



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

**SITUACIÓN ACTUAL DE LA
LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA
DE CÉLULAS B EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS EN UN CENTRO DE
REFERENCIA DEL SUR.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
DOCENCIA E INVESTIGACION EN
ONCOLOGÍA MÉDICA
LISSETTE CONNIE RUELAS GUTIERREZ

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

Mg. Jose Luis Rojas Vilca

CO ASESOR

Dra. Tatiana Vidaurre

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Mg. Carlos Ayestas Portugal

PRESIDENTE

Dr. Ricardo Carreño Escobedo

VOCAL

Mg. Milward Ubillus Trujillo

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi madre Celina Mary que desde el cielo guía cada uno de mis pasos.

A mi padre Vicente que es mi soporte y me apoya a lograr mis metas.

A mi hijo Bruno quien es el motor de mi vida.

.

AGRADECIMIENTOS.

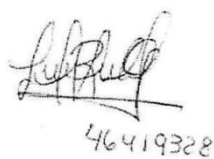
A mi familia y amigos de la maestria por su apoyo

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	26	NOVIEMBRE	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	RUELAS GUTIERREZ LISSETTE CONNIE		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN DOCENCIA E INVESTIGACION EN MEDICINA ONCOLOGICA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2022		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	SITUACIÓN ACTUAL DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE CÉLULAS B EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN CENTRO DE REFERENCIA DEL SUR.		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			

Teléfono de contacto (fijo / móvil)	958317381
E-mail	<u>lissetteconnie66@gmail.com</u>



Handwritten signature of the graduate, with the DNI number 46419328 written below it.

Firma del Egresado

DNI 46419328

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

- I. DESARROLLO DE LOS TRABAJOS..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 1.1. RECAÍDA TESTICULAR AISLADA TEMPRANA EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**¡Error! Marcador no definido.**
 - 1.2. REPORTE DE CASO: RECAÍDA OVÁRICA AISLADA EN PACIENTE PEDIÁTRICA CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA
 - 1.3. PROYECTO DE TESIS: “INCIDENCIA Y FACTORES PRONOSTICOS CLÍNICOS, MOLECULARES Y GENÉTICOS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CÉLULAS B EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA EN INSTITUTO ONCOLOGICO DE REFERENCIA”
- II. CONCLUSIONES **¡Error! Marcador no definido.**
- III. RECOMENDACIONES (opcional) **¡Error! Marcador no definido.**
- IV. ANEXOS

RESUMEN

La Leucemia Linfoblastica Aguda (LLA), constituye la neoplasia más frecuente en la niñez y adolescencia (representa aproximadamente el 80% de todas las leucemias agudas). En países desarrollados alcanza el 90% de curación.

La etiología en la leucemia linfoblastica aguda está asociado con expresión génica aberrante y la presencia de alteraciones cromosómicas, que podrían estar asociadas con el proceso de maduración celular. (1). El tratamiento farmacológico de la leucemia linfoblastica aguda depende del subtipo molecular, riesgo y condición de cada paciente, siendo la quimioterapia y la terapia dirigida, según el subtipo la terapia más efectiva, que ha demostrado altas tasas de efectividad al inicio del proceso fisiopatológico de la enfermedad; sin embargo, la expresión de biomarcadores asociados es crucial para establecer el pronóstico de la enfermedad. En los últimos años, el estudio de la enfermedad residual mínima (ERM), ha demostrado ser un factor pronóstico importante, en particular cuando se valora al finalizar el tratamiento de inducción y entre la semana doce y catorce posterior al inicio de tratamiento.

A pesar de la intención curativa del tratamiento, en nuestro país solo el 40% logra una respuesta completa con un menor porcentaje de curación.

PALABRAS CLAVES

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA, ALTERACIONES GENETICAS, ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL, CANCER INFANTIL

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common neoplasia in childhood and adolescence, accounting for approximately 80% of all acute leukemias. In developed countries, the cure rate reaches 90%. The etiology of acute lymphoblastic leukemia is associated with aberrant gene expression and the presence of chromosomal alterations, which may be linked to the cellular maturation process. Pharmacological treatment for acute lymphoblastic leukemia depends on the molecular subtype, risk factors, and the patient's condition. Chemotherapy and targeted therapy are the most effective treatments based on the subtype, showing high effectiveness rates at the onset of the disease's pathophysiological process. However, the expression of associated biomarkers is crucial in determining disease prognosis.

In recent years, the study of minimal residual disease (MRD) has proven to be an important prognostic factor, especially when evaluated at the end of the induction treatment and between the twelfth and fourteenth weeks after the start of treatment. Despite the curative intent of treatment, in our country, only 40% of patients achieve a complete response, with a lower cure rate.

KEYWORDS

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, GENETIC ALTERATIONS, MINIMAL RESIDUAL DISEASE, CHILDHOOD CANCER.

I. DESARROLLO DE LOS TRABAJOS

1.1. Trabajo 1

RECAÍDA TESTICULAR AISLADA TEMPRANA EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA. REPORTE DE CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

Resumen

Los avances terapeuticos han mejorado la supervivencia y han disminuido la recaída testicular en pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda siendo en la actualidad menor del 1 % al 2.

El pronóstico de estos pacientes es favorable, suelen cursar con una sobrevida libre de enfermedad en el 70% de los casos lo cual varía según la edad, el tiempo de recaída, la velocidad de respuesta a la terapia y anomalías citogenéticas asociadas. La presentación clínica puede ser confundida con otros padecimientos testiculares por lo que es importante hacer diagnósticos diferenciales.

Se reporta el caso de un paciente pediátrico de sexo masculino de 4 años de edad con diagnostico de leucemia linfoblástica aguda que inicia cuadro clínico con aumento de volumen testicular bilateral un mes después de haber finalizado tratamiento oncologico, que al inicio fue confundido con proceso infeccioso (orquitis) motivo por el que fue sometido a biopsia trucut testicular bilateral con resultado compatible con infiltración por neoplasia linfohematologica TDT (+) CD10 (+) CD34 focal CD74 focal, recibiendo tratamiento con quimioterapia y radioterapia, actualmente en remisión.

Presentación de caso:

Paciente varón de 1 año y 1 mes de edad natural y procedente de Arequipa con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B estadio común de riesgo alto desde febrero del 2018.

Quien inicia cuadro clínico dos meses previos al diagnóstico caracterizado por anemia severa, plaquetopenia, astenia y epistaxis motivo por el cual se le realiza aspirado de medula ósea en enero del 2018 con resultado compatible con leucemia linfoblástica aguda, citometría de flujo que informa fenotipo compatible con leucemia linfoblástica aguda B, estadio común y genética molecular negativa para expresión de los siguientes genes E2A/PBX1, MLL/AF4, BCR/ABL p190 y p210, TEL/AML1.

Recibió tratamiento bajo protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 con Quimioterapia de inducción IB con ciclofosfamida 1g/m², citarabina 75mg/m², 6-mercaptopurina 60mg/m²; Quimioterapia de consolidación bloque I con vincristina 1,5mg/m² los días 1 y 6, metotrexato 5.000 mg/m²/d, en infusión ev de 24 h, en el día 1, Ciclofosfamida 200 mg/m²/12 horas, en infusión ev en 1 h, los días: 2 al 4 (total 5 dosis), ARA-C: Citarabina 2.000 mg/m² /12 horas x 2 dosis; bloque II con Dexametasona 20 mg/m²/d, oral/ev en 3 dosis, días: 1-5. Vincristina: 1,5mg/m²/d, los días 1 y 6, MTX: Metotrexato a dosis altas 5.000 mg/m²/d, en infusión ev de 24 h, en el día 1. IFO: Ifosfamida 800 mg/m²/12 horas, en infusión ev, en 1 h, los días: 2 al 4 (total 5 dosis), DNR: Daunorrubicina 30 mg/m², en infusión ev de 24 h, el día 5; bloque III con dexametasona 20 mg/m²/d, oral/ev en 3 dosis, días: 1-5. ARA-

C: Citarabina 2.000 mg/m² /12 horas, infusión ev, los días 1 y 2 (total 4 dosis), ETOPÓSIDO 100 mg/m²/12 horas, en infusión ev, , los días 3, 4 y 5 (total 5 dosis) en julio del 2014; Quimioterapia de intensificación con ciclofosfamida 1g/m², citarabina 75mg/m², tiaguanina 60mg/m² y Quimioterapia de mantenimiento con metrotexate oral 20mg/m² y mercaptopurina oral 50mg/m² desde febrero del 2018 hasta octubre del 2021. Al culminar tratamiento se le realizó citometría de flujo en medula ósea con enfermedad mínima residual negativa y tomografías de tórax, abdomino pélvica, cerebral y ecografía testicular normales, pasando a vigilancia.

Un mes después, en noviembre del 2021 inicia cuadro clínico con aumento de volumen testicular bilateral motivo por el cual se solicita ecografía testicular que informa incremento de volumen testicular bilateral difuso, así como de mediastinos testiculares en relación a proceso inflamatorio (orquitis) vs infiltración de proceso de fondo conocido, adicionalmente se solicita tomografías cerebral, torácica y abdomino pélvica con contraste resultado negativas para recurrencia de neoplasia.

Se realizó citometría de flujo en medula ósea y líquido cefalorraquídeo con resultado negativo para infiltración de la medula ósea por linfoblastos B con fenotipo patológico.

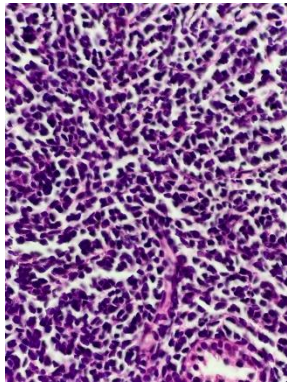
Se decide reiniciar quimioterapia en enero del 2022 bajo protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 (anteriormente descrito) con quimioterapia de inducción esquema IA-IB con control de enfermedad mínima residual en medula ósea y líquido cefalorraquídeo con resultado negativo, continua con esquema de quimioterapia de

consolidación hasta julio del 2022 con control de citometría de flujo en medula ósea y líquido cefalorraquídeo negativo para enfermedad residual.

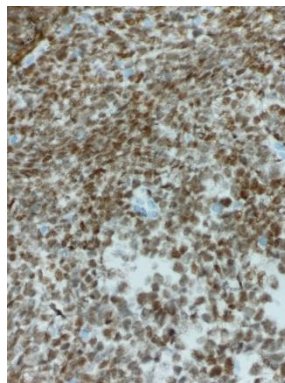
En agosto del 2022 se le realiza ecografía testicular control que informa persistencia de enfermedad con incremento de volumen testicular bilateral difuso, imágenes hiperecogénicas a nivel mediastinal testicular a predominio izquierdo, en relación a infiltración de primario conocido sin mayor variación respecto a estudio previo; por persistencia de enfermedad a nivel testicular se le realiza en agosto del 2022 una biopsia trucut testicular bilateral con los siguientes hallazgos operatorios: testículo derecho de 2x1x1cm, testículo izquierdo de 1x1x1,5cm con resultado de anatomía patológica que informa testículo derecho e izquierdo infiltrados focalmente por células redondas, y resultado de inmunohistoquímica sugestivo de infiltración por neoplasia linfohematológica TDT (+) CD10 (+) CD34 focal CD74 focal.

En setiembre del 2022 es evaluado por el servicio de radioterapia siendo tributario a tratamiento a nivel testicular con 21Gy/07 fracciones con técnica 3D y al finalizar reinicia tratamiento con quimioterapia según protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 hasta junio del 2023 con resultado de enfermedad mínima residual negativa en medula ósea y líquido cefalorraquídeo.

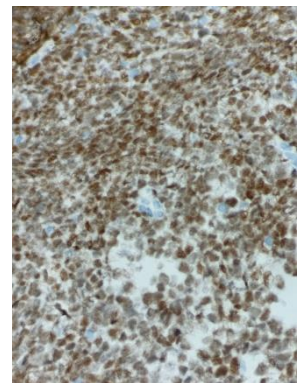
Cuenta con ecográfico testicular de junio del 2023 que informa testículos localizados en tercio distal de canal inguinal de aspecto conservado y control tomográfico de agosto del 2023 negativo para enfermedad a distancia motivo por el cual continua con fase de mantenimiento bajo protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA. Paciente actualmente asintomático sin evidencia de nueva recaída.



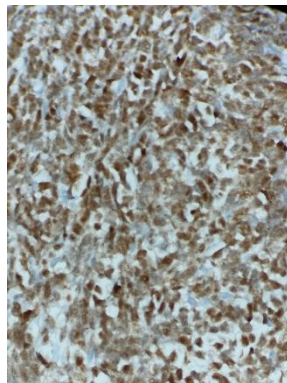
21Q 1995



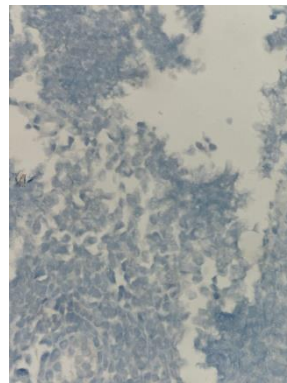
CD79 a



PAX5



TDT



CD3

Discusión:

La leucemia linfoblástica aguda presenta una incidencia anual de 2.5 a 3 casos por cada 10.000 niños menores de 15 años, con pico en la edad escolar y predominio masculino. Los regímenes de quimioterapia contemporáneos han llevado a una mejor supervivencia y una menor incidencia de recaída testicular en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda siendo en la actualidad menor del 1 % al 2%.

La afección extramedular, principalmente testicular y del sistema nervioso central, es un factor importante en el seguimiento y determinación de riesgo pronóstico y sobrevida en el paciente pediátrico con leucemia.

En las recaídas testiculares el infiltrado leucémico en algunos casos no suele ser de gran tamaño, por lo cual el diagnóstico en biopsia es complicado, sin embargo todavía se justifica una biopsia testicular para guiar el tratamiento ;en ésta generalmente se observa un patrón de infiltración intersticial, similar al linfoma, por lo cual se hace necesaria la evaluación de sangre periférica y médula ósea para establecer el diagnóstico diferencial; en el caso de nuestro paciente las biopsias testiculares fueron fundamentales para confirmar la recaída testicular bilateral.

Ante un incremento en el volumen testicular existe un amplio rango de posibilidades diagnósticas, por lo cual es importante tener en cuenta la edad y los antecedentes del paciente. Las causas más comunes de incremento del volumen testicular son: hidrocele, que cursa con transiluminación positiva; hernias inguinales, las cuales se acompañan de dolor que se desencadena con el ejercicio, y gran incomodidad; varicocele, que se caracteriza por la presencia de una vena dilatada observable o detectable por palpación; además de otros tumores de tipo germinal y no germinal. En caso de que exista dolor, rubor y calor, se deben sospechar patologías como orquitis, epididimitis y celulitis escrotal. El cuadro clínico además cursa con alteraciones hematológicas si está asociada a una recaída medular adicional.

Es muy importante recalcar que en nuestro paciente al momento de detectarse la masa testicular no presentaba alteraciones hematológicas lo cual hace más interesante su debut como masa testicular.

El tratamiento de la recaída testicular aislada incluye radioterapia local con quimioterapia intensiva, en algunos casos reportados se inició tratamiento con quimioterapia previa a la biopsia testicular y si el testículo continuaba agrandado se procedía con una biopsia; si el resultado era positivo, entonces los pacientes recibían adicionalmente radioterapia local. Los pacientes que recuperaban el tamaño testicular o que no tenían compromiso en la biopsia se trataron sin usar radioterapia.

La quimioterapia post inducción para todos los pacientes (con irradiación previa o sin esta) incluyó múltiples cursos de dosis altas de metotrexato, similar al tratamiento que recibió el paciente reportado.

Es viable omitir la radioterapia en los pacientes con recaída testicular aislada que lograron respuesta favorable después de la inducción inicial con quimioterapia (documentada por reducción del tamaño testicular o biopsia negativa).

Se ha reportado un manejo quirúrgico inicial, el cual está indicado cuando hay sintomatología clínica dolorosa y la presentación imagenológica es sospechoso de hidrocele a tensión.

Hay informes preliminares sobre la eficacia de la terapia con células CAR-T específicas para CD19 para la recaída testicular en niños con LLA-B en virtud de su seguridad y eficacia, sin embargo aún se necesitan estudios adicionales con un mayor número de pacientes para confirmar los resultados y determinar si la terapia con células CAR-T también es eficaz para pacientes con recaída combinada.

Las células CAR-T específicas de CD19 pueden reemplazar la radioterapia para el tratamiento de la enfermedad extramedular en la leucemia linfoblástica aguda de células B. Es posible que el desarrollo de una terapia dual con CAR-T específica para CD19/CD22 mejore aún más los resultados del tratamiento en estos pacientes.

Algunos recomiendan la prevención mediante la implementación de la biopsia testicular bilateral durante el tratamiento de mantenimiento o inmediatamente antes del cese electivo de la quimioterapia, sin embargo esta práctica ha sido cuestionada, debido a que algunos estudios indican que las biopsias testiculares al momento del diagnóstico, después de la inducción, durante el mantenimiento o antes del cese electivo del tratamiento, están asociadas con resultados falsos negativos y no son predictores seguros para determinar una eventual recaída a nivel testicular.

El pronóstico de estos pacientes es bueno, suelen cursar con una sobrevida libre de enfermedad en el 70% de los casos lo cual varía según la edad, respuesta al tratamiento, anomalías citogenéticas y velocidad de respuesta a la terapia. Los pacientes con una recaída extramedular aislada por lo general tienen una evolución más favorable que los pacientes con recaídas a nivel de la médula ósea. Las recaídas tempranas y las recaídas medulares indican una evolución más desfavorable que las recaídas tardías y las recaídas extramedulares aisladas.

1.2. Trabajo 2

REPORTE DE CASO: RECAÍDA OVÁRICA AISLADA EN PACIENTE PEDIÁTRICA CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA.

La infiltración ovárica en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda es rara. La literatura y los reportes de casos publicados son escasos, debido a esto se tiene poca información en el tratamiento que se debe ofrecer en este tipo de recaída extramedular.

A continuación se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 11 años de edad con antecedente de Leucemia linfocítica aguda tratada un año antes con quimioterapia, con evolución satisfactoria; sin embargo, después de encontrarse en remisión presenta recaída extramedular aislada a gónadas femeninas, confirmada por biopsia de la resección de tumor mediante ooforectomía derecha y que actualmente se encuentra en seguimiento por el Servicio de Oncología Pediátrica.

Presentación del caso:

Paciente de 11 años natural y procedente de Arequipa con el diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda de células B de riesgo intermedio.

Inicia cuadro clínico en noviembre del 2013 caracterizado por epistaxis, presencia de adenopatía cervical persistente, malestar general, astenia y obstrucción nasal, recibiendo tratamiento antibiótico por 18 días sin mejoría.

En febrero del 2014 cursa con petequias, aumento de volumen y dolor a la movilización de la mano derecha y pie izquierdo, siendo evaluada en clínica particular donde se le realizó exámenes de laboratorio encontrándose:

hemoglobina:8.5g/dl glóbulos blanco: 22110 uL N:50% blastos: 36% linfocitos: 8% plaquetas:45000 uL DHL: 452 U/L, VSG: 75 mg/dl PCR:7.2 mg/dl. Además, cuenta con ecografía abdomino-pélvica: que describe hepatomegalia moderada, esplenomegalia leve y ecografía de cuello con adenopatías cervicales bilaterales.

Motivo por el cual fue referida a Hospital Regional Honorio Delgado en febrero del 2013 donde se le realiza Citometría de flujo en medula ósea (11.03.2014) compatible con leucemia/linfoma linfoblástica de células B, estadio de maduración común asociado a antígenos CD13 y CD15, ausencia de CD45, sugiere hiperdiploía. Genética molecular: negativa para genes de fusión TEL/AML1, E2A-PBX1, MLL-AFF1, y BCR-ABL.

Recibió Quimioterapia desde 19.03.2014 hasta el 19.04.2014 con esquema Inducción A, no tuvo evaluación de respuesta al día 15 del tratamiento, posteriormente es referida a IREN SUR en abril del 2014.

En esta insitucion se le realiza nueva citometría de flujo en medula ósea en mayo del 2014 no se detecta infiltración de la medula ósea por linfoblastos B con fenotipo patológico, Se realizo estudio de los siguientes marcadores CD20, CD45, CD81, CD66c, CD34, CD19, CD10, CD38. Muestra de medula ósea sin evidencia de infiltración por linfoblastos B con fenotipo patológico. Y biopsia de hueso: celularidad: 70% relación mieloide/eritroide:3/1.

Continua tratamiento basado en protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 con Quimioterapia de inducción IB en mayo del 2014 con ciclofosfamida 1g/m², citarabina 75mg/m², 6-mercaptopurina 60mg/m²; Quimioterapia de consolidación bloque I con vincristina 1,5mg/m² los días 1 y 6, metrotexate 5.000 mg/m²/d, en infusión ev de 24 h, en el día 1, Ciclofosfamida 200 mg/m²/12 horas, en infusion

ev en 1 h, los días: 2 al 4 (total 5 dosis) , ARA-C: Citarabina 2.000 mg/m² /12 horas x 2 dosis; bloque II con Dexametasona 20 mg/m²/d, oral/ev en 3 dosis, días: 1-5. Vincristina: 1,5mg/m²/d, los días 1 y 6, MTX: Metotrexato a dosis altas 5.000 mg/m²/d, en infusión ev de 24 h, en el día 1. IFO: Ifosfamida 800 mg/m²/12 horas, en infusión ev, en 1 h, los días: 2 al 4 (total 5 dosis), DNR: Daunorrubicina 30 mg/m², en infusión ev de 24 h, el día 5; bloque III con dexametasona 20 mg/m²/d, oral/ev en 3 dosis, días: 1-5. ARA-C: Citarabina 2.000 mg/m² /12 horas, infusión ev, los días 1 y 2 (total 4 dosis), ETOPÓSIDO 100 mg/m²/12 horas, en infusión ev, , los días 3, 4 y 5 (total 5 dosis) en julio del 2014 y Quimioterapia de intensificación con ciclofosfamida 1g/m², citarabina 75mg/m², tiaguanina 60mg/m² en octubre del 2014 con evaluación de respuesta por citometría de flujo en medula ósea con enfermedad mínima residual negativa.

En diciembre del 2014 continua con quimioterapia de mantenimiento según protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 con metrotexate oral 20mg/m² y mercaptopurina oral 50mg/m² finalizando tratamiento en mayo del 2017 con evaluación por citometría de flujo en medula ósea con enfermedad mínima residual negativa y evaluación tomográfica sin evidencia de enfermedad a distancia, motivo por el cual pasa a vigilancia.

En marzo del 2018 paciente acude a consulta asintomática e incidentalmente en ecografía control se evidencia formación sólida de bordes lobulados a nivel anexial derecho de 95x45mm, y exámenes de laboratorio dentro de rangos normales, motivo por el cual se decide su hospitalización para continuar estudios.



En marzo del 2018 se le realizó tomografía de abdomen y pelvis que describe a nivel de cavidad pélvica formación heterogénea mal definida a nivel de aspecto posterior impresiona útero de 52mmx83mm, de bordes irregulares, márgenes parcialmente definidos, contenido heterogéneo con áreas hipodensas y otras con realce marcado de contraste, se aprecia a nivel de región inguinal derecha ganglios que miden 9mmx8mm con pérdida del hilio graso, otra de 8mmx7mm de características semejantes en región inguinal izquierda, ganglios intercavaoarticos de 14mmx10mm, otra de 12mmx9mm y de 12mmx8mm. Tomografía de tórax y cerebro dentro de la normalidad

Se le realiza aspirado de medula ósea con citometría de flujo en medula ósea (14.03.2018) que informa medula ósea sin evidencia de infiltración por linfoblastos B con fenotipo patológico. Resultado de marcador tumoral Ca 125:43.8 (valores normales 0-35)

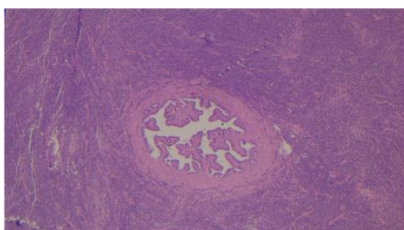
En marzo del 2018 es sometida a laparoscopia con extirpación de tumor + biopsia de congelación en el cual bajo visión endoscópica se identifica liquido libre en cavidad en cantidad escasa a nivel de fondo de saco uterino, se aprecia tumoración dependiente de anexo derecho unida firmemente a pared posterior de útero, se distingue trompa uterina derecha unida laxamente a tumoración, tiene aspecto blanco nacarado multilobulado que mide aproximadamente 8x6x5cm. Se deja enfermedad macroscópica.

Se recibe resultado de patología por congelación que informa tejido conectivo infiltrado por gran cantidad de células azules de aspecto linfoide. Resultado de anatomía patología final: ovario infiltrado por neoplasia maligna de células redondas, leucemia/linfoma Linfoblástica.

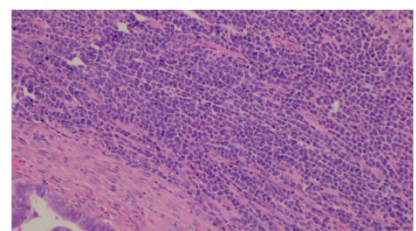
Se le realizo nueva citometría de flujo en medula ósea en abril del 2018: no se evidencia enfermedad mínima residual y se decide iniciar en mayo del 2018 Quimioterapia de reinducción con BLOCK F1 (vincritina 1,5mg/m2 y metrotexate 5g/m2), BLOQUE F2 (vincristina 1,5mg/m2 y citarabina 2.000 mg/m2 /12 horas, infusión ev, los días 1 y 2) con posterior evaluación de respuesta que no evidencia de enfermedad mínima residual en medula ósea pero si hay persistencia de enfermedad a nivel de anexo derecho corroborada por ecografía de junio del 2018, la cual informa a nivel de anexo derecho imagen solida hiperecogénica de 41x19mm; y tomografía abdomino-pelvica de julio del 2018 que informa presencia de formación solida de bordes lobulados de 47x33mm a nivel anexial derecha sospechoso de recurrencia de primario conocido.

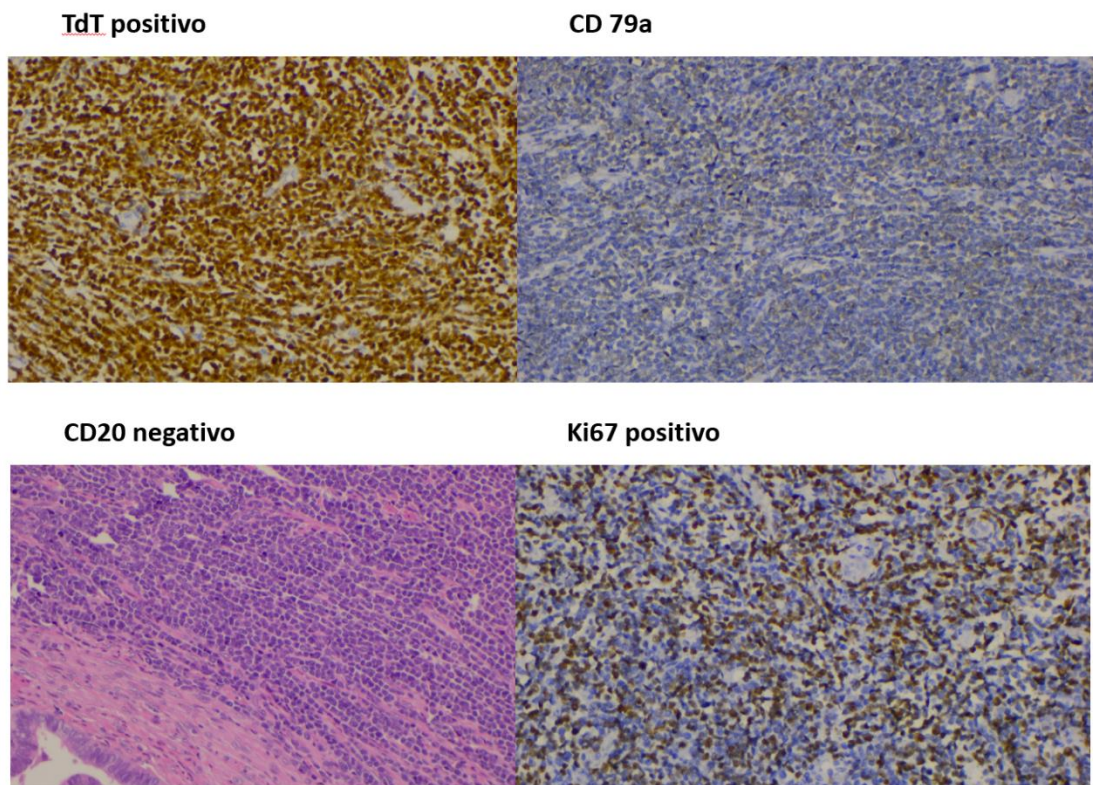
Posteriormente es sometida en julio del 2018 a nueva laparotomía exploratoria con resección de tumor pélvico derecho con los siguientes hallazgos operatorios: bajo visión laparoscópica no se encuentra liquido libre en cavidad, no implantes peritoneales, se encuentra tumoración solida en región anexial derecha de 6x5x4cm, multinodular de superficie lisa, color grisáceo la cual se encuentra firmemente adherida a cuerpo uterino, el tumor se encuentra adherido a uréter derecho el cual se libera. No queda enfermedad macroscópica con resultado de anatomía patológica que informa ovario infiltrado por leucemia/linfoma Linfoblástica de células B e Inmunohistoquímica CD79a positivo, CD20 negativo TDT positiva KI67:70%.

Se observa al centro mucosa tubárica, rodeada difusamente por neoplasia celular de células pequeñas y redondas



Al aumento de 20x, se observa a mejor detalle población de células pequeñas y redondas aspecto linfoide, de cromatina fina





En agosto del 2018 inicia quimioterapia basado en protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 (ya descrito) fases IA, IB, consolidación e intensificación con evaluación en medula ósea por citometría de flujo con enfermedad mínima residual negativa.

En octubre del 2019 continua con quimioterapia de mantenimiento hasta enero del 2021, finalizando el tratamiento se le realiza aspirado de medula ósea con citometría de flujo que informa medula ósea sin evidencia de infiltración por linfoblastos de línea b de fenotipo patológico; tomografías de tórax y abdomen total sin evidencia de enfermedad y resonancia magnética cerebral sin alteraciones patológicas significativas, pasando a vigilancia.

Paciente actualmente asintomática, cuenta con ultima ecografía abdominal completa y radiografía de tórax de enero del 2024 sin evidencia de enfermedad

Discusión:

La mayoría de las recaídas en pacientes con el diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda se producen durante el tratamiento o dentro de los dos primeros años después de la finalización del mismo. La mayor parte de las recaídas se producen en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con la participación de otro sitio, más frecuentemente en SNC o testículos, siendo la infiltración extramedular a ovarios poco frecuente.

Los niños con recaídas tardías tienen un mejor pronóstico que aquellos que presentan recaídas tempranas. El caso clínico presentado se puede clasificar como recurrencia tardía, ya que ocurrió cinco años después del diagnóstico inicial de la leucemia

Se necesitan estudios adicionales para evaluar la importancia de las recaídas en diferentes sitios extramedulares. Sin embargo, a partir de la información sobre los hallazgos en los pacientes sugieren que el sitio de afectación extramedular es menos importante que el momento de la recurrencia y la historia de recaída hematológica previa. Se sabe que los niños con una recaída medular previa, leucemia recurrente, tuvieron un peor pronóstico a diferencia los pacientes sin una recaída medular previa y que tuvieron mejores resultados, segundas remisiones completas a largo plazo logradas en aquellos que tuvieron primeras remisiones relativamente largas. Parece que la recaída durante el tratamiento confiere un mal pronóstico, por el contrario, los pacientes con recaída en sitios extramedulares inusuales después de la interrupción del tratamiento parecen tener una excelente oportunidad de lograr resultados prolongados y posiblemente segundas remisiones permanentes.

La recurrencia leucémica en el ovario ocurre en un rango de edad muy amplio (de 3-35 años), pero es relativamente más común en la pubertad o etapa pospuberal. La edad media de presentación de infiltración leucémica a ovario es a los 14 años, ocurriendo en un promedio de tres años posteriores al diagnóstico inicial de leucemia lo que coincide con lo encontrado en este reporte.

La posibilidad de una nueva neoplasia primaria de ovario es menos probable, pero se debe realizar el diagnóstico diferencial, así que también se debe evaluar los niveles de marcadores tumorales de B-HCG y AFP.

El síntoma más común de recurrencia ovárica descrita es el dolor abdominal, pero ocurre cuando el paciente usualmente ya presenta una masa palpable. En este caso la paciente no presentó sintomatología y el hallazgo fue incidental por ecografía.

La ecografía pélvica a menudo es capaz de detectar compromiso ovárico antes de que sea sintomático. Se ha demostrado que la biopsia percutánea guiada por ecografía ayuda a reducir el número de procedimientos quirúrgicos innecesarios para la enfermedad benigna con una precisión de casi el 95%, sin embargo, resultan en falsos negativos y subestimación de la enfermedad, en particular en el caso de problemas de diagnóstico con segundas neoplasias malignas primarias.

El papel de la laparoscopia y la biopsia laparoscópica debe ser considerado frente a los beneficios de la resección quirúrgica radical y extensa debido a la conveniencia de cada paciente, en el caso de nuestra paciente la extensa enfermedad descrita al inicio de la recurrencia no permitió una completa resección inicial motivo por el cual tuvo que recibir quimioterapia previa a la cirugía de resección completa.

El aspirado de medula ósea reportó ausencia de células inmaduras en medula ósea, por lo que se realizó el diagnóstico de leucemia en remisión. La biopsia de ovario nos confirmó la etiología de la lesión pues reportó recaída extramedular aislada con infiltración leucémica en ovario derecho.

La terapia no está aún bien establecida, debido al pequeño número de casos existentes, los últimos reportados en México en el 2018 y en China en el 2021. s han demostrado que la quimioterapia tuvo un efecto beneficioso, mientras que ninguna radiación local ni resección quirúrgica extensa de la masa leucémica tuvo algún efecto en el resultado general, por tal motivo la extirpación quirúrgica de la masa seguida de quimioterapia intensiva es el estándar terapéutico (5) y ha sido considerada por varios autores como la mejor opción posible.

No hay evidencia clínica o características de laboratorio que predigan la recaída ovárica excepto que el riesgo parece aumentar con la edad en el momento del diagnóstico inicial.

La ecografía de ovario debe convertirse en herramienta de detección habitual en todo el proceso de remisión después de una LLA y podría utilizarse antes del cese de la quimioterapia y durante el seguimiento posterior para evaluar el estado del ovario.

En resumen, incluso teniendo en cuenta que la LLA es curable en aproximadamente el 80% de los niños, el desafío sigue siendo tratar de evitar las recaídas y el tratamiento del niño recidivante.

1.3. Trabajo 3

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

**“INCIDENCIA Y FACTORES PRONOSTICOS CLÍNICOS,
MOLECULARES Y GENÉTICOS DE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO DE INDUCCION EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA DE CÉLULAS B EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
ONCOLOGIA PEDIATRICA EN INSTITUTO ONCOLOGICO DE
REFERENCIA”**

I. INTRODUCCION

1. Definición:

El cáncer es una de las principales causas de muerte por enfermedades no transmisibles en niños y adolescentes. Afortunadamente, en los últimos años se han registrado avances terapéuticos muy importantes para manejo de esta neoplasia.

Dentro de ellas la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), la cual es la neoplasia más frecuente en la niñez y adolescencia (cerca del 80% de todas las leucemias agudas) y en países desarrollados alcanza el 90% de curación; el éxito de este logro radica en brindar un diagnóstico oportuno basado en una detección temprana y la oportunidad de brindar tratamiento rápido y adecuado en centros que disponen de recursos humanos y técnicos especializados.

Desafortunadamente en el Perú, solamente entre el 35% a 45% de pacientes con LLA (estirpe B y T) que inician tratamiento puede llegar a la curación. Esto debido a la falta de recursos humanos (profesionales de la salud), materiales (equipos, medicamentos, infraestructura) y los financieros para un diagnóstico completo y oportuno y abandono de la terapia, la cual se produce por razones psicológicas, sociales, culturales y económicas entre otras. La atención oportuna y eficiente de esta enfermedad permitiría la reducción de la carga de cáncer infantil en nuestro país, ya que representa la segunda causa de años de vida saludable perdidos cada año por cáncer y por lo tanto, merece una mayor atención por parte del Estado.

En el 2020, en el Perú se produjeron 638 casos nuevos de leucemia en menores de 19 años y 318 muertes por esta enfermedad.

El tratamiento y el pronóstico depende del subtipo molecular, riesgo y condición de cada paciente, siendo la quimioterapia y el tratamiento dirigido la terapia mas efectiva.

La mayoría de pacientes serán diagnosticados en forma aguda debido a la naturaleza de la enfermedad, requiriendo tratamiento inmediato prioritario al ser considerado una patología oncológica, con alta tasa de mortalidad.

Adicionalmente cabe mencionar que en el año 2019 el Perú fue seleccionado como país índice para la iniciativa mundial contra el cáncer infantil en la Región de la Américas, lo cual ha permitido acelerar el progreso en la mejora de la atención del niño con cáncer en el país.

2. Epidemiología

El pico de incidencia máximo en la población infantil de la LLA (leucemia linfocítica aguda) se sitúa entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto al sexo, predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal.

3. Fisiopatología:

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de

acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula se debe a distintos factores. Los precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de cambios genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna.

En más del 75% de las leucemias linfocíticas agudas en pacientes pediátricos se pueden detectar anomalías genéticas primarias y se ha visto mayor incidencia de este tipo de neoplasia asociadas a enfermedades genéticas como son: síndrome de Down, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi, etc.

Existe además una estrecha asociación de este tipo de leucemia con algunas traslocaciones cromosómicas, las cuales podemos observar en la siguiente tabla:

Traslocaciones cromosómicas más frecuentes en la LLA			
Traslocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
T(1:19) (q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B. Hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo. Recaída aislada SNC
T(9:22) (q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Hiperleucocitosis

T(4:11) (q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
T(12:21) (q13;p22)	25% de las LLa B pre	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico. Marcada sensibilidad a la asparaginasa

Fuente: adaptado de Madero, L et al.2015

Entre los factores externos que pueden facilitar el desarrollo de la leucemia destaca la exposición a las radiaciones ionizantes. Existe controversia sobre si los campos electromagnéticos (teléfonos móviles, torres de alta tensión, etc.) incrementan o no el riesgo de esta neoplasia. Además la quimioterapia utilizada para el tratamiento de otros tipos de cáncer puede tener efecto leucemógeno (por ejemplo, el uso de agentes alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II).

4. Clasificación de riesgos en LLA (PROTOCOLO SEHOP/PETHEMA 2013)

- RIESGO ESTÁNDAR: El paciente debe reunir todos y cada uno de los siguientes criterios:
 - Edad >1

- $< 5\%$ de blastos y $< 0,1\%$ de ERM en médula ósea (MO) en día +15 de la Inducción y al final de la inducción I'A
- ALTO RIESGO: La existencia de cualquiera de los siguientes criterios determina la inclusión del paciente en este grupo de Alto Riesgo:
 - Traslocación (4;11) (MLL/AF4)
 - Hipodiploidía 1.000 blastos en día +8 de la Inducción, en sangre periférica $> 25\%$ de blastos
 - $>10\%$ de ERM en el día +15 de la Inducción, en médula ósea
 - ERM $> 1\%$ en el día +33 de la Inducción, en médula ósea
 - ERM $> 0,1\%$ antes de la Consolidación, en médula ósea
 - Se incluirán en este grupo, los pacientes afectados de LAL Philadelphia +.
- RIESGO INTERMEDIO: Aquellos pacientes que no reúnan los criterios de Riesgo Estándar ni de Alto Riesgo.

5. Manifestaciones Clínicas:

Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la alteración de la médula ósea tales como anemia (palidez, astenia), trombocitopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre). Cuando la pancitopenia es severa es necesario hacer el diagnóstico diferencial con la aplasia medular.

La duración de los síntomas iniciales en los pacientes que se diagnostican con la leucemia linfocítica aguda puede variar entre días y meses. La palidez, fatiga, dolor

óseo, petequias, púrpura, sangrado y fiebre son alguno de los síntomas más comunes. El 65% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda presentan además algún grado de hepatoesplenomegalia, la cual suele ser asintomática. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa.

A veces, como consecuencia de la infiltración de la médula ósea, hasta el 25% de los pacientes con este tipo de neoplasia presentan dolores en huesos largos, e incluso artralgias que se pueden confundir con enfermedades reumatológicas.

6. Diagnóstico:

a) Se requiere el aspirado de médula ósea para el diagnóstico. Si se obtiene suficiente celularidad se realizarán las siguientes técnicas de la muestra del mielograma:

- a. Morfología +/- citoquímica
- b. Citometría de flujo
- c. Citogenética convencional + FISH
- d. Biología molecular
- e. Guardar muestra en biobanco de suero, DNA, RNA, pellet de células y células criopreservadas de MO (en caso de blastosis periférica, también de SP). Se aconseja guardar muestra de DNA germinal.

b) Historia completa.

c) Examen físico incluyendo exploración neurológica completa y de sitios afectados o sospechosos tales como ganglios, hígado, bazo y testículos.

d) Hemograma con recuento diferencial.

- e) Estudios de hemostasia básica: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina (TTPa), fibrinógeno, dímero-D.
- f) Estudios de trombofilia (altamente recomendables): proteína S, proteína C, niveles de antitrombina III (ATIII), mutación FV Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina.
- g) Bioquímica completa: sodio, potasio, creatinina, AST, ALT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, urea, calcio, fósforo.
- h) Serologías víricas de hepatitis (B, C), CMV, VEB y HIV.
- i) Análisis de orina.
- j) Test de embarazo en adolescentes con menarquia.
- k) Cultivo de localizaciones infecciosas si existe fiebre o sospecha de infección
- l) Punción lumbar antes de iniciar la prefase citorreductiva
- m) Radiografía de tórax.
- n) Se realizará TC y/o RM craneal/abdominal en caso de observarse masas y según criterio clínico.
- o) Ecografía de abdomen (y en otros territorios, testículos, cuello, etc...según clínica)
- p) ECG y Ecocardiografía.
- q) Valorar fondo de ojo según clínica.

7. Criterios de Evaluacion de respuesta al tratamiento:

- a. Respuesta a la prednisona: La respuesta a la prednisona se determina con la observación de la sangre periférica en el día 8 del tratamiento, tras una prefase con prednisona y una punción lumbar con quimioterapia triple intratecal.
- b. Medula ósea en el día +15: La reducción inicial de blastos en médula ósea se evalúa en el día 15 del protocolo de Inducción IA o I'A
- c. Evaluación de la remisión en día 33 de la fase inicial del protocolo para lo cual se requiere hemograma, aspirado de la medula ósea, punción lumbar y examen clínico e imágenes de la zonas inicialmente afectadas.

8. Definiciones de respuesta (Cheson 2003, Dohner 2010):

- a. Respuesta a la prednisona: Se valora la respuesta a la prednisona el día 8 del tratamiento, considerando como día 1 el día de la primera dosis de prednisona. El día 8 el paciente ya habrá recibido la prednisona y la primera dosis de quimioterapia triple intratecal.
 - Buena respuesta a la prednisona (PGR, prednisone-good-responder): el día 8 del tratamiento hay < 1.000 blastos absolutos/ μ l en la sangre periférica.
 - Mala respuesta a la prednisona (PPR, prednisone-poor-responder): el día 8 del tratamiento todavía existen ≥ 1.000 blastos absolutos/ μ l en sangre periférica.
 - Los pacientes con mala respuesta a la prednisona se clasifican en el grupo de alto riesgo.

b. Remisión completa (RC):

- Médula ósea normocelular o moderadamente hipocelular con $<5\%$ de células de morfología blástica sobre un mínimo de 200 células nucleadas analizadas, con recuperación de parámetros de SP: Hb $>10\text{g/dl}$ y/o reticulocitos $>1\%$, neutrófilos $>1 \times 10^9/\text{l}$ y plaquetas $> 100 \times 10^9/\text{l}$.
- Ausencia de masas/infiltrados leucémicos en examen físico y/o en imágenes.
- Ausencia de células leucémicas en líquido cefalorraquídeo obtenido en punción lumbar terapéutica del día 33.

c. Remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCp):

- Médula ósea normocelular o moderadamente hipocelular con $<5\%$ de células de morfología blástica sobre un mínimo de 200 células nucleadas analizadas, con recuperación incompleta de parámetros de sangre periférica: Hb $<10\text{g/dl}$ y/o neutrófilos $0,5-1 \times 10^9 /\text{l}$ y/o plaquetas $50-100 \times 10^9 /\text{l}$.
- Ausencia de masas/infiltrados leucémicos en examen físico y/o en imágenes.
- Ausencia de células leucémicas en líquido cefalorraquídeo obtenido en punción lumbar terapéutica del día 33.

9. Fallo de inducción:

- Paciente que no alcanza la respuesta completa en el día 33 de tratamiento.

10. Paciente respondedor lento:

- Paciente que alcanza la respuesta completa con posterioridad al día 33, es decir, que alcanza la respuesta completa por primera vez en el control del día 52 (control en la segunda fase, es decir en la fase de Inducción IB), o en controles posteriores, tras el primer o segundo bloque de alto riesgo.

11. Refratariedad

Es el paciente que no alcanza la respuesta completa tras el segundo bloque de riesgo alto.

12. Enfermedad residual mínima (ERM) por citometría de flujo:

Son niveles de enfermedad residual medidos con una técnica más sensible y/o específica que la observación morfológica, como es la citometría de flujo. En caso de no detectarse ERM se indicará la sensibilidad de la técnica. ERM positiva: definida como aquella $\geq 0,01\%$

13. Tratamiento:

Aunque el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda debe ser dirigido y específico según los distintos grupos de riesgo, el tratamiento en todos ellos comprende las siguientes fases: inducción de la remisión, consolidación (tratamiento SNC); reinducción (intensificación) y mantenimiento.

II. HIPÓTESIS O PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que la Leucemia Linfocítica Aguda de células B es la primera causa de cáncer infantil y es la neoplasia más frecuente que causa la mas alta tasa de letalidad en los pacientes del servicio de oncología pediátrica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, es importante conocer la incidencia y la respuesta al tratamiento y su relacion con los factores clínicos, moleculares y genéticos.

III. JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la primera causa de cáncer infantil y es una enfermedad altamente curable por los avances tecnológicos, diagnósticos y terapéuticos a nivel mundial, sin embargo en el Perú; y la ciudad de Arequipa no es la excepción; solo un 40% alcanza una respuesta completa con altas tasas de supervivencia, el resto tendrá que recibir una segunda línea de tratamiento con menor porcentaje de curación

La finalidad del presente estudio es dar a conocer la incidencia y evaluar la respuesta al tratamiento de inducción por citometría de flujo en pacientes pediátricos en el IREN SUR en los 5 últimos años con la finalidad de mejorar estrategias de diagnóstico oportuno y opciones terapéuticas para mejorar la sobrevida en la población pediátrica con esta enfermedad.

IV. OBJETIVOS

Principal:

- Determinar la incidencia de leucemia linfocítica aguda de cel B en pacientes pediátricos del servicio de oncología pediátrica del IREN SUR Arequipa, 2019-2023
- Determinar la respuesta al tratamiento de inducción mediante citometría de flujo en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda de cel B del servicio de oncología pediátrica del IREN SUR Arequipa, 2019-2023

Secundarios:

- Identificar las anomalías genéticas frecuentes en pacientes pediátricos con el diagnostico de leucemia linfocítica aguda de celulas B en el servicio de oncología pediátrica del IREN SUR Arequipa, 2019-2023
- Identificar los síndromes genéticos frecuentes en pacientes pediátricos con el diagnostico de leucemia linfocítica aguda de células de B en el servicio de oncología pediátrica del IREN SUR Arequipa, 2019-2023

V. METODOLOGÍA

El presente estudio es de tipo observacional, retrospectivo y transversal y se desarrollará en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) – Sur durante el periodo 2019 - 2023.

5.1. UNIVERSO/POBLACIÓN MARCO MUESTRAL

Universo: historias clínicas de pacientes oncológicos atendidos en el IREN Sur en el periodo 2019-2023, en un total de 150 pacientes.

5.1.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Paciente entre 1 a 14 años y ambos sexos
- Diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda de células B mediante resultado de citometría de flujo en medula ósea o sangre periférica
- Pacientes que han completado el tratamiento de inducción para Leucemia Linfocítica aguda en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con abandono de tratamiento

- Pacientes fallecidos durante el tratamiento de inducción.
- Pacientes con Diagnostico de Leucemia Linfoblastica de células T o fenotipo mixto

5.1.2. TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO

Total de 150 pacientes

5.2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Respuesta a la inducción			
Hemograma	Criterios de Respuesta Protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013	Si No	Nominal
Citometria de flujo	Criterios de Respuesta Protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013	Si No	Nominal

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Manifestaciones Clinicas	Ausencia de masas/infiltrados leucémicos en examen físico	Si No	Nominal
Estudios de imágenes	Ausencia de masas/infiltrados leucémicos en imágenes	Si No	Nominal
Líquido cefalorraquídeo	Ausencia de células leucémicas en LCR	Si No	Nominal
ANTECEDENTES			
Tiempo de inicio de síntomas	Aparición de los primeros signos y síntomas	Días	Cuantitativa discreta

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Manifestaciones clínicas al ingreso a la institución	Signos y síntomas	Cansancio palidez Dolor oseó Sangrado Hematomas Afectación del SNC Afectación testicular otras	Nominal
Edad	Fecha de nacimiento	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino / Femenino	Nominal

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Estratificación de riesgo	Clasificación de riesgos basado en la guía de práctica clínica en oncología para LLA versión 2019. (NCCN)	Bajo riesgo Riesgo estándar Alto riesgo	Ordinal
GENETICA			
Síndromes genéticos asociados	Fenotipo y/o cariotipo	Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter Anemia de Fanconi Síndrome de Bloom Neurofibromatosis Ataxia telangectasica. Otras	Nominal

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Mutaciones genéticas	Mutaciones genéticas encontrados en panel NGS o genética molecular convencional	E2A/PBX1 MML/MF4 TEL/AML1 BCR/ABL1 P190 BCR/ABL1 P210 OTRAS	Nominal

5.3. INSTRUMENTOS

Se empleará una ficha de recolección de datos, considerando datos de las pacientes y sus resultados laboratoriales, genéticos y moleculares encontrados durante la revisión de las historias clínicas.

5.4. PROCEDIMIENTOS DE MEDICIÓN Y RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se solicitará autorización a la dirección y al comité revisor de protocolos y proyectos de investigación del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur para la realización del presente estudio.

Se identificará a los pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda que acudieron para el diagnóstico inicial y tratamiento en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de estudio, verificando que se cumplan los criterios de selección mencionados. Las variables de interés se obtendrán a partir de la revisión de las historias clínicas y se registrarán en el instrumento de recolección de datos.

5.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio, mediana) y medidas de dispersión (rango, desviación estándar) para variables numéricas; las variables categóricas se mostrarán como frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis de los datos se harán primero con Excel 2019 (para cálculos y organización inicial) y luego con SPSS 24.0 (para análisis estadísticos más completos y profesionales).

5.6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se apegará a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación. Se someterá ante el Comité de Ética de Investigación del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur. Se protegerá la confidencialidad de la información de cada paciente.

VI. PRESUPUESTO

Partida / Rubro	Descripción del gasto	Cantidad	Costo unitario	Subtotal	Observaciones / Justificación
Personal	Asistente de investigación (3 meses)	1	s/ 200.00	s/600.00	Apoyo en recolección y análisis de datos
Materiales	Papelería y útiles	150	s/ 0.10	s/ 150.00	Cuadernos, bolígrafos
Servicios	Transporte para visitas de campo	30	s/2.00	s/60.00	Movilidad urbana y rural
Difusión	Publicación en revista científica	1	S/ 1,500	S/ 1,500	Costo de envío y revisión
Otros	Imprevistos (5% del total)			S/ 115	Fondo de contingencia
Total				1021	

VII. CRONOGRAMA

	ENERO				DICIEMBRE		MARZO		DICIEMBRE			
	2024				2025		2026		2026			
Actividades	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del tema												
2. Revisión bibliográfica												
3. Aprobación del proyecto												
4. Ejecución												
5. Análisis e interpretación												
6. Informe final												

VIII. CONCLUSIONES

- La leucemia linfocítica aguda de células B es la neoplasia infantil más frecuente en nuestro país, el diagnóstico oportuno juega un papel fundamental y resulta vital para que el tratamiento sea más efectivo, aumentando de este modo las posibilidades de curación.
- Los regímenes de quimioterapia contemporáneos han llevado a una mejor supervivencia y posibilidades de curación y una menor incidencia de recaídas en pacientes pediátricos con este diagnóstico.
- Es importante contar con protocolos que permitan unificar el trabajo adaptando todos los recursos que disponemos a las necesidades locales, en estos casos el diagnóstico temprano, tratamiento especializado y el seguimiento son pilares fundamentales para garantizar resultados exitosos que permiten incrementar las posibilidades de supervivencia de este grupo de pacientes.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bunin NJ, Pui CH, Hustu HO, Rivera GK. Unusual extramedullary relapses in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1986 Oct 1;109(4):665-8.
2. Dorbeker-Azcona R, Cárdenas-Cardós R, Braun-Roth G, Morales-Hernández E. Diagnóstico de infiltración testicular por medio de biopsia por aspiración con aguja fina en pacientes con leucemia aguda. *Gac Mex Oncol*. 2010 Mar 1;9(2):69-74.
3. Wofford MM, Smith SD, Shuster JJ, Johnson W, Buchanan GR, Wharam MD, et al. Treatment of occult or late overt testicular relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992 Apr;10(4):624-30.
4. National Cancer Institute. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®) [Internet]. 2024 [citado 5 Jul 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>
5. van den Berg H, Langeveld NE, Veenhof CH, Behrendt H. Treatment of isolated testicular recurrence of acute lymphoblastic leukemia without radiotherapy. Report from the Dutch Late Effects Study Group. *Cancer*. 1997 Jun 1;79(11):2257-62.
6. Infiltración testicular por leucemia linfoblástica aguda, presentándose como masa testicular: reporte de un caso [Internet]. [citado 4 Jul 2024]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

7. Chen X, Wang Y, Ruan M, Li J, Zhong M, Li Z, et al. Treatment of Testicular Relapse of B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With CD19-specific Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Jun 1;20(6):366-70.
8. Lissat A, van Schewick C, Steffen IG, Arakawa A, Bourquin JP, Burkhardt B, et al. Other (Non-CNS/Testicular) Extramedullary Localizations of Childhood Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma-A Report from the ALL-REZ Study Group. *J Clin Med*. 2021 Nov 14;10(22):5292.
9. Bunin NJ, Pui CH, Hustu HO, Rivera GK. Unusual extramedullary relapses in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1986 Oct 1;109(4):665-8.
10. Fung AC, Wong KK. Unusual ovarian leukemic relapse in a girl with history of B-cell lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Oct;68(10):e29198.
11. National Cancer Institute. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®) [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 4]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>
12. ClinicalTrials.gov. Study Details CCCG Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia 2017 Study in Children [Internet]. [cited 2024 Jul 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04224571>

13. Till H, Muensterer O, Graubner U. Laparoscopic adnexectomy of a persistent ovarian tumor in a girl with acute lymphoblastic leukemia relapse. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20(5):417-20.
14. Berretta R, Barone A, Rolla M, Bertolini P, Nardelli GB. Isolated ovarian relapse of pre-B acute lymphoblastic leukemia: a case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009 Aug;22(4):e65-8.
15. Khera S, Ahuja A, Trehan A, Balasubramaniam D. T-Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting as Bilateral Ovarian Mass in a Toddler. *Indian J Pediatr*. 2021 Sep;88(9):915-7.
16. PHETEMA. Protocolo PHETEMA.
17. Health Quality Ontario. Minimal Residual Disease Evaluation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Clinical Evidence Review. Ont Health Technol Assess Ser. 2016;16(7):1-52.
18. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Documento técnico del tratamiento médico oncológico de la leucemia linfoblástica aguda en adolescentes y adultos. Lima; 2019.
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía No. 9. Colombia; 2013.
20. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas. Registro Hospitalario de Cáncer. Arequipa; 2022.

21. Hospital Universitario de Caracas. Leucemia linfoblástica aguda: evaluación clínico-terapéutica del protocolo Total XV modificado. Caracas; 2003–2007.
22. Ortega Aramburu JJ. En torno a los factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda del niño. Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España; 2006.
23. Hospital Nacional de Lambayeque. Diferimiento y recaída post-inducción quimioterápica en niños con leucemia linfoblástica aguda. Lambayeque; 2022 Mar.
24. Evaluación de supervivencia de niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con el ensayo de Berlín-Frankfurt-Munich. 2003

X. ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**(Ficha de datos de la información existente y disponible en la historia clínica,
no esta sujeta a la opinión del investigador sino a la evidencia disponible)**

Ficha N° _____

Características del paciente:

Edad: _____ años

Sexo: Masculino ☐ Femenino ☐

Tipo de leucemia:

- Leucemia de células b ☐ _____
- Leucemia de células t ☐ _____
- Leucemia de fenotipo mixto ☐ _____

Riesgo: Bajo riesgo ☐ Riesgo estándar ☐ Alto riesgo ☐

Mutaciones en panel genético: E2A/PBX1 ☐ MML/MF4 ☐ TEL/AML1 ☐

BCR/ABL1 P190 ☐ BCR/ABL1 P210 ☐ OTRAS ☐

Manifestaciones clínicas: Ninguna ☐ dolor ☐ Tos ☐

Sangrado ☐ pérdida peso ☐ Otros ☐

Respuesta a la inducción:

Hemograma: SP: Hb >10g/dl ☐ _____ y/o reticulocitos

>1%, ☐ _____ neutrófilos >1 x10⁹/l ☐

_____ y plaquetas > 100 x10⁹/l. ☐ _____

ERM por citometría de flujo al día 15: negativa ☐ positiva: definida como aquella $\geq 0,01\%$ ☐

ERM por citometría de flujo al final de la inducción: negativa ☐ positiva: definida como aquella $\geq 0,01\%$ ☐

Líquido cefalorraquídeo: ausencia de células leucémicas en LCR ☐ presencia de células leucémicas en LCR ☐

Estudios de imágenes: Sin evidencia de enfermedad ☐ con evidencia de enfermedad ☐ cual?

Presencia de síndromes asociados:

Síndrome de Down ☐ síndrome de Klinefelter ☐ Anemia de Fanconi ☐

Síndrome de Bloom ☐ Neurofibromatosis ☐ Ataxia telangectásica. Otras ☐

Se adhiere al tratamiento: No ☐ Sí ☐

Complicaciones infecciosas No ☐ Sí ☐

Evolución clínica: Sin variación ☐ mejorado ☐ empeoró ☐
fallecido ☐

Causa de fallecimiento: _____

Observaciones:
.....