



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRAN”**

**“IMPACTO PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE CD20 E INMUNOTERAPIA
CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DE
PRECURSORES B”**

TESIS

QUE PARA OBTENER TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA: ESTEBAN ADRIAN REIBÁN ESPINOZA

TUTOR: DRA. ROBERTA DEMICHELIS GOMEZ

CIUDAD DE MEXICO FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA:

A Dios por ser el que guía mi camino, a mi familia por acompañarme en esta búsqueda de sueños que para lograrlos no escatimaron esfuerzos, a mis padres que me enseñaron siempre el valor de las cosas importantes.

AGRADECIMIENTO:

A mis compañeros quienes me ayudaron a enfrentar cada reto de la medicina, a mi Tutora por la paciencia y la disposición para el trabajo, al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición por ser una gran institución de enseñanza.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEORICO	3
JUSTIFICACIÓN	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
HIPOTESIS	6
OBJETIVOS	6
VARIABLES	7
MATERIALES Y METODOS	8
- Tipo de estudio	8
- Criterios de inclusion	8
- Criterios de exclusion	8
- Definiciones	8
- Análisis estadístico	8
RESULTADOS	10
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXOS	20

RESUMEN:

INTRODUCCION:

El valor pronóstico de CD20 en la leucemia linfoblástica de precursores B (LLA-B) es controvertido. El incorporar rituximab al tratamiento ha demostrado tener impacto positivo en la supervivencia libre de evento (SLE).

OBJETIVO:

Determinar el valor pronóstico de CD20 y el impacto del uso de rituximab en pacientes adultos tratados en un centro de tercer nivel de la ciudad de México con diagnóstico de LLA-B.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó una revisión retrospectiva de 152 pacientes con LLA-B durante el periodo 2009 a 2016. Se analizaron las características clínicas así como los desenlaces de acuerdo a la expresión de CD20 (CD20 + o CD20 -) y al uso de rituximab.

RESULTADOS:

El 47.7 % (n=72) de los casos de LLA-B tenían expresión de CD20. Excluyendo a los pacientes que recibieron rituximab, la supervivencia global (SG) fue mayor en el grupo de pacientes CD20- 11.17 vs 6.87 meses (IC 95% 7.43 a 14.9, p = .008).

Solamente el 7.2% (n=10) de los pacientes CD20+ recibió rituximab (CD20R+). Alcanzando todos remisión completa (RC) a las 4 semanas. La SLE y SG fueron significativas en pacientes de 18 a 39 años; CD20R+: SLE y SG mediana no alcanzada, CD20R-: SLE 3.91 meses (IC 95%, 0.64 - 7.17, p = .025) y SG 7.2 meses (IC 95%, 3.37 - 11.02, p = .013).

En el análisis multivariado para SG resulto significativo el uso de rituximab (HR: 0.28, IC 95%: 0.085-0.924, p = 0.037) y lograr la remisión completa a las 4 semanas (HR: 0.130 IC 95%: 0.069-0.243, p = 0.000)

CONCLUSIONES:

La expresión de CD20 en pacientes con LLA-B de 18 a 39 años le confiere una menor SG; el uso de rituximab puede mejorar las tasas de RC, SLE y SG.

PALABRAS CLAVE: CD20, leucemia linfoblástica, rituximab, supervivencia.

INTRODUCCIÓN:

La leucemia linfocítica aguda de precursores B (LLA-B) es una enfermedad caracterizada por una proliferación y acumulación anormal de células inmaduras en médula ósea, sangre periférica y otros tejidos¹. Según SEER data base en los Estados Unidos se estima una incidencia de 1.6 por 100000 habitantes por año; en Europa la incidencia se ha reportado en 1.28 por 100000 habitantes al año^{2,3,4,5}, con una supervivencia en alrededor del 50% a 5 años en adultos^{6,7}; en población latinoamericana se ha encontrado una incidencia mayor siendo por ejemplo reportado en México una incidencia de 2.0 por cada 100000 habitantes por año^{8,9,10}.

Una característica de los blastos de la LLA-B es la presencia de diferentes moléculas que se expresan según su etapa de maduración y que además han servido como base para terapias blanco como son CD19, CD20, CD22 y CD52^{11,12}. El antígeno CD20 es quizás uno de los más ampliamente evaluados encontrándose en alrededor del 30 al 40% de pacientes con LLA-B entre los 18 y 39 años de edad, siendo aún más frecuente en mayores de 60 años (40-50%)^{13,14}.

En varios estudios se ha evaluado el impacto pronóstico de la expresión de CD20 en LLA-B encontrándose resultados heterogéneos^{15,16,17}. Aunque el uso de rituximab ha mostrado significativas mejoras en los resultados del tratamiento de linfoma no Hodgkin de células B, leucemia linfoblástica B madura y en Linfoma de Burkitt^{18,19,20,21,22}, su uso en la LLA-B CD20 + muestra resultados no consistentes en relación a la SG^{23,24}; siendo significativo en las tasas de SLE en la mayor parte de estudios publicados²⁵.

MARCO TEORICO:

La leucemia linfoide aguda de precursores B (LLA-B) es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación y acumulación anormal de células linfoides inmaduras en médula ósea y sangre periférica¹. Su incidencia tiene una distribución bimodal con un pico de presentación en menores de 20 años del 60% y en mayores de 65 años del 11%.^{2,3,4} Se estima sin embargo que en población hispana la frecuencia es mayor que en población anglosajona; en México por ejemplo se ha reportado 2.6 casos por cada millón de habitantes y además se ha reportado tasas de supervivencia más cortas en este grupo étnico^{5,6,7}.

Una característica de los blastos de la LLA-B es la presencia de diferentes moléculas que se expresan según su etapa de maduración y que además han servido como base para terapias blanco como son CD19, CD20, CD22 y CD52^{8,9,10}. El antígeno CD20 es quizás uno de los más ampliamente evaluados encontrándose en alrededor del 30 al 40% de blastos, siendo aún más común en mayores de 60 años (40-50%)^{11,12,13}.

En varios estudios se ha evaluado el impacto pronóstico de la expresión de CD20 en LLA-B, encontrándose resultados heterogéneos. En una de las series más grande del MD Anderson CC, la expresión de CD20 se asoció con menor duración de la remisión completa (RC), así como menor supervivencia global (SG)¹⁴.

El “Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL)”, también encontró un impacto pronóstico deletéreo de la expresión de CD20 relacionado a la SG, además de un alta incidencia acumulada de recaída y menor supervivencia libre de evento (SLE); sin embargo esto fue exclusivo de los pacientes con leucocitosis mayor a $30 \times 10^9/L$ ¹⁵.

Por otro lado, un estudio realizado en población mexicana encontró que la expresión de CD20 no se asoció con menor SG o una mayor incidencia acumulada de recaída comparado con los pacientes CD20 negativo¹⁶.

Tratamiento con Rituximab

A partir de diversos estudios que mostraron la eficacia de rituximab en leucemia linfoblástica B madura y en Linfoma de Burkitt^{17,18,19,20,21}, se ha explorado el uso de rituximab en la LLA-B CD20 +.

En el estudio GMALL 07/2003, el uso de rituximab se asoció a una tasa de enfermedad mínima residual más baja y rápida, con una mayor probabilidad de mantener una RC a 3 años²².

En el MD Anderson CC se evaluó Hyper-CVAD modificado combinado con rituximab encontrando que la duración de la RC a 3 años, así como la SG fueron mayores en el grupo que recibió rituximab. Este beneficio fue observado únicamente en los pacientes menores de 60 años²³.

Un estudio prospectivo multicéntrico realizado por GRAALL evaluó 209 pacientes los cuales fueron aleatorizados a recibir o no rituximab, encontró una SLE mayor en el grupo que utilizó rituximab, sin diferencias significativas en la SG²⁴.

Existen otro estudio que evalúa el papel pronóstico de CD20 en población pediátrica sometida a trasplante de progenitors hematopoyéticos, sin encontrar significancia estadística en relación a supervivencia libre de enfermedad e incidencia acumulada de recaída ($p = 0.15$)²⁵,

JUSTIFICACIÓN:

Las discrepancias encontradas en los resultados de los diferentes trabajos que evalúan el papel de la expresión de CD20 como marcador de pronóstico, así como la respuesta al tratamiento con rituximab.

Además la falta de estudios en población latinoamericana que aborden este tema.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La información de población latinoamericana es limitada por lo cual podemos plantearnos las siguientes preguntas:

¿La expresión de CD20 en población mexicana es igual a la reportada en la literatura?

¿Cuál es el impacto pronóstico de la expresión de CD 20 para RC, SLE y SG?

¿El tratamiento con rituximab en las LLA-B CD20+ mejora las tasas de RC, SLE y SG?

HIPOTESIS:

La expresión de CD20 tiene un efecto deletéreo en relación a la RC, SLE y SG; y la inmunoterapia con rituximab podría mejorar estas tasas de supervivencia.

OBJETIVOS:

Objetivo general:

Determinar el valor pronóstico de la expresión de CD20 en una población de adultos tratados en un centro de tercer nivel de la ciudad de México con diagnóstico de LLA-B; así como establecer el impacto del uso de rituximab.

Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de la expresión de CD20 según grupos de edad y establecer el impacto pronóstico en cada subgrupo.
- Comparar los resultados de RC, SLE y SG según esquema de quimioterapia utilizado
- Comparar las tasas de RC, SLE y SG según el uso de rituximab.

VARIABLES:

Variables dependientes	
Variable	Tipo de variable
Remisión completa	Continua
Supervivencia libre de evento	Continua
Supervivencia global	Continua
Variables independientes	
Edad	Continua
Sexo	Categoría
ECOG	Categoría
Leucocitosis > 30000	Categoría
Cromosoma Philadelphia	Categoría
Tratamiento	Categoría

MATERIALES Y MÉTODOS:

Tipo de estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LLA-B por criterios de la OMS²⁶
- Diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo enero 2009 a febrero 2016.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expediente clínico incompleto

Los pacientes recibieron tratamiento con Hyper-CVAD²⁷ o esquemas institucionales (basados en prednisone, methotrexate, doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, L-asparaginase). Rituximab fue administrado junto con el esquema Hyper-CVAD en pacientes catalogados como CD20 +; sin embargo su uso estuvo supeditado a la capacidad económica de cada paciente.

Definiciones:

Se definió como CD20 positivo cuando la expresión de este marcador en los blastos de la LLA-B era mayor al 20%, medido a través de citometría de flujo en una muestra de aspirado de médula ósea de acuerdo con las recomendaciones de la European LeukemiaNet²⁸.

Evento fue definido como falla para lograr la RC luego de 4 semanas de la inducción, recaída o muerte

La supervivencia global fue medida desde el diagnóstico hasta la muerte o fecha de último seguimiento.

Se consideró a los pacientes como de riesgo alto si tenían una de las siguientes características: leucocitosis $> 30 \times 10^9$, presencia de alteraciones citogenéticas de riesgo alto (Cromosoma Philadelphia, t(9;22), t(4;11), hipodiploidía), y no lograr RC luego de 4 semanas de inicio de la inducción.

Análisis estadístico:

Para el análisis de datos se usó el software SPSS versión 21. Se utilizó la prueba exacta de Fisher y X2 tests para comparar las variables categóricas. Las medianas se compararon por

la prueba U Mann-Whitney. La supervivencia libre de evento y la supervivencia global fueron obtenidas por método Kaplan-Meier y comparadas por el test de log-rank, para el análisis multivariado se utilizó regresión de Cox^{29,30}.

RESULTADOS:

Características de los pacientes:

Con una mediana de seguimiento de 10.48 meses se incluyó un total de 152 pacientes con diagnóstico de LLA-B; la mediana de edad fue de 28 años (16 a 67), siendo el grupo de 18 a 39 años (definido como adolescentes y adultos jóvenes o AYA) del 63.15% (n = 92), en tanto que pacientes mayores a 60 años fue del 6.57% (n = 10). El 55.9% (n = 85) de pacientes era de sexo masculino.

Se encontró que en toda la serie la expresión de CD 20 fue del 47.7% (n = 72). Las características de los pacientes CD20 + versus CD20 – se muestran en la tabla 1, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

Análisis de supervivencia según la expresión de CD20, excluyendo pacientes que recibieron rituximab:

Se evaluó el porcentaje de pacientes que alcanzó RC a las 4 semanas luego de la inducción siendo este del 59.7% (n = 47) en los pacientes CD20 + y 65% (n = 52) en el grupo de pacientes CD20 –, sin diferencia significativa (p = 0.6).

En relación a la SG (figura 1A), se encontró que la mediana de supervivencia fue de 6.87 meses (95% CI, 4.3 a 9.34) en pacientes CD20 + y de 11.17 meses (95% CI, 7.43 a 14.9) en los pacientes CD20 - (p = 0.008).

Análisis por grupos de edad: Al comparar la mediana de SG según grupos de edad, se encontró que la diferencia permaneció significativa en los adolescentes y adultos jóvenes (18 a 39 años), siendo esta de 7.2 meses (95% CI, 3.37 a 11.02) en pacientes CD20 + y de 15.9 meses (95% CI, 8.47 a 23.32) en los pacientes CD20 - (p = 0.031). En los pacientes de 40 a 59 años no se encontró una diferencia significativa en la SG: 5.27 meses (95% CI, 0.94 a 9.59) en los pacientes CD20 + y 8.13 meses (95% CI, 5.71 a 10.54) los pacientes CD20 - (p = 0.275) (Figura 1B – 1C).

El 61.18% (n = 93) de pacientes recibió como tratamiento Hyper-CVAD y el 29.6% (n = 45) recibió como tratamiento esquema institucional HOP0612. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos esquemas de tratamiento para SLE y SG. El impacto pronóstico del CD20+ se vio únicamente en los pacientes tratados con Hyper-CVAD (SLE: 2.46 meses vs 7.91 meses, p = 0.039 y SG: 7.2 meses vs 13.1 meses, p = 0.012) en relación a los pacientes CD20- y no en los pacientes que recibieron el esquema institucional.

Tratamiento con rituximab:

El porcentaje de pacientes con LLA-B CD20 + que recibió rituximab fue del 7.2% (n = 10). Al comparar las características basales de los pacientes CD20 + que recibieron rituximab con los que no lo recibieron, no se encontraron diferencias significativas (Tabla 2). En el grupo de pacientes que recibió rituximab, el 100% alcanzó RC a las 4 semanas, en comparación con el 60% (n = 37) de los pacientes CD20 + que no recibieron rituximab (p = 0.014).

En relación a la SLE, la mediana en los pacientes CD20 + que recibieron rituximab no fue alcanzada, mientras que en los pacientes CD20 + que no recibieron rituximab fue de 2.72 meses (95% CI 0.74 a 4.7) y en los pacientes CD20 – fue de 6.24 meses (95% CI 3.36 a 7.17), p = 0.007. (Figura 2A)

Cuando se realizó el análisis de la SLE por grupos de edad se encontró que la diferencia permaneció significativa en los adolescentes y adultos jóvenes (18 a 39 años); en los pacientes que recibieron rituximab la mediana no fue alcanzada, en los pacientes CD20 + que no recibieron rituximab fue de 3.91 meses (IC 95%, 0.64 a 7.17) y en los pacientes CD20 – fue de 7.91 meses (IC 95%, 4.46 a 11.37) p = 0.025. (Figura 2B).

En los pacientes de 40 a 59 años esta diferencia no fue estadísticamente significativa: SLE en pacientes CD20 + que recibieron rituximab fue de 8.98 meses (95% CI, 0.0 a 34.92), en los pacientes CD20 + que no recibieron rituximab fue de 1.28 meses (95% CI, 0.0 a 4.51) y 3.91 meses (95% CI, 0.0 a 9.1) en los pacientes CD20 - p = 0.179 (Figura 2C).

En relación a la mediana de SG (Figura 2D), la mediana de supervivencia para los pacientes CD20 + que recibieron rituximab no fue alcanzada, mientras que en los pacientes CD20 + que no recibieron rituximab fue de 6.87 meses (95% CI 4.3 a 9.43) y en los pacientes CD20 – fue de 11.67 meses (95% CI 7.84 – 15.49) p = 0.001.

De la misma forma, la diferencia permaneció significativa en los adolescentes y adultos jóvenes (18 a 39 años); en los pacientes que recibieron rituximab la mediana no fue alcanzada, en los pacientes CD20 + que no recibieron rituximab fue de 7.2 meses (IC 95%, 3.37 a 11.02) y en los pacientes CD20 – fue de 16.4 meses (IC 95%, 9.01 a 23.78) p = 0.013. (Figura 2E).

En los pacientes de 40 a 59 años la mediana de SG del grupo CD20 + que recibió rituximab fue de 10.83 meses, 5.27 meses (95% CI, 0.94 a 9.59) en los pacientes CD20 + que no recibieron rituximab y 8.13 meses (95% CI, 5.71 a 10.54) en los pacientes CD20 -, p = 0.111 (Figura 2F)

En el caso de los pacientes mayores de 60 ninguno de ellos recibió rituximab por lo cual no fueron incluidos en el análisis.

Hicimos un subanálisis de los pacientes CD20+, tratados exclusivamente con Hyper-CVAD (con o sin rituximab) y el uso de rituximab impactó de forma estadísticamente significativa

en la SG de estos pacientes: con R-Hyper-CVAD la mediana de SG no fue alcanzada y con Hyper-CVAD fue de 7.23 meses (95% IC, 4.23 a 10.22 meses), $p = 0.001$

Análisis multivariado:

Se realizó análisis uni y multivariado para SG en pacientes CD 20 +. En el análisis multivariado (Tabla 3) resultaron como variables significativas el uso de rituximab (HR: 0.28, IC 95%: 0.085 a 0.924, $p = 0.037$) y lograr la remisión completa a las 4 semanas (HR: 0.130 IC 95%: 0.069 a 0.243, $p = 0.000$).

DISCUSIÓN:

En el presente estudio encontramos que en los pacientes con LLA-B el porcentaje de blastos que tenían al menos 20% de expresión de CD20 correspondió al 47.4% de los casos, y esto fue mucho más frecuente en los pacientes de 18 a 39 años (58.33%); estos resultados son similares a los reportados en la literatura (Thomas DA reportó la expresión de CD20 en 48.5% entre los 15 a 59 años¹⁵), sin embargo en muchos estudios no se ha estratificado por grupos de edad. En otros estudios realizados en poblaciones diferentes a la estadounidense como por ejemplo en un estudio de Solano Ganesta et al reportaron un 61% de expresión de CD20 en población mexicana¹⁷.

En nuestro estudio la expresión de CD20 mostró tener un efecto pronóstico adverso significativo en relación a la SG únicamente en el grupo de pacientes de 18 a 39 años. Resultados similares publicados por Thomas DA et al muestran una menor tasa de SG de manera significativa en los pacientes menores de 30 años (35% vs 85% a 3 años $p = 0.009$)¹⁵. Cabe mencionar que el esquema de quimioterapia usado en este estudio fue Hyper-CVAD comparado con VAD/CVAD.

En una publicación realizada por Maury et al a diferencia de nuestro estudio, se encontró que la expresión de CD20 tuvo impacto negativo en la incidencia acumulada de recaídas (70% vs 24% $p = 0.006$) únicamente en aquellos pacientes con leucocitosis mayor a 30000/L, sin afectar la SG o la SLE¹⁶. Nosotros encontramos esta diferencia en todo el grupo y no exclusivamente en los pacientes con >30000 leucocitos.

Impacto del uso de Rituximab:

Aunque la población que recibió rituximab fue pequeña (7.2%), el uso de rituximab mejoró las tasas de RC (100% vs 60% $p = 0.014$), SLE (CD20 R+: Mediana NA CD20 R-: 3.91 meses CD20- 7.91 meses, $p = 0.025$) y SG (CD20 R+: Mediana NA CD20 R-: 7.2 meses CD20- 16.4 meses, $p = 0.013$), de manera significativa en los pacientes de 18 a 39 años.

En un estudio conducido por Thomas DA et al²⁵, la SG fue mayor en pacientes menores de 60 años (75% vs 47% $p = 0.003$). En este estudio los pacientes fueron tratados con HCVAD. Al analizar al subgrupo de pacientes CD20 + tratados con HCVAD (+/- Rituximab) corroboramos el beneficio en supervivencia que otorga el Rituximab en pacientes tratados con este esquema.

En otro estudio de carácter prospectivo, aleatorizado publicado por el grupo Maury S et al²⁵ encontraron que las tasas SLE fueron mayores de manera significativa para el grupo que uso rituximab (65% vs 52% $p = 0.04$); sin embargo sin diferencia significativa en la SG. Cabe mencionar que en este estudio se utilizó como tratamiento un protocolo inspirado en esquemas pediátricos.

En los esquemas de adultos utilizados en nuestro estudio así como en los estudios publicados por Thomas DA et al^{23,31} encontramos resultados con tendencias similares siendo el grupo de pacientes más jóvenes los favorecidos por la adición de rituximab. No queda tan claro el impacto en supervivencia global del tratamiento con rituximab utilizando esquemas de tipo pediátrico^{25,32,33}.

Es importante considerar que en el presente estudio así como en los mencionados previamente, se usó como punto de corte para considerar CD20 positivo la expresión igual o mayor al 20% de este marcador medido por citometría de flujo. Se ha reportado que existe modulación inmunofenotípica en respuesta al uso de esteroides y posterior al tratamiento de inducción lo cual incrementa el porcentaje de expresión de CD20 en los blastos de LLA-B^{34,35}; esto ha llevado a la investigación del uso de rituximab en pacientes con LLA-B con un punto de corte de expresión de CD20 más bajo; Thomas DA et al encontró un significativo valor pronóstico utilizando un punto de corte del 10% de expresión de CD20¹⁵. En conjunto estas aseveraciones nos llevan a considerar el beneficio que pueda tener el uso de rituximab en pacientes con menor expresión de CD20; estudio que se está llevando a cabo en el Reino Unido (UKALL14 ClinicalTrials.gov number, NCT01085617).

Otro punto importante es el número de aplicaciones de rituximab. En los diferentes estudios se ha utilizado entre 8 y 16 dosis durante distintas etapas del tratamiento. No se conoce con certeza cuál es el número de dosis óptimo de rituximab, sin embargo, se ha postulado que un mayor número de aplicaciones de rituximab puede llegar a reducir la incidencia de recaídas²⁵.

El papel que cumple rituximab en los pacientes Philadelphia positivo no es claro, la mayoría de los estudios que evalúan quimioterapia con rituximab se ha realizado en pacientes Philadelphia negativo. En nuestro estudio encontramos 2 pacientes Philadelphia positivo que además expresan CD20, en este contexto, el uso de inhibidores de tirosina kinasa ha mejorado de manera significativa la SLE así como la SG³⁶; sin embargo el uso de rituximab en este grupo no ha sido evaluado.

Limitaciones del presente estudio:

Las principales limitaciones del presente estudio son su carácter retrospectivo y el número pequeño de pacientes que recibió rituximab

CONCLUSIONES:

La expresión de CD20 se asocia a mal pronóstico en pacientes adultos con LLA-B en nuestra población, en particular en el grupo de 18 a 39 años; el uso de rituximab mejora de forma significativa el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foà R. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. *Current Opinion in Oncology*. 2006; 18(6):652-659.
- 2.- National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2013:Leukemia, annual incidence rates (acute lymphocytic leukemia).
- 3.- Siegel, R., Naishadham, D. and Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 2013; 63: 11–30.
- 4.- Hoelzer Dieter, Nicola Gökbüget. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews*, 2012; 26(1): 25 – 32
5. - Milena Sant, Claudia Allemani, Carmen Tereanu, Roberta De Angelis, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE Project. *Blood*. 2010; 116(19):3724-3734
6. - Stephen P. Hunger, Xiaomin Lu, Meenakshi Devidas, Bruce M. Camitta, et al. Improved Survival for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(14): 1663-69
7. - Elias Jabbour, Susan O’Brien, Marina Konopleva, Hagop Kantarjian. New Insights into the Pathophysiology and Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 2015; 121: 2517-28
- 8.- González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, Montaña-Figueroa EH, et al. Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (2): 167 - 71
9. - Lim, J. Y.-S., Bhatia, S., Robison, L. L. and Yang, J. J. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 120: 955–962.
- 10.- Perez-Saldivar, ML, Fajardo-Gutierrez, A, Bernaldez-Rios, R et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011; 11: 355-66
11. - Raponi S, Stefania De Propriis M, Intoppa S, Laura Milani M, Vitale A, Elia L, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(6): 1098-1107

12. - Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al: Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22 calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: A phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 403-411
13. - T Terwilliger, and M Abdul-Hay. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017; 7(6): e577
- 14.- Dieter Hoelzer. Novel Antibody-Based Therapies For Acute Lymphoblastic Leukemia. *ASH Education Book* December. 2011; 1: 243-249
- 15.- Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009; 113: 6330–7
- 16.- Maury S, Huguet F, Leguay T, Lacombe F, Maynadie M, Girard S, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010; 95: 324–8.
- 17.- Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Velasco-Ruiz I, Lutz JA, González-Llano O, et al. *Hematology*, 2012; 17(2): 66-70
18. - Walshe CA, Beers SA, French RR, Chan CH, Johnson PW, Packham GK, Glennie MJ, Cragg MS. Induction of cytosolic calcium flux by CD20 is dependent upon B Cell antigen receptor signaling. *J Biol Chem* 2008; 283(25): 16971–84.
19. - Thomas, D. A., Faderl, S., O'Brien, S., Bueso-Ramos, C., et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2006; 106: 1569–80
- 20.- Prica, A., Pratzner, A., Cheung, M., et al. Rituximab Improves Overall Survival in Patients Treated with CODOX-M/IVAC for Burkitt Lymphoma (BL) and B-Cell Lymphoma, Unclassifiable, with Features Intermediate between Diffuse Large B-Cell Lymphoma and BL (BCL-U): A Single Center Experience and Review of the Literature. *Journal of Cancer Therapy*. 2015; 6: 1-11.
- 21.- Rizzieri D, Johnson J, Byrd J, Lozanski G, Powell BL, Shea TC, et al. Efficacy and Toxicity of Rituximab and BriefDuration,High Intensity Chemotherapywith FilgrastimSupport for Burkitt or Burkitt – Like Leukemia/Lymphoma: *Br J Haematol*. 2014; 165(1): 102–11.
- 22.- Oriol A, Ribera JM, Bergua J, Gimenez Mesa E, Grande C, Esteve J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer* 2008; 113:117–25.

- 23.- Hoelzer D, Huettmann A, Kaul F, Irmer SI, Jaeckel NJ, Mohren M, et al. Immunochemotherapy with rituximab in adult CD20 B-precursor ALL improves molecular CR rate and outcome in standard risk (SR) as well as in high risk (HR) patients with SCT. *Haematologica* 2009; 94. Abstract # 481.
- 24.- Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy With a Modified Hyper-CVAD and Rituximab Regimen Improves Outcome in De Novo Philadelphia Chromosome–Negative Precursor B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2010. 28: 3880-89
- 25.- Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia, *N Engl J Med* 2016; 375: 1044-53
26. - Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
- 27.- Kantarjian, H., Thomas, D., O'Brien, S., Cortes, J., Giles, F., Jeha, S. et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2004; 101: 2788–801
- 28.- Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011; 25: 567-74.
29. - Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
30. - Cox C. Multinomial regression models based on continuation ratios. *Stat Med* 1988; 7: 435-41.
- 31.- Thomas, D. A., Faderl, S., O'Brien, S., Bueso-Ramos, C., Cortes, J., et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2006; 106: 1569–80.
- 32.- Maury S, Huguet F, Ifrah N, Dombret H, et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). L-asparaginase for adult CD20 positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010; 95: 1042-43.
- 33.- Chang H, Jiang A, Brandwein J. Prognostic relevance of CD20 in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010; 95: 1040-42.
- 34.- Gaipa G, Basso G, Maglia O. Drug-induced immunophenotypic modulation in childhood ALL: Implications for minimal residual disease detection. *Leukemia* 2005; 19: 49-56.

35. - Burnusuzov, H., Spasova, M., Murdjeva, M. Immunophenotypic Modulation of the Blast Cells in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Minimal Residual Disease Detection. *Folia Medica*, 2016; 58(1): 28-35

36.- Michael S. Mathisen, Susan O'Brien, Deborah Thomas, Jorge Cortes. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011; 6: 187 – 94

ANEXOS:

Tabla 1.Características de los pacientes

Abreviaturas: ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group, Hyper-CVAD: Ciclofosfamida hiper-faccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, Institucional: prednisona, metotrexate, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina

Variable		CD20		Valor p
		Positivo (72)	Negativo (80)	
Sexo	Masculino	59.72% (43)	53.75% (43)	0.62
Edad	18 a 39 (AYA)	58.33% (42)	67.5% (54)	0.84
	40 a 59	38.88% (28)	22.5% (18)	
	> 60	2.7% (2)	10% (8)	
ECOG	0 a 1	76.25% (61)	77.78% (56)	0.47
Leucocitos > 30 000		23.61% (17)	28.75% (23)	0.47
Filadelfia +		9.72% (7)	20% (16)	0.87
Tratamiento	HCVAD	62.6% (45)	60% (48)	0.094
	Institucional	33.33% (24)	26.25% (21)	
	Otro	4.17% (3)	13.75% (11)	

Tabla 2. Características de los pacientes CD20 positivo según el uso de rituximab

Variable	Rituximab		Valor p	
	Sí (10)	N0 (62)		
Sexo	Masculino	40% (4)	61.29% (38)	0.3
Edad	18 a 39 (AYA)	60% (6)	58.06% (36)	0.78
	40 a 59	40% (4)	38.71% (24)	
	> 60	-	3.23% (2)	
ECOG	0 a 1	90% (9)	75.81% (47)	0.39
Leucocitos > 30 000		40% (4)	20.97% (13)	0.17
Philadelfia +		20% (2)	8.06% (5)	0.51

Tabla 3. Análisis Multivariado

Variable	Análisis Univariado			Análisis Multivariado		
	HR	IC - 95%	Valor p	HR	IC - 95%	Valor p
Grupo de edad	1.43	0.92 - 2.23	0.11			
ECOG	1.3	0.84 - 2.07	0.23			

Leucocitos > 30000	1.3	0.71	2.35	0.38				
Ph positivo	1.11	0.99	1.25	0.074				
Citogenética de alto riesgo	0.96	0.5	1.86	0.92				
RC a las 4 semanas	0.1	0.058	0.2	0.0001	0.28	0.85	0.93	0.037
Rituximab	0.19	0.059	0.61	0.005	0.12	0.069	0.24	0.0001

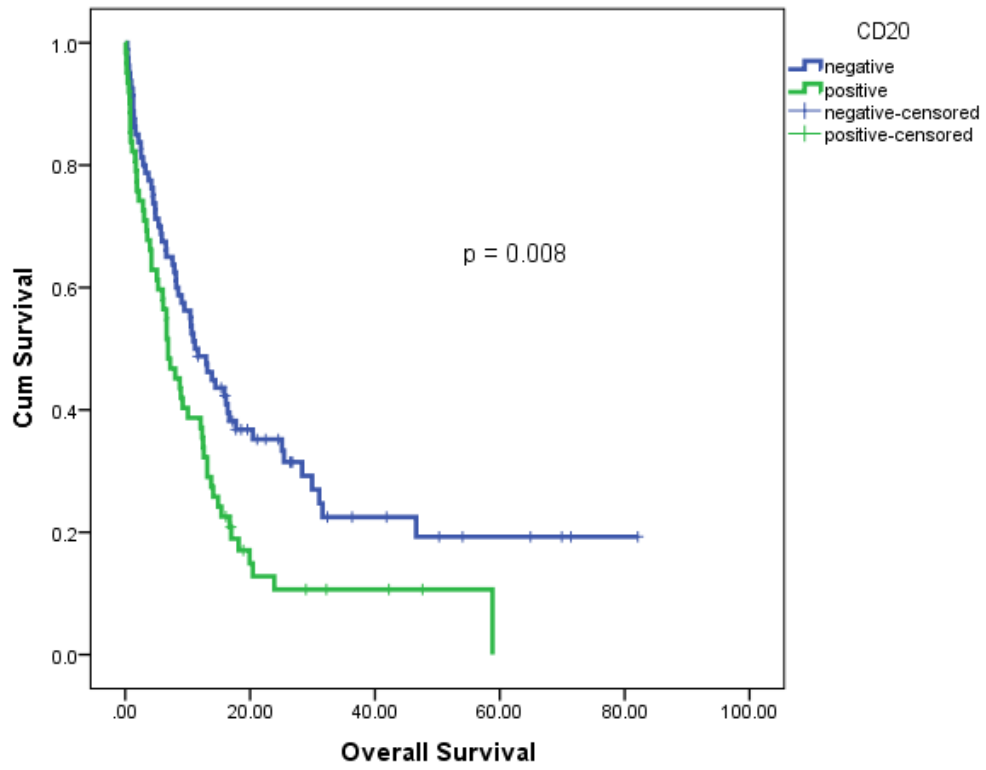
Figura 1 Supervivencia Global (Excluyendo a pacientes que recibieron rituximab)

Panel A: Supervivencia Global Según la expresión de CD20

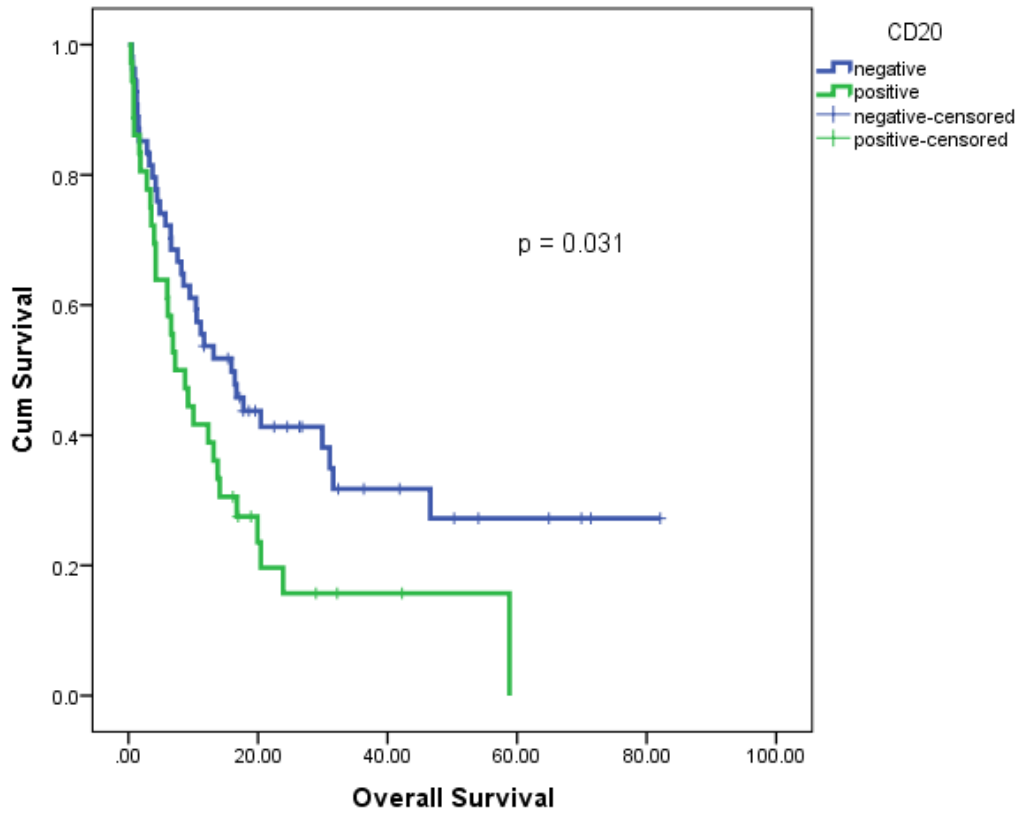
Panel B: Supervivencia Global de pacientes de 18 a 39 años según la expresión de CD20,

Panel C: Supervivencia Global de pacientes de 40 a 59 años según la expresión de CD20

A



B



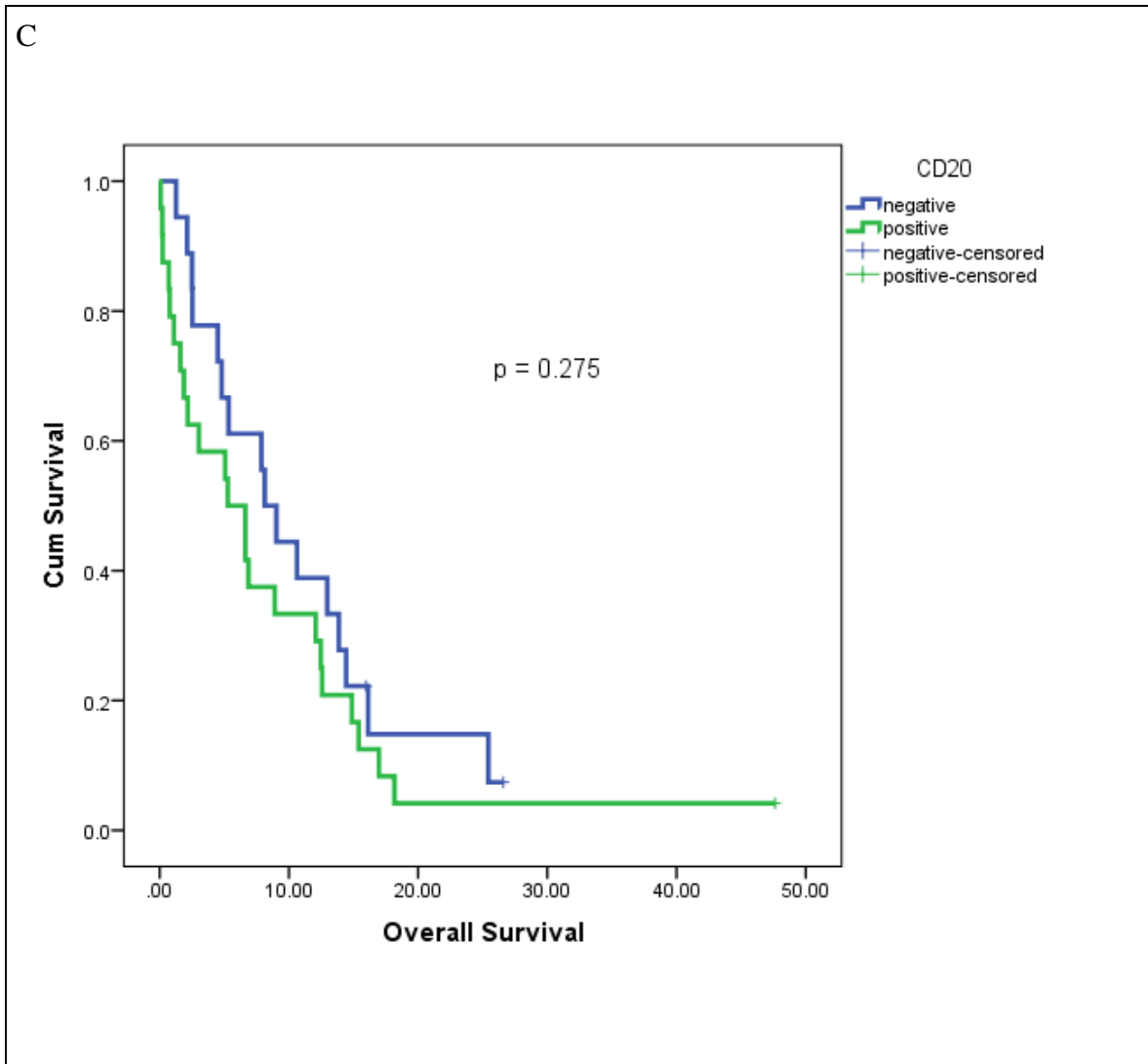


Figura 2. Tratamiento con rituximab: Supervivencia libre de evento y supervivencia global

Panel A: Supervivencia Libre de evento

Panel B: Supervivencia Libre de evento, pacientes de 18 a 39 años

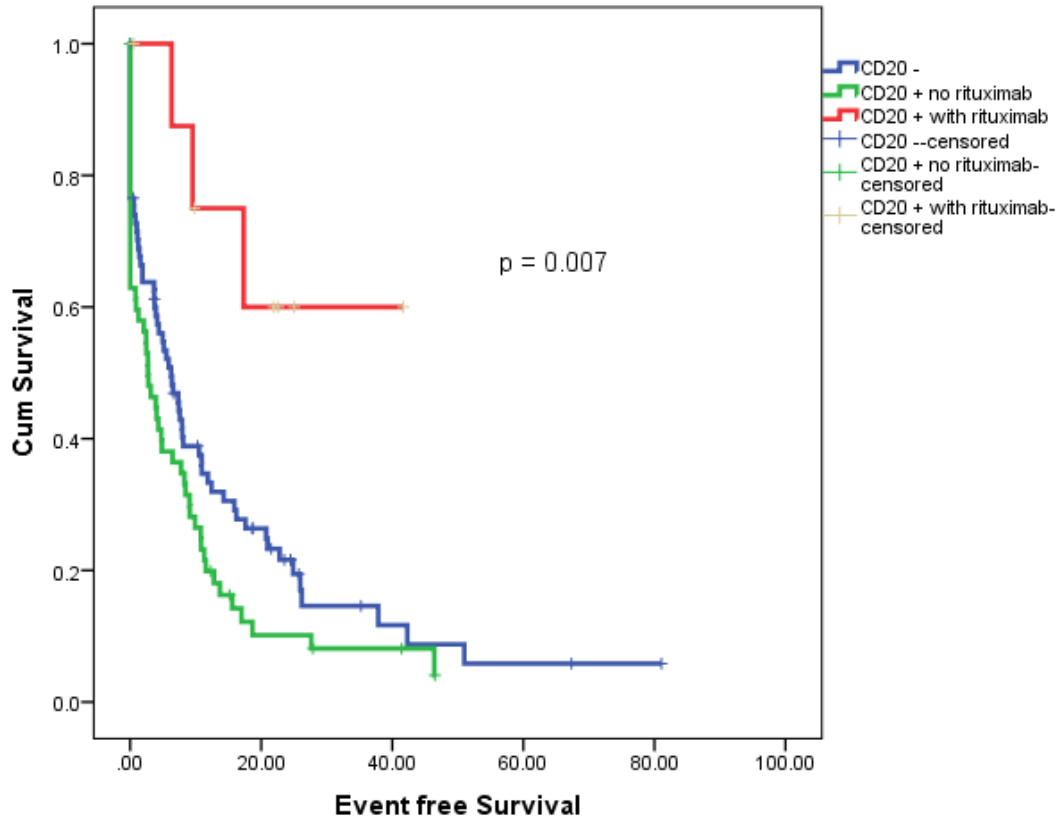
Panel C: Supervivencia Libre de evento, pacientes de 40 a 59 años

Panel D: Supervivencia global

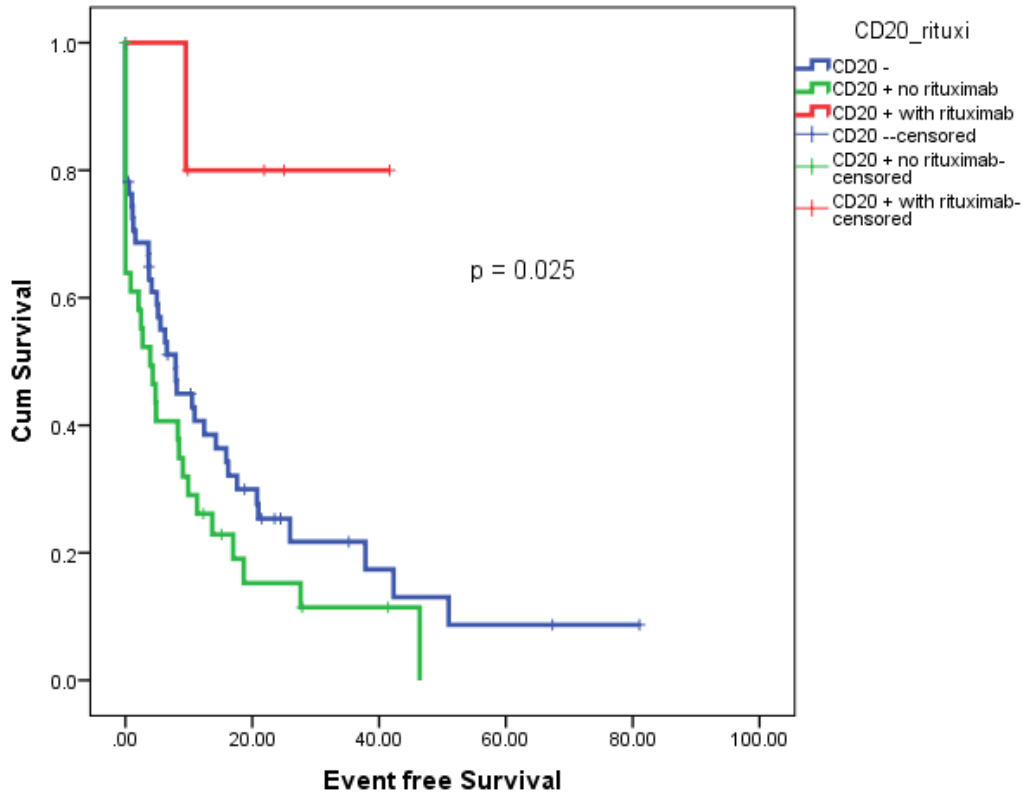
Panel E: Supervivencia global, pacientes de 18 a 39 años

Panel F: Supervivencia global, pacientes de 18 a 39 años

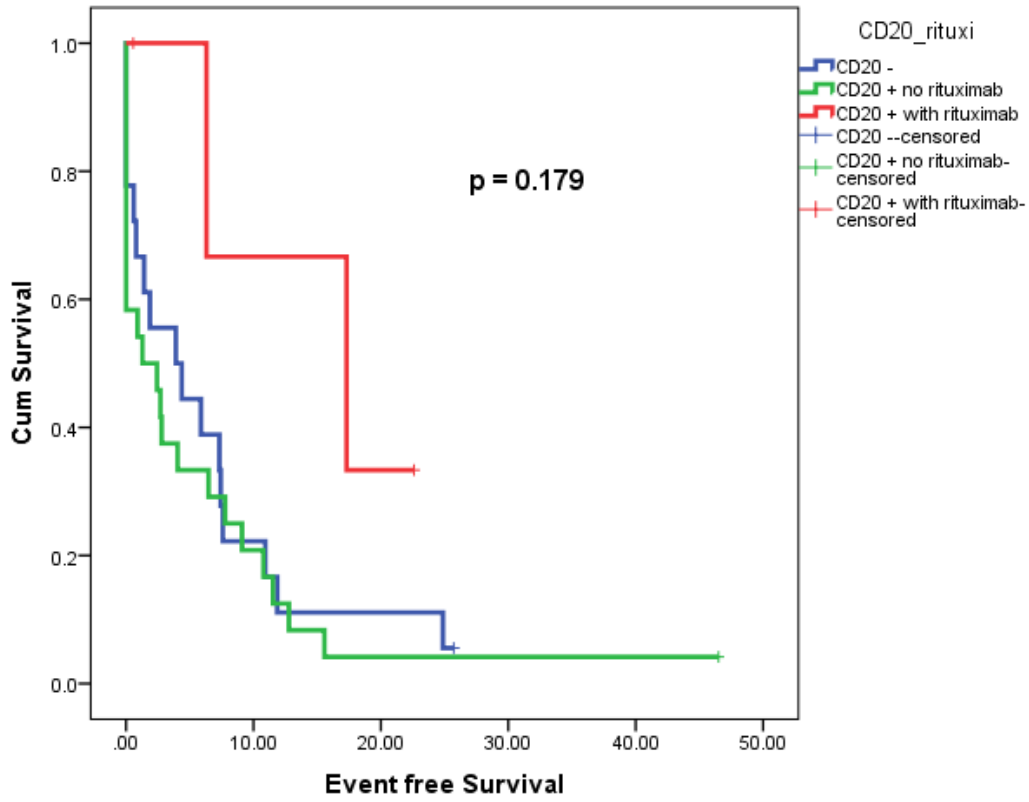
A



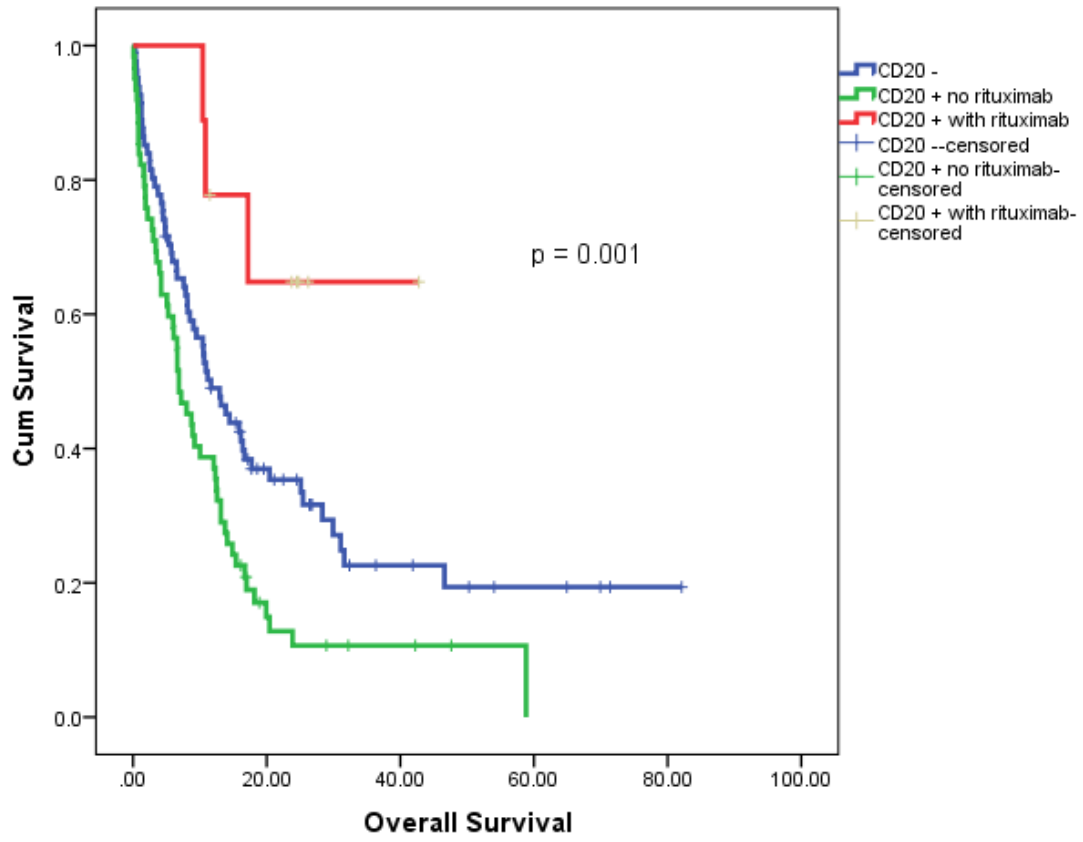
B



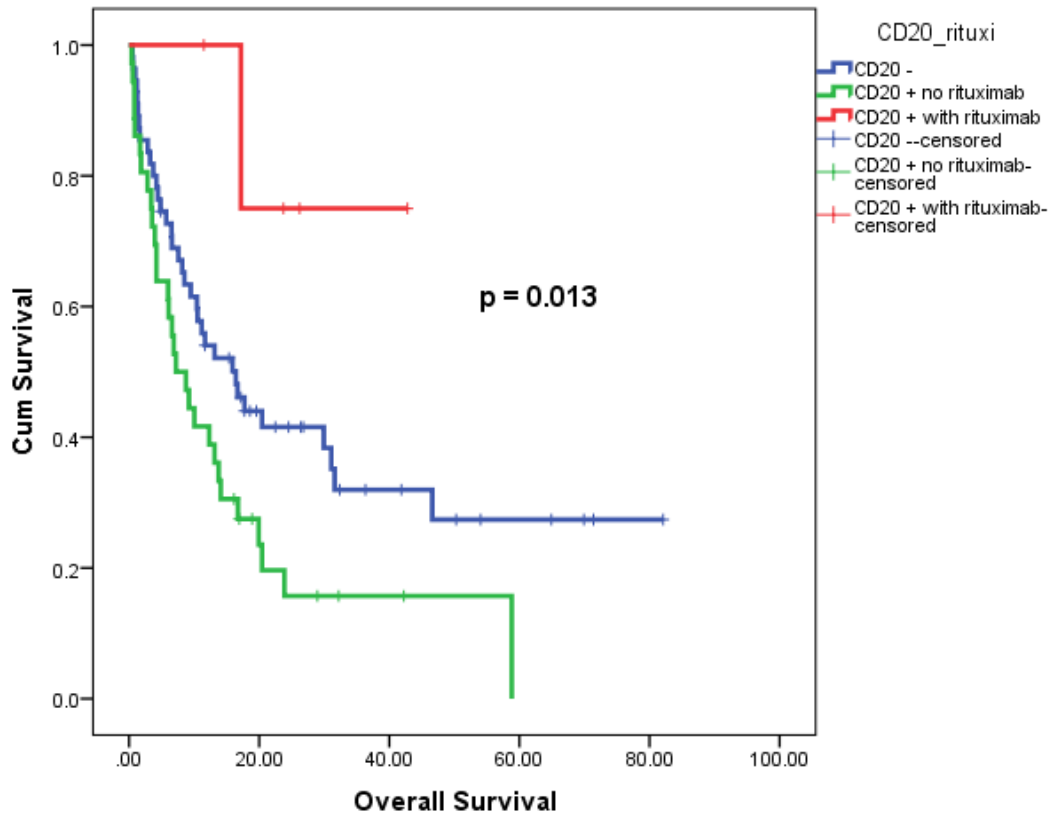
C



D



E



F

