alto riesgo de 39.2% IC 95% (28.6%-49.6%).



Pr>chi2 = 0.0107 Pr>chi2 = 0.5171

Gráfico 4. Sobrevida global y libre de eventos de acuerdo al inmufenotipo.

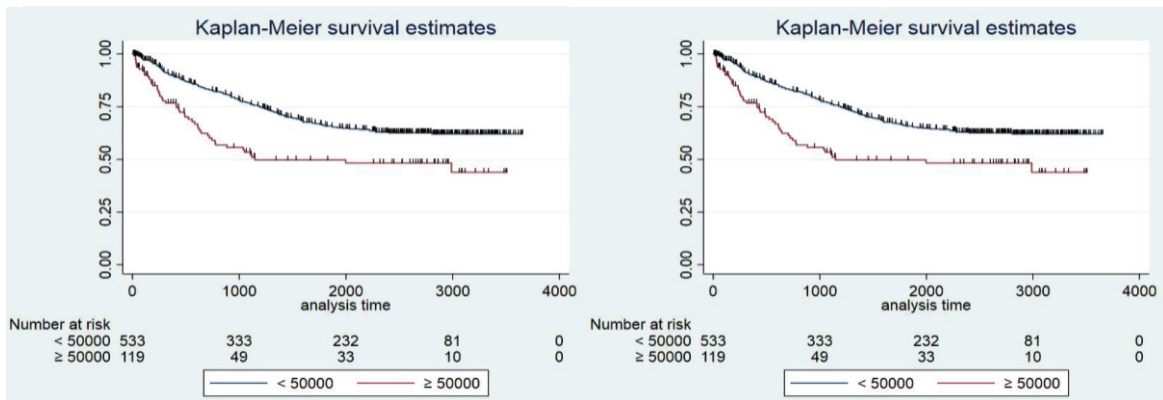
La SG 5 años en los pacientes con LLA B fue de 65.1% IC 95% (60.8%-68.9%) y en los pacientes con LLAT fue de 44.9% IC 95% (30.1%-58.5%). Y la SLE a 5 años fue de 63.1% IC 95% (58.6%-67.3%) y en los pacientes con LLAT fue de 59% IC 95% (41.6%-72.8%).



< 10: Menor de 10 años. ≥Mayor de 10 años Pr>chi2 = 0.0001 Pr>chi2 = 0.0017

Gráfico 5. Sobrevida global y libre de eventos de acuerdo a la edad.

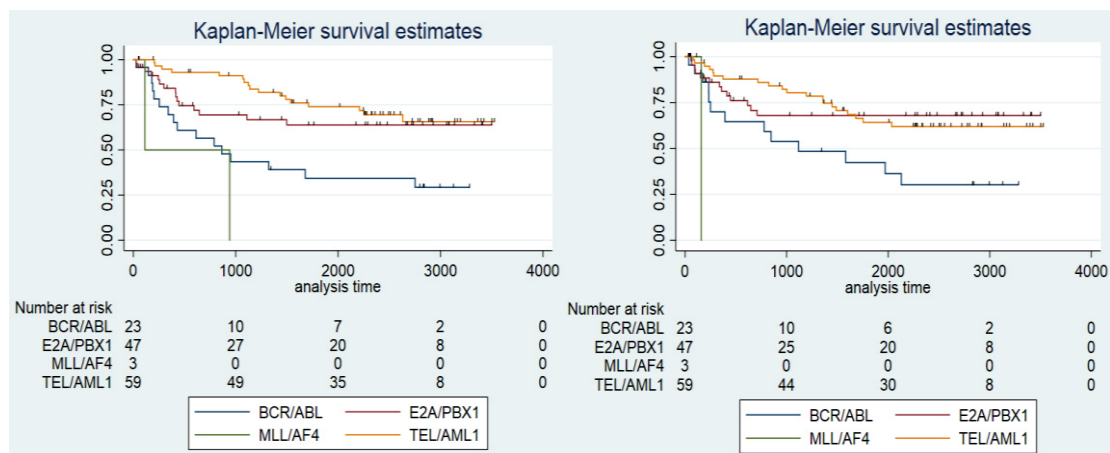
La SG 5 años en los pacientes menores de 10 años fue de 67.9% IC 95% (63.5%-72.0%) y en los pacientes de 10 a más años fue de 47.8% IC 95% (38.9%-56.1%). Y la SLE a 5 años fue de 66.1% IC 95% (61.2%-70.5%) y 51.9% IC 95% (42.2%-60.7%) respectivamente.



< 50000: Valor de leucocitos al debut inferior a 50 000. Pr>chi2 = 0.0000 Pr>chi2 = 0.0000

Gráfico 6. Sobrevida global y libre de eventos de acuerdo a los leucocitos.

La SG 5 años en los pacientes con valor de leucocitos menor a 50 000 fue de 67.8% IC 95% (63.5%-71.8%) y en los pacientes con valor de leucocitos igual o mayor de 50 000 fue de 44.9% IC 95% (35.3%-54.2%). Y la SLE a 5 años fue de 65.6% IC 95% (60.9%-69.9%) y 48.3% IC 95% (37.7%-58.1%) respectivamente.



Pr>chi2 = 0.0001 Pr>chi2 = 0.0058

Gráfico 7. Sobrevida global y libre de eventos de acuerdo a los 4 subtipos de genes de fusión.

La SG 5 años en los pacientes con presencia del gen de fusión TEL-AML1 fue de 73.9% IC 95% (59.9%-83.7%). Philadelphia fue de 34.2% IC 95% (16.1%-53.4%) y E2-PBX-1 fue de 63.8% IC 95% (47.1%-76.5%). Y la SLE a 5 años fueron de 64.2% IC 95% (49.6%-75.6%), 36.3% IC 95% (15.7%-57.5%) y 67.9% IC 95% (51.1%-80.1%) respectivamente

Discusión

En este estudio, determinamos las características clínicas, tasas de sobrevida global, libre de enfermedad y mortalidad de los pacientes con LLA en la población menor de 14 años de edad durante el período 2014-2017.

Las características clínicas de nuestra cohorte de estudio al momento del diagnóstico fueron similares de las informadas en el estudio RETRO-LLA in South American centers 13 con respecto a la incidencia de LLA de linaje T (8.2% vs. 7.5%, respectivamente), hiperleucocitosis

(recuento de leucocitos > 100'000/mm³, 10.6% vs. 8.5%, respectivamente), infiltración del SNC (1.4% vs. 0.9%, respectivamente) y distribución por edad (mayores o igual a 10 años de edad, 22% vs. 27%, respectivamente); asimismo, los estudios genéticos (detección del gen de fusión BCR/ABL, 3.5% vs. 3.2%, respectivamente; translocación 12;21 (ETV6-RUNX1), 8.8% vs. 10.2%, respectivamente y la presencia de más de 50 cromosomas, 7.1% vs. 7.1%, respectivamente).

La estratificación de riesgo de nuestro estudio difiere sustancialmente con los reportados en el estudio cooperativo

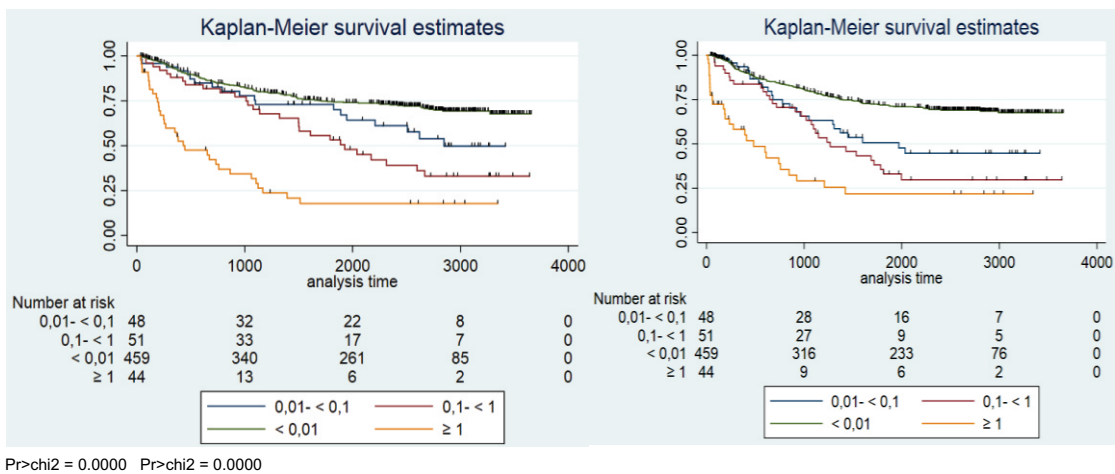


Gráfico 8. Sobrevida global y libre de eventos de acuerdo al valor de EMR pos inducción.

La SG 5 años en los pacientes con EMR menor a 0.01 fue de 74.3% IC 95% (69.8%-78.2%). EMR de 0.01 y menor a 0.1 fue de 70% IC 95% (53.8%-81.5%). EMR de 0.1 y menor a 1 fue de 53.3% IC 95% (37.5%-66.7%) y en el grupo con EMR mayor a 1 fue de 17.8% IC 95% (7.6%-31.4%). Y la SLE a 5 años fueron de 71.9% IC 95% (67.2%-76.1%), 47.7% IC 95% (31.8%-61.9%), 33.1% IC 95% (19.4%-47.4%) y 21.9% IC 95% (9.4%-37.5%) respectivamente.

internacional ALL-IC-BFM 200918, en donde reportan un 23.5% de sus pacientes con enfermedad de alto riesgo versus un 47.8% de alto riesgo y 13% de pacientes con LLA de muy alto riesgo; lo que sugiere que el diagnóstico de LLA es tardío en los países de bajos ingresos/medianos ingresos, aunque este hallazgo puede estar relacionado por diferentes características poblacionales de la LLA en el Perú.

La mortalidad asociada al tratamiento se observa en mayor proporción en las primeras fases del tratamiento, la fase de inducción, y tiene un impacto importante en la sobrevida global⁽¹⁰⁾. La tasa de mortalidad durante inducción de la cohorte estudiada de 4,9% es superior a lo registrado a países industrializados (menor al 1%)⁽¹¹⁾ pero cercana a lo reportado en Centroamérica por Gupta S, et al., quienes evaluaron la incidencia, el tiempo de ocurrencia y los factores predictores de muerte relacionada al tratamiento, observando que en menores de 20 años con LLA tratados entre el 2000 y 2008, el 59% de las muertes aconteció durante la fase de inducción con una tasa del 5,2% y entre los factores predictores de muerte en inducción con significancia estadística figuraban el grupo de riesgo, los de Alto riesgo, plaquetopenia menor a 10 000 /mm³ y la distancia larga entre el centro de atención y el domicilio⁽¹²⁾. En la cohorte estudiada se observó también que el grupo de alto riesgo representaba la mayor proporción de las muertes en inducción (65.6%), siendo la causa principal de muerte complicaciones infecciosas, lo cual podría conducir a reducir la intensidad de antraciclinas durante inducción en los niños de bajo riesgo. Luego la mortalidad total de la cohorte fue de 37.7% (n=246) durante el período de estudio de 5 años, superior a lo

registrado en el estudio multicentrico de Duffy C, et al.⁽¹³⁾, 19.5% (n=164) un estudio retrospectivo de centros en Sudamérica, del cual formamos parte. Y este hallazgo es debido a que la mayor parte de muertes después de inducción ocurrieron en pacientes que habían abandonado tratamiento, cuyo estado vital se logró actualizar y en los pacientes que recayeron por segunda vez.

La tasa de recaídas de la cohorte de 30.5% es superior a lo reportado en estudios en países de alto índice de desarrollo y cercano a lo observado en Latinoamérica, recientemente en un estudio multicéntrico en menores de 18 años con LLA en México, Moreira DC, et al., observaron en una cohorte retrospectiva de 2106 pacientes, 225 casos de recaídas (54.1%), siendo más frecuente la recaída medular aislada similar a nuestro estudio⁽¹⁴⁾. En otro estudio en India, en menores de 15 años con LLA, Korrappolu RSA, et al.⁽¹⁵⁾ evaluaron una cohorte retrospectiva de 764 niños tratados durante el período del 2010 al 2019, observando 163 casos de recaídas (21.3%), siendo el sitio más frecuente, medular aislada (44%) y en cuanto al tiempo de recaída, la mayoría fue temprana (40%) similar a lo observado en el estudio.

El abandono de tratamiento es una de las más altas de la región (25.6%) comparada a estudios recientes en países como México 6%, Guatemala 2.5% y Colombia 9%^(6,14,16). Y a pesar de tener una tasa de remisión morfológica del 90.8% y tener una proporción de 75.7% de pacientes que lograron una enfermedad mínima residual inferior a 0.01%, la tasa de sobrevida global y libre de eventos de 63.7% y 62.9% es

inferior a lo registrado para la región, y esto se puede explicar por la falta de adherencia al tratamiento y la alta tasa de muerte en inducción⁽¹⁷⁾. Una limitación del estudio, al ser retrospectivo, fue la disponibilidad de datos, especialmente en relación con los estados vitales actuales de nuestros pacientes en remisión completa que abandonaron el tratamiento durante la fase de mantenimiento y después de su alta hospitalaria tras completar la quimioterapia de inducción. El abandono del tratamiento tuvo un impacto significativo en las supervivencias estimadas en nuestra cohorte de estudio. Por lo tanto, son necesarios futuros trabajos que evalúen las causas falta de adherencia al tratamiento y promuevan intervenciones con un equipo multidisciplinario para mejorar esta situación.

Conclusión

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más común en niños, y frecuentemente su diagnóstico inicial se omite en el primer nivel de atención. En este estudio, se resalta la relevancia de no subestimar la frecuencia de esta enfermedad y observar que las causas de mortalidad infantil han evolucionado, siendo ahora predominantemente atribuidas a complicaciones asociadas al cáncer. Por consiguiente, es fundamental difundir información que enfatice la importancia de la LLA en la población pediátrica promoviendo una sospecha temprana en el primer nivel de atención y facilitando la derivación oportuna a centros especializados, mejorando así un tratamiento oportuno de estos niños.

Referencias bibliográficas

- Hafez HA, Solieman RM, Bilal D, Hashem M, Shalaby LM. Early Deaths in Pediatric Acute Leukemia: A Major Challenge in Developing Countries. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(4):261-266. doi:10.1097/MPH.0000000000001408
- Cancer Today. Accessed May 22, 2024. <https://gco.iarc.who.int/today/>
- Yi M, Zhou L, Li A, Luo S, Wu K. Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. *Aging*. 2020;12(22):2286-9-22891. doi:10.18632/aging.103982
- Ahmad I, Ghafoor T, Ullah A, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Prognostic Factors: 10 Years' Experience From a Low- and Middle-Income Country. *JCO Glob Oncol*. Published online June 8, 2023. doi:10.1200/GO.22.00288
- Abboud MR, Ghanem K, Muwakkat S. Acute lymphoblastic leukemia in low and middle-income countries: disease characteristics and treatment results. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(6):650-655. doi:10.1097/CCO.0000000000001125
- Antillón FG, Blanco JG, Valverde PD, et al. The treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in Guatemala: Biologic features, treatment hurdles, and results. *Cancer*. 2017;123(3):436-448. doi:10.1002/cncr.30257
- Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:108-116. doi:10.1016/j.jppe.2018.07.013
- Quiroz E, Aldoss I, Pullarkat V, Rego E, Marcucci G, Douer D. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population - biological and clinical implications. *Blood Rev*. 2019;33:98-105. doi:10.1016/j.blre.2018.08.002
- Lee SHR, Antillon-Klussmann F, Pei D, et al. Association of Genetic Ancestry With the Molecular Subtypes and Prognosis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2022;8(3):354-363. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6826
- Liu K, Shao J, Cai J, et al. Causes of death and treatment-related mortality in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia treatment with Chinese Children's Cancer Group study ALL-2015. *Ann Hematol*. 2023;102(12):3431-3444. doi:10.1007/s00277-023-05389-x
- Maloney KW, Devidas M, Wang C, et al. Outcome in Children With Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):602-612. doi:10.1200/JCO.19.01086
- Gupta S, Antillon FA, Bonilla M, et al. Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Cancer*. 2011;117(20):4788-4795. doi:10.1002/cncr.26107
- Duffy C, Graetz DE, Lopez AMZ, et al. Retrospective analysis of outcomes for pediatric acute lymphoblastic leukemia in South American centers. *Front Oncol*. 2023;13. doi:10.3389/fonc.2023.1254233
- Moreira DC, González-Ramella O, Echavarría Valenzuela M, et al. Evaluation of factors leading to poor outcomes for pediatric acute lymphoblastic leukemia in Mexico: a multi-institutional report of 2,116 patients. *Front Oncol*. 2023;13:1255555. doi:10.3389/fonc.2023.1255555
- Korrapolu RSA, Boddu D, John R, et al. What happens to children with acute lymphoblastic leukemia in low- and middle-income countries after relapse? A single-center experience from India. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023;40(5):475-484. doi:10.1080/08880018.2023.2209158
- Suarez A, Piña M, Nichols-Vinueza DX, et al. A strategy to improve treatment-related mortality and abandonment of therapy for childhood ALL in a developing country reveals the impact of treatment delays. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1395-1402. doi:10.1002/pbc.25510
- Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3
- Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, Riecheri C, Kowalczyk J, Felice MS, Kuzmanovic M, Kovacs G, Kosmidis H, Gonzalez A, Bilic E, Castillo L, Kolenova A, Jazbec J, Popa A, Konstantinov D, Kappelmayer J, Szczepanski T, Dworzak M, Buldini B, Gaipa G, Marinov N, Rossi J, Nagy A, Gaspar I, Stary J, Schrappe M. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 1;41(19):3499-3511. doi: 10.1200/JCO.22.01760. Epub 2023 May 4. PMID: 37141547.

Contribución de autoría: SAL: ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos y su redacción, revisión científica y aprobación de la versión final. EHB: concepción del artículo, la recolección de datos, interpretación de datos y su redacción, revisión científica y aprobación de la versión final. JGL: concepción del artículo, interpretación de datos, su redacción, revisión científica y aprobación de la versión final. **Conflicto de interés:** Los autores no tienen conflicto de interés con la publicación de este trabajo. **Financiamiento:** Autofinanciado. **Citar como:** Alarcón-León S, Hernández-Broncano E, García-León JL. Avances y Desafíos en el tratamiento de leucemia linfática aguda en niños: Perspectivas desde un centro de referencia nacional en Perú. *Diagnóstico (Lima)*. 2024;63(2):82-93.

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v63i2.527> **Correspondencia:** Sandra Alarcón León **Correo electrónico:** salarcon@in.sld.pe