



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**“Factores de Riesgo (al Diagnóstico) Asociados a Refractoriedad Primaria
en Pacientes AYA con Leucemia Linfoblástica B de Novo Tratados en el
INCan”**

Tesis que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

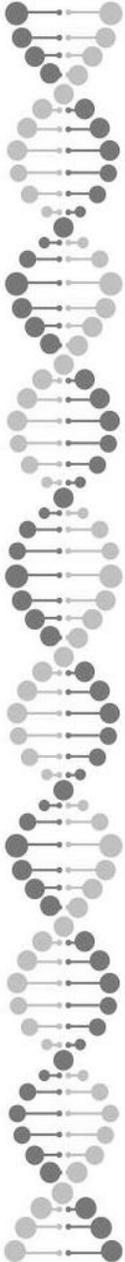
Presenta:

Claudia Alejandra Martínez Murillo

Director de la tesis:

Víctor Itaí Urbalejo Cenicerros

Ciudad de México, abril de 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 mis padres y hermanos por haber sido mi apoyo a lo largo de toda mi residencia médica y a lo largo de mi vida.

A mi novio Rolando Vicente por acompañarme de forma incondicional en esta experiencia.

A mis pacientes por permitirme aprender de ellos

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Cancerología, por brindarme la oportunidad de formarme como hematóloga.

A mi tutor el Dr. Víctor Urbalejo por ayudarme en la elaboración de este proyecto.

A mis compañeros Omar, Gilda y Elena por su amistad y apoyo durante estos tres años, gracias por permitirme aprender de ustedes.

INDICE

INTRODUCCION.....	6
MARCO TEORICO	8
Definiciones y características generales.....	8
Epidemiología	8
Fisiopatología.....	9
Factores predisponentes	10
Alteraciones cromosómicas recurrentes	11
Pacientes AYA Philadelphia like positivos (Ph like+)	13
Clasificación	14
Presentación clínica.....	15
Diagnostico.....	16
Factores pronósticos	17
Tratamiento.....	19
Enfermedad mínima residual (EMR)	24
Evaluación de la enfermedad.....	25
Enfermedad refractaria.....	26
Características de la LLA-B R/R.....	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
HIPÓTESIS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	30
JUSTIFICACIÓN	31
OBJETIVOS.....	33
MATERIALES Y METODOS.....	34
Diseño del estudio	34
Criterios de selección de la población.....	34
Recolección de la información.....	35
Operalización de las variables	35
Análisis estadístico	39
Aspectos éticos	40
RESULTADOS	41
Características de la población.....	41
DISCUSIONES	53

CONCLUSIONES	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

INTRODUCCION

La leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) es la segunda leucemia aguda más común en adultos, con una incidencia de más de 6500 casos por año solo en los Estados Unidos. (1)

Si bien el 80 % de la LLA-B ocurre en niños, representa una enfermedad devastadora cuando ocurre en adultos. Dentro de los Estados Unidos, la incidencia de LLA-B se estima en 1.5 por 100,000 habitantes (2). Solo en 2020 se diagnosticaron aproximadamente 6590 casos nuevos, con más de 1520 muertes por LLA-B (Sociedad Estadounidense del Cáncer). La incidencia de la LLA-B sigue una distribución bimodal, con el primer pico en la niñez y el segundo alrededor de los 50 (3). Solo se observa un pequeño aumento en la incidencia de esta enfermedad después de este rango de edad, con alrededor del 60% de las leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas antes de los 20 años. El resultado ha mejorado considerablemente en las últimas cuatro décadas, con un aumento de la supervivencia general a los 5 años del 31 % en 1975 a casi el 70 % en 2009. Sin embargo, estos resultados esconden importantes disparidades; aunque la supervivencia general a los 5 años alcanzó el 90 % en niños con leucemia linfoblástica aguda, solo el 25 % de los pacientes mayores de 50 años estaban vivos 5 años después del diagnóstico. El pronóstico para los ancianos sigue siendo muy pobre al representar un grupo heterogéneo con distintas agrupaciones morfológicas, citogenéticas y moleculares (4).

La adopción exitosa de la quimioterapia intensiva de inspiración pediátrica en el tratamiento de adultos jóvenes (<40 años) con LLA ha mejorado significativamente la supervivencia general con tasas que se acercan al 65-80 %. Además, las inmunoterapias novedosas, como blinatumomab, inotuzumab, ozogamicina y CAR-T ofrecen nuevas opciones de tratamiento para La LLA de linaje B.

La enfermedad residual medible (MRD) es el predictor independiente más poderoso del riesgo de recaída y supervivencia a largo plazo en adultos y niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA). La positividad de la MRD y la refractariedad primaria siguen siendo subgrupos de alto riesgo, con un pronóstico generalmente precario y resultados inferiores en comparación con los pacientes que logran la enfermedad MRD-ve al final de la inducción, en América Latina (LATAM) y específicamente en México, faltan datos que ayuden a identificar factores de riesgo al momento del diagnóstico asociados a ambos subgrupos.

MARCO TEORICO

Definiciones y características generales

La LLA es una proliferación maligna de células linfoides bloqueadas en una etapa temprana de diferenciación que puede invadir la médula ósea, la sangre y sitios extramedulares. ⁽¹⁸⁾

El paciente Adolescente y Adulto Joven (AYA) según la base de datos SEER (Programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) considera que un paciente AYA es aquel que recibe un diagnóstico entre los 15 y los 29 años de edad, mientras que el Grupo de revisión del progreso oncológico AYA del NCI amplía el rango de edad AYA a 15–39 años. ⁽¹⁾⁽²⁾

Múltiples grupos de estudios han realizado análisis retrospectivos de los resultados del tratamiento comparando los resultados de los ensayos de quimioterapia pediátrica con los de adultos en adolescentes y pacientes con AYA. Los cuales han sugerido que los AYA con LLA-B tienen mejores tasas de supervivencia cuando se tratan con un régimen pediátrico. Utilizando una dosificación significativamente más intensiva de varios agentes terapéuticos incluidos glucocorticoides, vincristina y L-asparaginasa, así como una profilaxis más intensiva y prolongada del sistema nervioso central (SNC). ⁽⁶⁾

Epidemiología

La LLA típicamente muestra una distribución bimodal con el primer pico alrededor de los 5 años y el segundo en la edad adulta (alrededor de los 50 años). Alrededor del 60% de la LLA es diagnosticada antes de los 20 años. Se reporta una incidencia anual de 1,1 por 100,000 en Europa en el 2016. ⁽¹⁹⁾ En Estados Unidos, su incidencia se estimó en 1.57 por 1000,00 personas en 2014, con aproximadamente 5960 nuevos casos diagnosticados y 1470 muertes en 2018. ⁽²⁰⁾ La relación hombre: mujer es de aproximadamente 1,2:1. ⁽¹⁹⁾

El resultado ha mejorado considerablemente en las últimas cuatro décadas, con un aumento de 5 años de supervivencia global (SG) del 31 % en 1975 a casi el 70 % en 2009. Sin embargo, estos resultados esconden disparidades importantes;

aunque la SG a los 5 años alcanzó el 90 % en niños con LLA, solo el 25 % de los pacientes mayores de 50 años estaban vivos 5 años después del diagnóstico, lo que destaca la necesidad de mejoras adicionales en el tratamiento de los pacientes adultos mayores (≥ 40 años). ^(21,22,23)

Durante la última década, se ha logrado un gran progreso en la comprensión de la fisiopatología de la leucemia linfoblástica aguda con los avances en biología molecular, y el tratamiento también está cambiando con el desarrollo de la inmunoterapia. ⁽²¹⁾

Fisiopatología

La patogenia de la LLA implica la proliferación y diferenciación anormales de una población clonal de células linfoides. ⁽²⁴⁾ Las aberraciones cromosómicas son el sello distintivo de la LLA, pero no son suficientes para su génesis. Las translocaciones características incluyen t(12;21) [ETV6-RUNX1], t(1;19) [TCF3-PBX1], t(9;22) [BCR-ABL1] y el reordenamiento de MLL. ⁽²⁵⁾ Más recientemente, una variante con un gen similar se ha identificado el perfil de expresión de LLA Ph-positivo (Filadelfia) pero sin el reordenamiento BCR-ABL1. En este sentido, en más del 80 % de los casos de la denominada LLA Ph-like, la variante posee deleciones en factores de transcripción clave implicados en el desarrollo de las células B, incluido el dedo de zinc 1 de la familia IKAROS (IKZF1), el factor de transcripción 3 (E2A), factor 1 de células B tempranas (EBF1) y PAX5. ^(23,25) De manera similar, se observan mutaciones activadoras de cinasas en el 90 % de las LLA Ph-like. Los más comunes incluyen reordenamientos que involucran ABL1, JAK2, PDGFRB, CRLF2 y EPOR, mutaciones activadoras de IL7R y FLT3 y deleción de SH2B3, que codifica el regulador LNK negativo para JAK2. ⁽²⁴⁾ Esto tiene implicaciones terapéuticas significativas, ya que sugiere que la LLA Ph-like, que tiende a tener un peor pronóstico, puede responder a los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI). De hecho, Roberts et al., demostraron que las líneas celulares y las células leucémicas humanas que expresan ABL1, ABL2, CSF1R y PDGFRB eran modelos de xenoinjertos humanos sensibles in vitro e in vivo a los TKI de segunda generación; aquellos con reordenamientos de EPOR y JAK2 fueron sensibles a los inhibidores

de la cinasa JAK (por ejemplo, ruxolitinib); y aquellos con fusión ETV6-NTRK3 fueron sensibles a los inhibidores de ALK crizotinib. ⁽²⁶⁾

Holmfeldt et al. describieron recientemente la base genética de otro subgrupo con malos resultados, la LLA hipodiploide. En la LLA casi haploide (de 24 a 31 cromosomas), se observaron alteraciones en la tirosina cinasa o la señalización de Ras en el 71 % de los casos y en el dedo de zinc 3 de la familia IKAROS (IKZF3) en el 13 % de los casos. En cambio, la LLA hipodiploide baja (32-39 cromosomas), las alteraciones en p53 (91 %), IKZF2 (53 %) y RB1 (41 %) fueron más frecuentes. Tanto los casi haploides como los hipodiploides bajos exhibieron activación de las vías de señalización Ras y PI3K, lo que sugiere que estas vías pueden ser un objetivo para la terapia en la LLA hipodiploide grave. ⁽²⁷⁾

Factores predisponentes

Aunque la mayoría de las leucemias linfoblásticas agudas surgen en individuos sanos, en algunos pacientes se han identificado factores de riesgo ambientales y de susceptibilidad genética heredada. En la población pediátrica, se han identificado varios síndromes genéticos que predisponen a los individuos a la leucemia linfoblástica aguda, y las variantes alélicas comunes se han asociado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad con un efecto aditivo. ⁽¹⁵⁾ Además de algunas enfermedades caracterizadas por daños en el mecanismo de reparación del ADN (p. ej., ataxia-telangiectasia), los pacientes con trisomía 21 también tienen más probabilidades de desarrollar LLA. Además, la radiación radiactiva y la exposición a sustancias químicas mielotóxicas, por ejemplo, cloranfenicol o bencol, facilitan el desarrollo de la LLA. En algunos casos con menor frecuencia, la LLA surge como una neoplasia secundaria después de la radioterapia y la quimioterapia con agentes especiales. Por lo tanto, la base genética parece ser poligénica. Los genes identificados en los estudios de asociación del genoma completo para esta enfermedad están directamente involucrados en la proliferación y diferenciación de las células sanguíneas, lo que sugiere que la variante genética heredada probablemente contribuyó directamente a una vulnerabilidad genética de las células

hematopoyéticas, lo que lleva a la iniciación y promoción de la tumorigénesis en el útero y después del nacimiento. Es importante destacar que no se recomienda la detección de susceptibilidad genética ya que la mayoría de los niños con variantes genéticas asociadas nunca desarrollarán LLA. ^(26,27)

La exposición intrauterina a radiaciones ionizantes, pesticidas y solventes también se ha relacionado con un mayor riesgo de leucemia infantil. Los genes de fusión específicos de la leucemia o los reordenamientos del gen de la inmunoglobulina (Ig) y de la Ig clonal se identificaron en tarjetas de puntos neonatales (Guthrie) de pacientes que desarrollaron LLA más tarde. ^(19,25,26)

Alteraciones cromosómicas recurrentes

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B presenta alteraciones citogenéticas recurrentes, muchas con implicaciones pronósticas.

La hiperdiploidía alta (ganancia de al menos cinco cromosomas) es Presente en el 25% de los casos de leucemia linfoblástica aguda infantil y en menos del 3% de los adolescentes y jóvenes. adultos (AYA) y adultos, y se asocia con un favorable. Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide alta tienen mutaciones en los genes de histona modificadores (CREBBP, WHSC1, SUV420H1, SETD2 y EZH2) o la vía de señalización RTK-RAS (FLT3, NRAS, KRAS y PTPN11) ⁽³³⁾

La leucemia linfoblástica aguda hipodiploide (<44 cromosomas) comprende dos subtipos con distintos perfiles transcripcionales y alteraciones genéticas: Casi haploide leucemia linfoblástica aguda (24 a 31 cromosomas) con mutaciones activadoras de RAS e IKZF3 es raro tanto en niños (aproximadamente 2%) y en AYA y adultos (<1%). Leucemia linfoblástica aguda hipodiploide baja (32-39 cromosomas) tiene alteraciones de TP53 (que es heredado con frecuencia), IKZF2 y RB1. Hipodiploide bajo La leucemia linfoblástica aguda tiene un pronóstico muy precario^{15,16}. La frecuencia aumenta con la edad, de ser extremadamente poco común en niños (<1%), al 5% en los AYA y más del 10% en adultos.⁽³⁴⁾

Con respecto a la translocación, linfoblástica aguda con reordenamientos del linaje mixto gen de la leucemia (KMT2A, anteriormente conocido como MLL) (11q23) tiene una distribución bifásica y con frecuencia diagnosticados en lactantes de 0 a 1 año de edad (hasta un 80%), en números bajos en niños y en AYA (5%), y aumenta en adultos (aproximadamente el 15%). Bebés con La leucemia linfoblástica aguda con reordenamiento de MLL ha muy pocas mutaciones adicionales, lo que sugiere que este La alteración genética por sí sola es suficiente para inducir leucemia. transformación. Los reordenamientos MLL están asociados con muy mal pronóstico (35)

Los genes de fusión, ETV6-RUNX1 (translocación [t (12; 21) (q13; q22)]) y TCF3 – PBX1 (translocación [t (1; 19) (q23; p13)]) ambos se asocian con un pronóstico favorable (tabla 1) 19,20. ETV6 – RUNX1 es frecuente en la leucemia linfoblástica aguda infantil (aproximadamente el 30%) y menos frecuente en los AYA y adultos (<5%), mientras que TCF3 – PBX1 está presente en aproximadamente el 5% de los niños y adultos con esta enfermedad. (36)

Por el contrario, el gen de fusión TCF3-HLF, una variante de la translocación t (1; 19) (q23; p13), se asocia con una mala pronóstico y está presente en menos del 1% de los casos agudos leucemia linfoblástica.21 La frecuencia de pacientes con BCR-ABL (Filadelfia cromosoma [t (9; 22) (q34; q11)]) - la leucemia linfoblástica aguda positiva aumenta con la edad: 2-5% en la infancia, 6% en AYA y más del 25% en adultos. Este gen el evento de fusión se asocia con un mal pronóstico; sin embargo, el resultado mejora considerablemente con el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa.22-24 Las mutaciones IKZF1 son un distintivo de BCR-ABL1 y el cromosoma Filadelfia como la leucemia linfoblástica aguda, y se correlacionan con pronóstico muy malo. (37)

Genetic abnormality	Frequency (%)		Estimated event-free survival (%)		Therapeutics
	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	
B-cell					
Hyperdiploidy (>50 chromosomes)	6–7	23–29	30–50 at 5 years	80–90 at 5 years	Antimetabolites
Hypodiploidy (<44 chromosomes)	2	1	10–20 at 3 years	30–40 at 3 years	
t(12;21)(p13;q22)/ <i>ETV6-RUNX1</i> fusion	0–3	20–25	Unknown	85–95 at 5 years	Intensive asparaginase
t(1;19)(q23;p13.3)/ <i>TCF3-PBX1</i> fusion	2–3	4–5	40–70 at 3 years	85–90 at 5 years	High-dose methotrexate
t(9;22)(q34;q11)/ <i>BCR-ABL1</i> fusion	25–30	2–3	40–60 at 2 years	70 at 5 years (DFS)	ABL1 tyrosine kinase inhibitors (imatinib/dasatinib)
t(4;11)(q21;q23)/ <i>KMT2A -AF4</i> fusion	3–7	2	10–20 at 3 years	30–40 at 5 years	Several principles tested
<i>BCR-ABL1</i> -like/Ph-like	Unknown	15–20	Unknown	40–50 at 5 years	Tyrosine kinase/JAK2 inhibitors in some cases
<i>iAMP21</i>	Unknown	2	Unknown	60–70 at 5 years	HR therapy
<i>DUX4</i> -rearrangements (+/- associated ERG-deletions)	5–10	4–5	Unknown	ERG-del “favorable”	Unknown
<i>ETV-RUNX1</i> -like	Unknown	1–3	Unknown	“Few relapses”	Unknown
<i>ZNF384</i> rearrangements	4–11	1–6	Unknown	Unclear/mixed	Unknown
<i>MEF2D</i> rearrangements	5	1–4	Unknown	72	Unknown
T-cell					
<i>NOTCH1</i> mutations	60–70	50	~50 at 4 years	90 at 5 years	γ-Secretase inhibitors
<i>HOX11</i> overexpression	30	7	70–80 at 3 years	90 at 5 years	
<i>HOX11L2</i>	13	20	~20 at 2 years	~45 at 5 years	
t(9;9)(q34;q34)/ <i>NUP214-ABL1</i> fusion	5	4	Unknown	Unknown	ABL kinase inhibitors (imatinib/dasatinib)

Pacientes AYA Philadelphia like positivos (Ph like+)

Los AYA y los adultos tienen una mayor prevalencia de leucemia linfoblástica aguda con anomalías moleculares de alto riesgo (reordenamiento *BCR-ABL1*, similar al cromosoma Filadelfia), mutaciones de la proteína tumoral p53 (*TP53*) en la LLA-B recidivante y menos subtipos de bajo riesgo (hiperdiploidía, *ETV6-RUNX1*), lo que respalda un papel para el escape del estrés genotóxico en la progresión de la leucemia. ⁽¹⁾ Los factores de pronóstico adverso asociados con la raza (negro) y el origen étnico (hispano) se han relacionado con factores socioeconómicos y diferencias en las variaciones genómicas. Por ejemplo, los reordenamientos somáticos de *CRLF2* asociados con un mal pronóstico están sobrerrepresentados en hispanos. ⁽¹⁵⁾ La leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph like representa el 15-30% de la LLA de linaje B, con una incidencia creciente a partir de la adolescencia. El creciente interés en este subgrupo de LLA surge del perfil distintivo de expresión génica, que se asemeja al de los verdaderos casos Ph positivos, y por el resultado

clínico desfavorable.⁽⁴⁸⁾ La caracterización genética profunda y a gran escala ha demostrado que la mayoría de los casos de LLA tipo Ph like portan genes de fusión que involucran tirosina quinasas (es decir, reordenamientos ABL y JAK2), o reordenamientos del receptor de citoquinas (es decir, P2RY8 / CRLF2 e IGH / CRLF2), frecuentemente asociados con mutaciones de los genes de la vía JAK / STAT. Dado que la enfermedad residual mínima (ERM) se considera hoy en día el factor pronóstico más importante en la LLA, el papel del estado Ph-like se ha investigado en el contexto de los protocolos impulsados por ERM, con resultados contradictorios. Roberts y sus colegas informaron en una cohorte pediátrica que los pacientes similares a Ph, aunque mostraban niveles más altos de ERM al final de la inducción, tenían una probabilidad de supervivencia similar a la de la LLA infantil no similar a Ph cuando se trataban con terapias intensivas.⁽⁴⁹⁾

En adolescentes y adultos jóvenes, los resultados del ensayo CALGB10403, basado en un régimen inspirado en el pediátrico, han demostrado que los parámetros asociados con tasas de supervivencia inferiores estaban representados por la firma Ph-like y la obesidad.⁽⁴⁸⁾

La evaluación de la ERM, indican que en los pacientes similares a Ph hay una persistencia de ERM significativamente mayor en todos los pacientes evaluados en comparación con los casos no similares a Ph. Consistentemente, los análisis univariados para los resultados de MRD mostraron que, al considerar tanto los parámetros clínicamente relevantes como los marcadores pronósticos genéticos, solo el estado similar a Ph fue un factor de riesgo para ser MRD positivo en TP2. ⁽⁴⁸⁾

Clasificación

El primer intento de clasificar la LLA fue el criterio morfológico franco - estadounidense británico (FAB) que dividió la LLA en 3 subtipos (L1, L2 y L3) según el tamaño celular, el citoplasma, el nucleolo, la vacuolación y la basofilia. ⁽²⁸⁾ En 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación compuesta con base en la morfología y el perfil citogenético de los blastos

leucémicos e identificó tres tipos de LLA: linfoblástica B, linfoblástica T y leucemia de células de Burkitt. ⁽²⁹⁾ Revisada posteriormente en 2008, la leucemia de células de Burkitt se eliminó como ya no se considera una entidad separada del linfoma de Burkitt, y la leucemia linfoblástica B se dividió en dos subtipos: LLA-B con anomalías genéticas recurrentes y LLA-B no especificada de otra manera. La LLA-B con anomalías genéticas recurrentes se delinea aún más en función del reordenamiento cromosómico específico presente. ⁽³⁰⁾ En 2016, se agregaron dos nuevas entidades provisionales a la lista de anomalías genéticas recurrentes y el hipodiploide se redefinió como hipodiploide bajo o hipodiploide con mutaciones en TP53. En adultos, la LLA de células B representa aproximadamente el 75 % de los casos, mientras que la LLA de células T comprende los casos restantes. ⁽³¹⁾ En 2022 la quinta edición de la clasificación de la OMS reclasificó la hiperdiploidia alta, con el gen de fusión BCR::ABL1, BCR::ABL1-like, rearrreglos en KMT2A, genes de fusión: ETV6::RUNX1, ETV6::RUNX1-like, TCF3::PBX1, IGH::IL3, TCF3::HLF, y leucemia / linfoma linfoblástico B con tras anormalidades genéticas definidas. ⁽³²⁾

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes tienen hallazgos asociados con anemia, neutropenia y / o trombocitopenia debido a la afectación de la médula ósea. El recuento de glóbulos blancos puede estar disminuido, normal o marcadamente elevado. Los síntomas pueden incluir fatiga, infecciones o moretones o sangrado fácil/espontáneo. El dolor óseo o las artralgias pueden ser quejas prominentes, y los síntomas constitucionales (por ejemplo, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso involuntaria) a menudo están presentes, pero generalmente son leves. La hepatomegalia, la esplenomegalia y/o la linfadenopatía están presentes en hasta la mitad de los adultos. La afectación del sistema nervioso central (SNC) puede manifestarse como neuropatías craneales o síntomas meníngeos. ^(1,38)

El ritmo de la enfermedad es variable; Algunos pacientes presentan síntomas que progresan lentamente durante semanas o meses, mientras que otros tienen una presentación más aguda. ^(1,38)

Diagnostico

La LLA-B generalmente se sospecha con la presencia de blastos circulantes y / o linfadenopatía indolora, y puede sospecharse en el contexto de citopenias inexplicables; fatiga, infecciones, moretones/sangrado fácil o espontáneo; síntomas constitucionales; dolor óseo; y/o hepatomegalia o esplenomegalia. ⁽¹⁹⁾

La evaluación debe incluir un hemograma completo con diferencial, examen del frotis periférico, inmunofenotipo de sangre periférica o médula ósea y examen de médula ósea; En algunos casos, la evaluación puede incluir una biopsia por escisión o con aguja de un ganglio linfático ⁽¹⁹⁾

Este material también debe analizarse mediante técnicas citogenéticas y moleculares para permitir la categorización según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

El diagnóstico de LLA/LBL de células B requiere la detección de linfoblastos con el inmunofenotipo característico en sangre periférica, médula ósea u otro tejido afectado; aunque no hay consenso con respecto a una proporción mínima de linfoblastos en la médula ósea, el diagnóstico de LLA-B de células B debe evitarse cuando hay linfoblastos <20 por ciento. ⁽¹⁹⁾

El siguiente es el inmunofenotipo característico de LLA-B

- Antígenos de células B - Los linfoblastos de LLA/LBL de células B son casi siempre positivos para CD19, CD79a citoplasmático y CD22 citoplasmático; Ninguno de estos marcadores por sí solo es específico para el diagnóstico, pero su positividad en combinación o a alta intensidad apoya fuertemente el diagnóstico. ⁽¹⁹⁾
- Antígenos mieloides: los antígenos mieloides, como CD13 y CD33, pueden expresarse y no excluyen el diagnóstico de LLA de células B. Sin embargo, la expresión de mieloperoxidasa (MPO) se considera definitoria de linaje mieloides, y la coexpresión de MPO con antígenos de linaje B excluye el diagnóstico de LLA-B⁽¹⁹⁾

- Punción lumbar: se requiere una punción lumbar (LP) de diagnóstico para establecer el estado del sistema nervioso central (SNC).⁽⁴⁰⁾
- Todos los pacientes deben tener una LP poco después del diagnóstico e, idealmente, antes de la terapia sistémica. La LP diagnóstica generalmente se combina con el primer tratamiento de quimioterapia intratecal (IT).⁽⁴⁰⁾

LP de diagnóstico: Generalmente se realiza la primera LP de diagnóstico sin tener en cuenta el nivel de blastos circulantes. Algunas instituciones favorecen un retraso modesto hasta que el recuento de blastos disminuya con el inicio de la terapia sistémica.⁽⁴⁰⁾

Clasificación del estado del SNC:

- CNS1 – <5 leucocitos/microL LCR sin blastos de LCR en el citospin
- CNS2 – <5 leucocitos/microL LCR con <5 blastos en el citospín
- CNS3 – ≥5 leucocitos/microL con blastocitos, o hallazgos clínicos o de imagen de afectación del SNC

TLP+: punción lumbar traumática (es decir, recuento de glóbulos rojos [RBC] ≥10/microL) con blastocitos, pero que no cumple con los criterios para el SNC3

Factores pronósticos

La evaluación precisa del pronóstico es fundamental para el manejo de la LLA-B. La estratificación del riesgo permite determinar el régimen de tratamiento inicial más apropiado. La edad y el recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico se han utilizado para estratificar el riesgo de los pacientes. El aumento de la edad presagia un empeoramiento del pronóstico.⁽¹⁾ Los pacientes mayores de 60 años tienen resultados particularmente malos, con solo 10 a 15% de supervivencia a largo plazo.⁽⁷⁾ Los ancianos tienden a tener una enfermedad con una biología intrínsecamente desfavorable (por ejemplo, cromosoma Filadelfia positivo,

hipodiploidía y cariotipo complejo), más comorbilidades médicas e incapacidad para tolerar los regímenes de quimioterapia estándar.

Variable	Factores de riesgo favorables	Factores de riesgo adverso
Factores clínicos y demográficos		
Edad	1 años a <10 años	<1 año o >10 años
Sexo	Femenino	Masculino
Raza y etnia	Caucásicos, asiáticos	Afroamericanos, hispanos
Características clínicas, biológicas o genéticas		
Involucro a SNC	No	Si
Recuento inicial de leucocitos	Recuento sanguíneo bajo; $<50 \times 10^9$ células por L para células B leucemia linfoblástica aguda y $<100 \times 10^9$ células por L para células T agudas leucemia linfoblástica	Recuento sanguíneo alto; $\geq 50 \times 10^9$ por L para linfoblastos agudos de células B leucemia y $\geq 100 \times 10^9$ células por L para linfoblastos agudos de células T leucemia
Inmunofenotipo	Linaje B	Linaje T
Características citogenéticas	Hiperdiploidía, ETV6–RUNX, TCF3–PBX1 y trisomía de los cromosomas 4, 10 o 17	Hipodiploidia, BCR-ABL1 cromosoma Filadelfia positivo, Reordenamientos de MLL, TCF3-HLF y cariotipo complejo (≥ 5 anomalías cromosómicas)
Características genómicas	Reordenamiento DUX4 (delección ERG)	Deleciones o mutaciones de IKZF1, cromosoma Filadelfia-like, Reordenamiento MEF2D
Respuesta al tratamiento de inducción		
Enfermedad mínima residual en el tiempo especificado	Enfermedad mínima residual no detectable	Persistencia de enfermedad residual mínima $\geq 10^{-3}$ células nucleadas, cuanto mayor sea este valor, peor será el pronóstico

Tratamiento

El tratamiento de primera línea para la leucemia linfoblástica aguda normalmente incluye cuatro fases durante 2 o 3 años: inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento a largo plazo. Además, se administra un tratamiento dirigido para prevenir la recaída en el SNC. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas se reserva para pacientes con enfermedad de alto riesgo o enfermedad residual mínima persistente. Este enfoque en adultos, el resultado es más desalentador que los resultados observados en niños, con una supervivencia global a los 5 años inferior al 45 %. ⁽³⁹⁾ El desarrollo de regímenes inspirados en mayores primero en AYA75,77,101 y luego en pacientes hasta 50–60 años de edad,102–104 ha aumentado la supervivencia general a los 5 años al 50 % o más, y hasta el 70–80 % en subgrupos de enfermedades que se asocian con un pronóstico favorable. En pacientes mayores (>60 años) Sin embargo, los resultados siguen siendo deficientes, con una supervivencia general a los 5 años de menos del 20 %.⁽¹⁾

Inducción	Consolidación	Intensificación	Mantenimiento
Glucocorticoides Vincristina L-asparaginasa Antracíclico Quimioterapia intratecal	Glucocorticoides Dosis altas de metotrexate y citarabina L-asparaginasa Quimioterapia intratecal	Glucocorticoides Vincristina L-asparaginasa Antracíclico Quimioterapia intratecal	Glucocorticoides Metotrexate Mercaptopurina Vincristina Quimioterapia intratecal

Tratamiento en pacientes AYA

Los estudios retrospectivos sugirieron mejores resultados en Pacientes AYA tratados con regímenes intensivos de quimioterapia pediátrica [45–49]. El ensayo del grupo CALGB 10403 informó los resultados de 318 Pacientes AYA (16-36 años de edad) tratados con un régimen pediátrico. La SSC estimada a 2 años fue de 66 % (frente al 34% en los controles históricos) ⁽⁶⁾. El régimen pediátrico, sin embargo, es motivo de preocupación debido a su importante perfil de efectos secundarios. En MD Anderson Cancer Center, el medicamento que no contiene asparaginasa. El

régimen Hyper-CVAD se comparó con el pediátrico Régimen Augmented Berlin-Frankfurt Munster (A-BFM) que contiene asparaginasa en un estudio no aleatorizado incluyendo pacientes AYA. La remisión completa de 5 años duración (CRD) fue del 53% con Hyper-CVAD y del 55% con A-BFM y la SG a 5 años fue del 60 % en ambos grupos El régimen BFM tuvo una alta incidencia de efectos adversos de asparaginasa (41% hepatotoxicidad, 11% pancreatitis y 19 % de trombosis), mientras que las complicaciones relacionadas con la mielosupción fueron más frecuentes con Hiper-CVAD ⁽⁴¹⁾. Si bien se han logrado muchos avances en el campo de tratar a pacientes AYA con LLA adoptando pediatría, régimen de inspiración pediátrica o para adultos basado en decisiones personalizadas teniendo en cuenta la biología de la enfermedad, comorbilidades del paciente y del médico, y tratar experiencia del centro. ⁽⁴²⁾

Profilaxis a SNC

Profilaxis y tratamiento del SNC Se recomienda la profilaxis rutinaria del SNC junto con quimioterapia sistémica. La irradiación craneal profiláctica fraccionada (12 a 24 Gy) ha sido durante mucho tiempo el estándar, pero se asocia con déficits neurocognitivos tardíos, endocrinopatía, cánceres secundarios y exceso de mortalidad tardía. Las estrategias terapéuticas ahora incluyen quimioterapia intratecal intensiva en serie con metotrexato solo, o metotrexato, citarabina e hidrocortisona junto con dosis altas de metotrexato y citarabina intravenosos.⁽⁴³⁾

Trasplante alogénico de células hematopoyéticas

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas sigue siendo el tratamiento de consolidación estándar en pacientes de alto riesgo que están en forma y tienen un donante disponible. Avances en atención de apoyo, profilaxis y tratamientos de infecciones, y el desarrollo de condicionamiento de toxicidad reducida regímenes reduce significativamente la mortalidad sin recaídas después del trasplante.⁽⁴⁴⁾ Se recomienda el trasplante alogénico de células hematopoyéticas como consolidación de primera línea para pacientes adultos con Linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia negativo leucemia y enfermedad residual mínima persistente después inducción o consolidación.⁽⁴⁵⁾ En pacientes aptos con recaída o refractarios leucemia

linfoblástica aguda que logró el segundo remisión completa, generalmente se recomienda el trasplante alogénico de células hematopoyéticas, especialmente para adultos, debido a su muy mal pronóstico. Los esfuerzos deben hacerse para lograr la mejor respuesta a la enfermedad antes trasplante, como enfermedad residual mínima positiva el estado se asocia con la recaída después de este tratamiento. ^(46,47)

Otras terapias

Blinatumomab

Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico CD19/CD3 diseñado para redirigir células T previamente no estimuladas hacia células B malignas e inducir su destrucción. Obtuvo la aprobación por la FDA como agente único para el tratamiento de LLA R/R con cromosoma Ph negativo. ⁽⁵³⁾

Blinatumomab es el primer anticuerpo biespecífico para células T que ha mostrado eficacia para conseguir ERM negativa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B recidivante o refractaria tras la quimioterapia convencional. En el estudio BLAST de fase 2 de un solo grupo, los pacientes adultos con LLA B en respuesta completa con ERM detectable ($\geq 10^{-3}$ medidos por RQ PCR) fueron tratados con blinatumomab hasta por 4 ciclos. ⁽⁵⁴⁾ De los 116 pacientes que recibieron blinatumomab, el 78 % logró EMR negativa después de un ciclo. A pesar de la inclusión de pacientes en segunda o posterior remisión (35 %), la mediana de SG fue de 36,5 meses. En un análisis histórico, los pacientes que respondieron completamente a la ERM tuvieron una supervivencia libre de recaída (23,6 frente a 5,7 meses, $p = 0,002$) y una SG (38,9 frente a 12,5 meses, $p = 0,002$) significativamente superiores en comparación con los que no respondieron a la ERM. En base a estos resultados, la FDA aprobó blinatumomab para el tratamiento de pacientes con LLA B con ERM detectable. ⁽⁵⁵⁾

Si bien el estudio BLAST no se planeó ni se diseñó para evaluar el impacto del trasplante de progenitores hematopoyéticos después de la terapia con blinatumomab, en un análisis post-hoc, los investigadores no encontraron diferencias estadísticas en la SG entre pacientes trasplantados (n=74) y no trasplantados (n=36) [p=0,24], en parte debido a que el 27 % de los receptores del trasplante murieron por complicaciones relacionadas al mismo. Curiosamente, el 33 % de los que respondieron a la EMR no recibieron ningún tratamiento adicional después de completar 4 ciclos de blinatumomab, y el 25 % (9 de 36) de ellos permaneció en RC después de una mediana de 24 meses de seguimiento, lo que sugiere que el grupo de pacientes con resultados positivos, la EMR que responde a blinatumomab puede lograr una remisión duradera sin necesidad de trasplante.⁽⁵⁴⁾

En el ensayo GMALL 08/2013, 705 pacientes con LLA recién diagnosticada (mediana de edad 35, rango de 18 a 55 años) fueron tratados con regímenes de inducción pediátricos basados en BFM.⁵¹ Los pacientes con características de alto riesgo (WBC>30,000, reordenamientos en KMT2A, ETP-ALL, y Ph positivo) se consideraron para trasplante alogénico en primera respuesta completa.⁴ Los pacientes con falla molecular después del primer ciclo fueron candidatos para terapia dirigida (blinatumomab, nelarabina) seguida de trasplante. Los investigadores compararon el papel del trasplante alogénico versus tratamiento de riesgo estándar en pacientes de alto riesgo con remisión molecular después de la inducción. En general, las tasas de RC molecular después del primer ciclo fueron del 61 %.⁴ En total, 51 pacientes con falla molecular se convirtieron en candidatos para terapia dirigida. La respuesta molecular se logró en el 55 % (n = 40) y el 18 % (n = 11) después del primer ciclo de blinatumomab o nelarabina, respectivamente. La tasa de SG a 3 años fue del 72 % en pacientes con falla molecular. Este ensayo clínico prospectivo multicéntrico aún está en curso, sin embargo, los resultados preliminares son prometedores para la combinación de terapia dirigida y trasplante alogénico para pacientes con falla molecular.⁽⁵⁶⁾

Inotuzumab Ozogamicina

Inotuzumab, un anticuerpo anti-CD22 con caliqueamicina, es un conjugado de anticuerpo y fármaco altamente eficaz para pacientes con LLA de células B R/R. En el ensayo INO-VATE, los pacientes con LLA R/R se aleatorizaron para recibir inotuzumab frente a quimioterapia convencional. La tasa de RC fue significativamente mayor en el grupo de inotuzumab que en el grupo de quimioterapia convencional (80,7 % frente a 29,4 %, $p < 0,001$). En comparación con blinatumomab, inotuzumab parece ser más eficaz para inducir RC (80,7 % frente a 44 % en comparación con ensayos aleatorizados de fase 3) en un entorno R/R.⁽⁵⁷⁾ Sin embargo, se desconocen la viabilidad y el papel de inotuzumab en la erradicación de la ERM. Actualmente está en curso un ensayo clínico que usa inotuzumab para pacientes con LLA de células B que tienen MRD persistente o recurrente (NCT03441061).

Terapias de células T con CAR

Las terapias de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido a CD19 son más eficaces para erradicar la enfermedad en pacientes con baja carga de enfermedad que en aquellos con recaída franca. En un ensayo clínico de fase 1, 53 pacientes con LLA de células B R/R fueron tratados con células CAR T CD19 autólogas y se observó RC en el 83 % de los pacientes.⁶ Los pacientes con una carga de enfermedad baja (definida como < 5 % de blastos en la médula ósea) al inicio tuvieron una duración de la remisión y una supervivencia más largas en comparación con los pacientes con una mayor carga de enfermedad (mediana de supervivencia libre de eventos de 11 frente a 5 meses, $p = 0,01$; mediana de SG de 20 frente a 12 meses, $p = 0,02$, respectivamente). Estos hallazgos resaltan que la terapia de células CAR T puede desempeñar un papel esencial en el manejo de la ERM, donde dicho tratamiento puede potencialmente curar a un subconjunto de pacientes.⁽⁵⁸⁾

Enfermedad mínima residual (EMR)

En la última década, se han desarrollado métodos más sensibles y precisos, capaces de detectar células leucémicas a nivel molecular e identificar la enfermedad residual mínima (ERM) con un límite de detección de 10^{-4} a 10^{-5} (0,01%-0,001%). La medición cuantitativa de los blastos leucémicos residuales se basa en el análisis de las características específicas de la leucemia, como los reordenamientos genéticos individuales, los genes de fusión o los inmunofenotipos específicos de la leucemia.^(59,60) Se ha acumulado la mayor parte de la experiencia y un alto nivel de estandarización para la evaluación de los reordenamientos de genes TCR e Ig específicos de leucemia mediante PCR cuantitativa.⁽⁸⁾

La relevancia pronóstica de la ERM para predecir el riesgo de recaída y la supervivencia se ha informado en varios ensayos clínicos en LLA pediátrica de 8 a 12 años y adultos. En general, la medición de la ERM (1) es una herramienta sensible para evaluar la respuesta al tratamiento; (2) está bien estandarizado y es reproducible, si se mide en laboratorios de referencia calificados; (3) predice el resultado general; y (4) por lo tanto, se ha incorporado en la mayoría de los protocolos de tratamiento de LLA para la estratificación del riesgo y sirve como base para identificar a los pacientes que necesitaran trasplante hematopoyético en la primera RC.^(61,62)

Se supone que la presencia de enfermedad residual mínima (ERM) después de la quimioterapia estándar representa quimiorresistencia: en la experiencia del Grupo Alemán de Estudio Multicéntrico para la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos (GMALL), la RC convencional fue alcanzada por el 89% de los pacientes con LLA de células B. A las 16 semanas después del inicio de la terapia, la tasa de RC molecular fue del 66%. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue sustancialmente mayor para los sujetos que alcanzaron RC molecular en comparación con aquellos con ERM persistente. La estratificación de los pacientes basada en EMR puede permitir una intensificación más selectiva del tratamiento

para pacientes con enfermedad residual medible y, potencialmente, la desintensificación del tratamiento para pacientes con RC molecular. ⁽⁶³⁾

Evaluación de la enfermedad

Además de las características de la enfermedad al principio, se ha reconocido durante mucho tiempo que la respuesta a la terapia inicial predice el resultado. Recientemente, se ha convertido en una práctica estándar evaluar a los pacientes en busca de enfermedad residual medible (EMR) utilizando técnicas como la citometría de flujo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). ⁽⁹⁾ Varios estudios han demostrado la importancia de EMR en la asignación de riesgo. Pacientes de riesgo estándar reestratificados a riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto con tasas de recaída del 0 %, 47 % y 94 %, respectivamente, en función de la persistencia de MRD elevada, definida como $> 10^{-4}$. ⁽¹⁰⁾ En un análisis multivariado de 326 pacientes adolescentes y adultos con LLA-B Ph negativa de alto riesgo tratados en el Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA ALL-AR-03) demostraron que el aclaramiento deficiente de la MRD, definido como niveles $> 1 \times 10^{-3}$ después de la inducción y niveles $> 5 \times 10^{-4}$ después de la consolidación temprana por citometría de flujo, era el único factor pronóstico significativo para la supervivencia libre de enfermedad y global. ⁽¹¹⁾

En un estudio realizado en México y Centroamérica en donde se tienen una alta incidencia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adolescentes y adultos jóvenes (AYA). Se utilizó el esquema modificado CALGB 10403 se vio que la tasa de RC fue del 87,8% en donde después de la inducción, la ERM fue de $<0,01\%$ en 39,1%, 0,01-0,1% en 39,1% y $> 0,1\%$ en 24,6%. La ERM post-consolidación sólo se midió en 43 pacientes y fue del $<0,01\%$ en el 37,2%. La ERM post-inducción $<0,1\%$ se asoció con una mejor SG (HR: 0,17 [IC95%: 0,06-0,55], $p=0,003$) y un recuento de leucocitos alto con SG inferior (HR: 4,13 (IC95%: 1,68-10,14), $p=0,002$). La ERM post-inducción $<0,1\%$ se asoció con una mejor SSR (HR: 0,19 (IC95%: 0,07-0,50), $p=0,001$) y un recuento alto de leucocitos y sobrepeso/obesidad con una SLR inferior (HR: 4,08 (IC95%: 1,71-9,73), $p=0,001$ y 2,50 (IC95%: 1,06-5,86), $p=0,036$ respectivamente).

Cada vez más, los estudios han demostrado que la respuesta de la EMR a la terapia de primera línea supera los parámetros pronósticos tradicionales y se ha convertido en el predictor independiente más sólido de los resultados de la LLA. Los subtipos de LLA que alcanzaron la negatividad de la MRD se asociaron con índices de riesgo de 0,25 (0,24-0,33) para la supervivencia sin eventos y 0,28 (0,19-0,41) para la supervivencia general.⁵⁶ Muchos estudios han demostrado que la evaluación de MRD posterior al tratamiento tiene un valor pronóstico en todos los subtipos de ALL que reemplaza los factores pronósticos históricamente relevantes, incluidos edad, recuento de glóbulos blancos y citogenética [78-81].

Enfermedad refractaria

Definición:

La LLA refractaria se caracteriza por una sensibilidad deficiente a los fármacos quimioterapéuticos de uso común, una baja tasa de remisión clínica y un ciclo de supervivencia significativamente más corto. Schmid et al. ⁽⁵⁰⁾ afirmaron que la leucemia aguda refractaria puede definirse como la que tiene al menos una de las siguientes condiciones: (1) fracaso de la terapia de inducción inicial o después de dos o más ciclos de tratamiento; (2) recurrencia temprana menos de 6 meses después de la primera remisión; (3) ineficacia a la respuesta a la quimioterapia de inducción después de la recurrencia; y (4) recaídas múltiples.

Frecuencia de la LLA-B refractaria

El 10 % de los pacientes adultos con LLA-B son inicialmente refractarios a los esquemas de inducción. Los pacientes con LLA-B refractarios o en recaída (R/R) representan una subpoblación de pacientes con pobre pronóstico y tasas de curación <40%, los determinantes epidemiológicos y biológicos asociados al fracaso del tratamiento de inducción no están bien definidos. ⁽¹²⁾.

Factores de riesgo asociados a la LLA-B R/R

Los factores de riesgo identificados en la enfermedad refractaria al diagnóstico se encuentran la edad avanzada, recuento elevado de leucocitos, inmunofenotipo T,

positividad del cromosoma Filadelfia (Ph), citogenética de mal pronóstico, la afectación del SNC, la raza y el origen étnico, el género, niveles bajos de albúmina y los niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica. Desafortunadamente, el 60-70% de los pacientes presentan estas características adversas y están en alto riesgo de enfermedad R/R. ⁽¹³⁾

Características de la LLA-B R/R

LLA refractaria se asocia frecuentemente con resistencia al tratamiento, posiblemente derivada del enriquecimiento de subclones resistentes preexistentes y/o de la adquisición de mutaciones durante la exposición a la quimioterapia. Una caracterización genómica integral del par diagnóstico-recaída observó una evolución clonal dinámica en todos los casos, con recaída casi exclusivamente originada por un subclon en el momento del diagnóstico. ⁽⁵¹⁾

No existe un tratamiento estándar para los pacientes con LLA R/R, y la tasa de supervivencia a largo plazo después de la recurrencia es de aproximadamente 30~60%, dependiendo de la duración del seguimiento y los grupos de riesgo involucrados. ⁽⁵¹⁾

Teniendo en cuenta que la causa de la recaída está relacionada con la quimiorresistencia y que los regímenes de quimioterapia modernos han alcanzado los límites de su tolerancia, es vital combinar la quimioterapia con una terapia individualizada precisa basada en inmunoterapia y terapia dirigida para amplificar las tasas de curación y la calidad de vida en el futuro. ⁽⁵¹⁾

Los protocolos de tratamiento actuales para la LLA recidivante estratifican a los pacientes de acuerdo con sus características clínicas en el momento del diagnóstico y la recaída y ofrecen diferentes opciones terapéuticas. ⁽⁵¹⁾

En el contexto de LAL-B R/R, la persistencia de una ERM mensurable negativa al final de la terapia de inducción o consolidación se correlaciona con una mejor probabilidad de sobrevivir después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (31-33), ya que varios estudios previos han demostrado que el riesgo de recaída después del trasplante es mayor en pacientes con positividad de MRD antes del TCMH que en aquellos sin MRD detectable ⁽⁵¹⁾.

Además, un estudio realizado por Irving et al. confirmó que las alteraciones de TP53 y las deleciones de NR3C1/BTG1 se asociaron con un mayor riesgo de progresión. Además, la metilación del ADN, que es un factor digno, contiene información pronóstica en la LLA B recidivante. Por lo tanto, el cribado de pacientes con enfermedad R/R para detectar anomalías genéticas clave mejorará el pronóstico y la estratificación del riesgo. ⁽⁵¹⁾

Opciones de tratamiento en LLA-B R/R

Para aquellos con recaída o refractaria (R/R), la quimioterapia con LLA B puede inducir una RC de 31 a 44 % en la primera terapia y de 18 a 25 % en la segunda terapia de rescate ⁽⁵²⁾. La mortalidad relacionada con el tratamiento es alta (12–23%). Para los pacientes que logran una segunda RC después de la quimioinmunoterapia de reinducción, el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT) todavía se considera el estándar de atención (SC). El factor predictivo más relevante de un mejor resultado clínico en la LLA-B es la ausencia de enfermedad residual medible (ERM) en la médula después de la quimioterapia citotóxica multiagente intensiva. ⁽⁵²⁾ La ERM persistente en el momento de la TCH alogénica también se asocia con tasas de recaída relevantes [3]. Las nuevas terapias dirigidas al sistema inmunitario, incluidos los medicamentos dirigidos a antígenos asociados a células B como CD20, CD19 y CD22, pueden eludir potencialmente la quimiorrefractoriedad de las células B-ALL a través de nuevos mecanismos de acción y erradicar potencialmente la ERM, lo que permite que más pacientes reciban HCT alogénico en un estado negativo para MRD, para obtener mejores resultados clínicos. ⁽⁵²⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda es la segunda leucemia aguda más común en adultos, con una incidencia de más de 6500 casos por año solo en los Estados Unidos. ⁽¹⁾ Mundialmente la tasa de casos nuevos de leucemia linfoblástica aguda es de 1,8 por 100.000 hombres y mujeres por año y la tasa de mortalidad fue de 0,4 por 100.000 hombres y mujeres por año. ⁽²⁾ En las sociedades desarrolladas, las tasas de remisión completa (RC) oscilan entre el 85 % y el 90 %; sin embargo, las tasas de supervivencia general (SG) a largo plazo se mantienen entre el 40 % y el 50 % particularmente como resultado de la recaída y la progresión de la enfermedad. ⁽¹⁶⁾ El grupo del MD Anderson Cancer Center (MDACC) ha informado tasas de RC superiores al 90 % y SG del 60 % a los 5 años en pacientes con LLA de adolescentes y adultos jóvenes (AYA). Desafortunadamente, la evolución de los pacientes adultos en Latinoamérica arroja resultados menos favorables. ⁽¹⁶⁾. Desafortunadamente, no existen grandes series de pacientes con LLA en muchos países latinoamericanos. Anualmente se atienden aproximadamente 30 de casos de leucemia linfoblástica aguda en el INCan

La creciente incidencia de la LLA en la población latinoamericana, nos lleva una búsqueda de factores que posiblemente impactan en que nuestra población sea susceptible presentar enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción y enfermedad refractaria primaria. Esto es relevante ya que el pronóstico depende parcialmente de varias características iniciales que incluyen, entre otras, edad, sexo, raza, morfología blástica, recuento de leucocitos, inmunofenotipo y las alteraciones citogenética análisis. ⁽¹⁷⁾ La identificación de factores los cuales son útiles para realizar estratificación de riesgo que orientada a la terapia, nos podría ayudar a mejorar el entendimiento de la LLA y potencialmente modificar los tratamientos y pronóstico de estos, lo que permite un tratamiento más adecuado para estos pacientes con enfermedad de alto riesgo. En México se carece de estudios descriptivos de LLA a gran escala, por lo que el objetivo de este estudio fue analizar las características básicas iniciales de los pacientes diagnosticados LLA al momento del diagnóstico que se relacionaron con enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción y enfermedad refractaria primaria en nuestra población.

Las principales limitaciones de nuestro estudio de carácter retrospectivo, es la escasa disponibilidad de determinados marcadores biológicos y citogenético en una gran proporción de pacientes lo que limita la identificación de dichos los factores de riesgo al momento del diagnóstico.

HIPÓTESIS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta de investigación

- ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a EMR (+) y refractariedad primaria en pacientes AYA con leucemia linfoblástica B tratados en el INCan?

Hipótesis

- El riesgo citogenético adverso es el principal factor de riesgo asociado a refractariedad primaria en pacientes AYA con LLA-B de novo tratados en el INCan
- El uso de esquemas de inducción con L-asparaginasa disminuyó la tasa de refractariedad primaria en pacientes AYA con LLA-B de novo tratados en el INCan

JUSTIFICACIÓN

El principal factor pronóstico en los pacientes AYA con leucemia linfoblástica B (LLA-B) es la presencia de EMR detectable al término de la inducción. Así mismo, los pacientes que no logran respuesta hematológica (blastos $\geq 5\%$) al término de la inducción son considerados como refractarios primarios o con falla a la inducción, lo que representa un grupo de riesgo elevado y pobre respuesta al tratamiento subsecuente ⁽¹⁹⁾ ⁽⁵⁸⁾. En México y América Latina, la proporción de pacientes AYA con ALL-B de riesgo adverso se estima mayor que en Europa y Estados Unidos, esto debido en parte a la prevalencia de la fenocopia Philadelphia (Philadelphia-like), con una tasa de EMR positiva al término de la inducción en alrededor del 60% de los pacientes ⁽⁶⁴⁾ y falla en obtener respuesta completa posterior a la inducción de hasta 20% ⁽⁶⁵⁾.

Sin embargo, los datos que puedan permitir identificar a los grupos de alto riesgo para EMR positiva o falla a la inducción son insuficientes, y la identificación desde el diagnóstico de estos pacientes podría, en un futuro, permitir el uso de estrategias dirigidas para lograr mejores desenlaces clínicos e, inclusive, seleccionar de forma temprana aquellos pacientes en quienes en nuestro medio se ideal iniciar el uso de terapia inmune, como lo es blinatumomab, y el protocolo de trasplante alogénico.

Adicionalmente, en poblaciones europeas y norteamericanas, el uso de protocolos inspirados en pediatría, basados en L-asparaginasa, han demostrado una reducción en la mortalidad y menor mielotoxicidad, comparados con los esquemas de quimioterapia intensiva clásica como es hiper-CVAD.

Debido a que en el país no existen estudios que comparen los factores asociados con estos dos desenlaces clínicos tan importantes para los pacientes AYA con LLA-B, en el presente estudio buscamos los factores asociados a EMR positiva y falla a la inducción (refractariedad primaria) en una cohorte retrospectiva del INCan tratada con esquemas de quimioterapia tanto intensiva como basada en L-asparaginasa, comparando además la eficacia de estos diferentes esquemas.

Debido a que se atienden en promedio cerca de 20 pacientes AYA con LLA-B en el Instituto Nacional de Cancerología, y a que el estudio realizado fue retrospectivo, se consideró factible su ejecución. Adicionalmente, fue sometido y aprobado por el Comité de Ética del INCan.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir factores de riesgo asociados a EMR positiva al final de la inducción o enfermedad refractaria primaria en pacientes AYA con Leucemia Linfoblástica B Philadelphia negativo en el Instituto Nacional de Cancerología del 2015 al 2022.

Objetivos Específicos

- Describir las características sociodemográficas y hematológicas al diagnóstico de pacientes AYA con LLA-B Philadelphia negativo
- Identificar el riesgo citogenético de los pacientes incluidos en el estudio
- Caracterizar los esquemas de quimioterapia empleados y sus tasas de respuesta y EMR al final de la inducción
- Enlistar las complicaciones durante los diferentes esquemas en la inducción
- Comparar las curvas de supervivencia global y libre de leucemia entre los subgrupos del estudio

MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio

Realizamos un estudio retrospectivo revisando los expedientes electrónicos de pacientes LLA-B Philadelphia negativos entre 16-40 años, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (Ciudad de México, México) desde enero de 2015 hasta febrero de 2022, registrando datos clínicos, de laboratorio y de tratamiento, incluyendo respuesta al tratamiento, enfermedad mínima residual por citometría de flujo al término de la inducción, así como datos sobre sobrevida global y libre de leucemia, con el fin de identificar factores en el momento del diagnóstico asociados con la positividad de EMR al final de la inducción, así como la refractariedad primaria/fallo a la inducción.

Criterios de selección de la población

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier género, de 16 a 40 años de edad al diagnóstico
- Pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica B
- Pacientes que previo al ingreso al INCan no hayan recibido quimioterapia
- Pacientes que completaron la inducción en el INCan

Criterios de no inclusión

- Pacientes con leucemia aguda de linaje distinto a LLA-B o linaje ambiguo
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento de inducción en el INCan
- Pacientes con LLA-B en recaída o leucemia aguda secundaria a tratamiento
- Pacientes con LLA-B Philadelphia positivo

Recolección de la información

Se realizó la revisión del expediente electrónico por medio de la plataforma INCANET, recabando los datos de las variables a estudiar. La información obtenida se registró en una base de datos disociada, para su posterior análisis.

Los pacientes que obtuvieron una EMR no detectable al término de la inducción fueron incluidos en el subgrupo EMR ND, mientras que quienes tuvieron una EMR de 0.01% hasta un 5% se incluyeron en el grupo de EMR positiva (EMR+), finalmente los pacientes con $\geq 5\%$ de blastos al término de la inducción correspondieron al grupo refractario primario. Adicionalmente, se estratificaron los casos por esquema de inducción (CALGB-10403, PETHEMA, BFM, HyperCVAD).

Operalización de las variables

A continuación se muestra en la **tabla 1**. la operacionalización de las variables incluidas en el estudio.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	VALORES
Estado de la república	Estado de procedencia	Continúa	Estado de la república donde residen	Múltiples
Edad actual	Años cumplidos	Continua	Años cumplidos	16-100 años
Edad al diagnóstico	Años cumplidos al diagnóstico de LLA-B	Continua	Años cumplidos	16-100 años
Fecha de diagnóstico	Fecha del reporte histopatológico o citometría de flujo	Continua	Fecha del diagnóstico	Múltiples
Sexo	Sexo biológico	Nominal	Fenotipo	Hombre/Mujer
ECOG	Escala ECOG	Continua	Expediente clínico	0-4
Karnofsky	Escala Karnofsky	Continua	Expediente clínico	0-100
Co-morbilidades	Otras enfermedades	Nominal	Expediente clínico	Múltiples

	crónico-degenerativas al diagnóstico			
Infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico	Presencia de blastos linfoides en LCR al diagnóstico	Nominal	Expediente clínico, citometría de flujo	Sí, no
Enfermedad nodal al diagnóstico	Presencia de enfermedad nodal al diagnóstico	Nominal	Estudio de imagen (TAC, PET-CT), expediente clínico	Sí, no
Enfermedad extranodal al diagnóstico	Presencia de enfermedad extranodal al diagnóstico	Nominal	Estudio de imagen (TAC, PET-CT), expediente clínico	Sí, no
Sitio de enfermedad extranodal	Órgano afectado	Nominal	Estudio de imagen (TAC, PET-CT), expediente clínico	Múltiples
Blastos al diagnóstico	Porcentaje de blastos en médula ósea por citometría de flujo	Continua	Expediente clínico	20-100%
Albúmina al diagnóstico	Albúmina sérica al diagnóstico (mg/dl)	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Deshidrogenasa láctica al diagnóstico	Valor de DHL al diagnóstico de LLA-B	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Hemoglobina al diagnóstico	Conteo de hemoglobina sérica al diagnóstico (mg/dL)	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Conteo plaquetario al diagnóstico	Conteo de plaquetas al diagnóstico	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Conteo leucocitario al diagnóstico	Conteo de leucocitos al diagnóstico ($\times 10^9/L$)	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Conteo de linfocitos al diagnóstico	Conteo de linfocitos sérico al diagnóstico ($\times 10^9/L$)	Continua	Expediente clínico	Múltiples
VHB	Antecedente de infección por	Nominal	Expediente clínico	Si, no

	Virus Hepatitis B			
VHC	Antecedente de infección por Virus Hepatitis C	Nominal	Expediente clínico	Si, no
VIH	Positividad para infección por VIH	Nominal	Serologías para VIH	Sí, no
Estado actual del paciente	Último estado del paciente	Nominal	Expediente clínico	Vivo, muerto, perdido en el seguimiento
Fecha de último seguimiento	Última fecha de seguimiento del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de fallecimiento	Fecha reportada de fallecimiento	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Causa de muerte	Causa reportada de muerte	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Primera línea de tratamiento	Esquema de quimioterapia administrado	Nominal	Expediente clínico	HyperCVAD IA, HyperCVAD IB, CALGB10403, BFM, PETHEMA
Fecha de inicio de tratamiento	Fecha de inicio de quimioterapia primera línea	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de término de inducción	Fecha de finalización de quimioterapia primera línea	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Respuesta hematológica al término de la inducción	Recuperación hematológica con <5% de blastos en MO/SP al término de la inducción	Nominal	Expediente clínico	Sí, no
MRD al término de la inducción	Presencia de enfermedad mínima detectable por citometría de flujo al término de la inducción	Continua	Expediente clínico	0-100%
Fecha de valoración de la respuesta inducción	Fecha del estudio de imagen al	Continua	Expediente clínico	Múltiples

	término de la inducción			
--	-------------------------	--	--	--

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas basales de los casos incluidos en el estudio. Brevemente, las variables cualitativas se reportan en número absoluto y porcentaje. Para las variables cuantitativas se determinó la presencia de distribución normal mediante la prueba de D'Agostino & Pearson; se informan la media y la desviación estándar para aquellos con distribución normal, de lo contrario, se reportan la mediana y el rango.

Las diferencias entre grupos se exploraron para datos cualitativos con la prueba exacta de Fisher, calculando la razón de probabilidades (odds ratio) y los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Las variables cuantitativas se compararon con la prueba t con la corrección de Welch para datos paramétricos y la prueba U de Mann Withney para variables no paramétricas.

Para el análisis de supervivencia, la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de leucemia/enfermedad (SLE) se definieron como se describe en Buyse et al.⁽⁶⁶⁾ brevemente, la SG se definió como el tiempo, medido en meses, desde el diagnóstico hasta la defunción (evento), los pacientes fueron censurados en el último seguimiento. Por otro lado, la SLE se definió como el período de tiempo en meses entre la primera respuesta hematológica, tal como se define en las guías ESMO para LLA-B⁽¹⁹⁾, hasta la recaída o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero, censurando a los pacientes en la fecha del último seguimiento. Se consideró el trasplante de progenitores hematopoyéticos como un evento rivalizante para recaída. La recaída se definió como positividad hematológica o positivización de la EMR cuando previamente se encontrara indetectable. La construcción de curvas para el análisis de supervivencia se realizó con el método descrito por Kaplan y Meier, mientras que la comparación entre estas se realizó con la prueba de log-rank. Todas las pruebas estadísticas fueron calculadas empleando el programa GraphPad Prism versión 9.1.4, y se consideraron significativas con un valor de $p < 0.05$.

Aspectos éticos

La investigación planeada considera la revisión de expedientes clínicos, y tomando en cuenta las definiciones de los diferentes tipos de investigación según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud, esta investigación es considerada de riesgo mínimo (técnica retrospectiva a partir de expedientes clínicos).

Debido a que únicamente se revisarán los expedientes clínicos para formar una base de datos disociados, no se considera necesario el consentimiento informado para realizar esta investigación, bajo el cumplimiento estricto de la normatividad vigente.

El protocolo del estudio fue sometido y aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología con número de folio 2022/057

Durante la realización del estudio se veló por dar correcta representación a la visión, misión y valores del Instituto Nacional de Cancerología y del Servicio de Hematología, perteneciente al mismo.

RESULTADOS

Características de la población

De 230 registros revisados, 79 pacientes AYA LLA-B Ph negativos fueron incluidos en el estudio. Los otros 151 casos fueron excluidos por presentar fenotipo T, una edad mayor a 40 años, no haber completado la inducción o valoración de la respuesta a la misma, o presentar Ph-positivo. con una mediana de edad al diagnóstico de 24 años (rango 16-40), 49 (62.1%) pacientes eran hombres y 30 (37.9%) mujeres, con un peso promedio de 71.2216.48 kg, una talla de 1.6460.094 metros y un IMC de 26.365.05. En la prueba de normalidad de D'Agostino & Pearson, se corroboró una distribución gaussiana para el peso, talla, índice de masa corporal (IMC), volumen plaquetario medio (MPV), albúmina sérica, colesterol, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y los días de retraso en la quimioterapia; el resto de las variables cuantitativas no pasaron la prueba y fueron consideradas como no-paramétricas.

Los valores del hemograma al diagnóstico fueron los siguientes: hemoglobina (Hb) 8.1 g/dL (3.0-16.5), MCV 91 fL (76-124), RDW 16% (12-27), recuento de leucocitos $14.1 \times 10^9/L$ (0.88-565.006), recuento de plaquetas de $47.0 \times 10^9/L$ (1.0-832.0) y un recuento de blastos por citometría de flujo de médula ósea de 82% (0.01-99%). Adicionalmente se obtuvieron niveles de albúmina en 3.820.64 g/dL, colesterol total 135.742.38 mg/dL, triglicéridos 182 mg/dL (58-977), ferritina 817 ng/dL (127-35,333), ácido fólico 7.7 ng/ml (0.0-32.66) y vitamina B 12 397 pg/ml (83-7,172). Los niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) se reportaron como una relación del valor obtenido entre el límite superior de la normalidad (LSN), obteniendo un valor normalizado de DHL, con una mediana de 3 (0.07-49).

En cuanto al inmunofenotipo y riesgo citogenético de los 79 pacientes incluidos, la mayoría de los casos (87.3%) tuvieron un inmunofenotipo B común; solamente 6

casos presentaron un fenotipo pro-B y 4 pre-B. La expresión de CD20 $\geq 20\%$ fue del 51.9% de los casos. El riesgo citogenético fue establecido de acuerdo a la clasificación propuesta por Moorman et al. ⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾. Dentro de los estudios utilizados para la determinación del riesgo citogenético, se contó con cariotipo de médula ósea en 73/79 casos. Adicionalmente se realizó un perfil fish que incluía sondas para la detección de IGH, MYC, 11q_v y del17p. Se consideró un riesgo adverso en 60 pacientes (75.9%) y estándar en 19 pacientes (24.1%), con un resultado en la citogenética convencional hipodiploide en el 39.2%, con hipodiploidía baja en 8 casos y 5 casos adicionales con cariotipo cercano a la haploidía (near-haploid).

Todos los pacientes recibieron quimioterapia de inducción intensiva, BFM en 41 casos (51.8 %), CALGB-10403 en 31 (39.2 %), PETHEMA en 4 e HyperCVAD en 3 casos. Los eventos adversos asociados con la terapia incluyeron infecciones en la mayoría de los pacientes (72/79, 91.1%), lo que implica que tan solo 7 pacientes no presentaron complicaciones infecciosas. De los 72 pacientes con infecciones, 31 estuvieron complicados por choque séptico, requiriendo cuidados intensivos. Otras complicaciones incluyeron pancreatitis aguda en 4 pacientes, tres tratados con BFM y uno con CALGB-10403. El retraso en la administración de la quimioterapia se presentó en 11 pacientes (13.92%), con una media de 7.724.563 días.

La respuesta al tratamiento fue evaluada al término de la inducción en todos los casos con aspirado de médula ósea y citometría de flujo, tomando como punto de corte para positividad con un valor mínimo de 0.01%. Del total, 46 pacientes (58.23%) lograron obtener una EMR por debajo de este punto de corte, 23 pacientes (29.11%) tuvieron EMR+ pero lograron respuesta hematológica, mientras que 10 (12.66%) pacientes fueron considerados refractarios primarios, es decir, tuvieron un porcentaje de blastos mayor al 5% al término de la inducción, conformándose así los grupos principales de estudio. Cabe resaltar que, para la comparativa, fueron divididos en dos grupos de análisis, primeramente pacientes que lograron respuesta hematológica (EMR- y EMR+) vs refractarios primarios, y en un segundo punto los se compararon los pacientes con EMR+ vs EMR no detectable.

Se realizó trasplante de progenitores hematopoyéticos en 15 pacientes (19.0%). De estos, 5 fallecieron (33.3%). Las causas de muerte fueron infección en 3 pacientes y recaída de leucemia en 2 pacientes. En estos 5 pacientes, la mediana de tiempo desde el trasplante hasta la muerte fue de 63 días (17-278).

Las características demográficas de la cohorte completa se resumen en la **Tabla 2**.

Variable	Valor
Sexo	
Mujer, n (%)	30 (37.9%)
Hombre, n (%)	49 (62.1%)
Edad, mediana (rango)	24 (16-40)
Peso, kgDS	71.2216.48
Talla, mDS	1.6460.094
IMC, promedioDS	26.365.05
Biometría hemática inicial	
Hemoglobina, mediana (rango)	8.1 g/dL (3.0-16.5)
MCV, mediana (rango)	91 fL (76-124)
RDW, mediana (rango)	16% (12-27)
Leucocitos, mediana (rango)	14.1x10 ⁹ /L (0.88-565.006)
Plaquetas, mediana (rango)	47.0 x10 ⁹ /L (1-832.0)
Albúmina, promedioDS	3.82 g/dL0.64
Colesterol total, promedioDS	135.7 mg/dL42.38
Triglicéridos, mediana (rango)	182 mg/dL (58-977)
Ferritina, mediana (rango)	817 (127-35333)
DHL normalizada, mediana (rango)	3 (0.07-49)
B12, mediana (rango)	397 (83-7172)
Ácido fólico, mediana (rango)	7.7 (0-32.66)
Características de la LLA-B	

Blastos en MO, promedioDS Clasificación EGIL B-común, n (%) pre-B, n (%) pro-B, n (%) Expresión CD20 (≥20%), n (%) Sí No	66.16%31.91 69 (87.3%) 4 (5.06%) 6 (7.5%) 41 (51.9%) 38 (48.1%)
Riesgo citogenético: Estándar, n (%) Adverso, n (%)	 19 (24.1%) 60 (75.9%)
Cariotipo: No disponible, n (%) Normal, n (%) Hipodiploide, n (%) Hipodiploide bajo, n (%) Casi haploide, n (%) Perfil FISH (IGH, MYC, 11q _v , del17p) Con anormalidades, n (%) Sin anormalidades, n (%)	 6 (7.6%) 42 (53.1%) 31 (39.2%) 8 (10.1%) 5 (6.33%) 15 (19%) 64 (81%)
Esquema de inducción: BFM, n (%) CALGB-10403, n (%) PETHEMA, n (%) HyperCVAD, n (%)	 41 (51.8%) 31 (39.2%) 4 (5.06%) 3 (3.8%)
EMR al final de la inducción: EMR negativa, n (%) EMR positiva, n (%) mediana (rango) en EMR+	 46 (58.2%) 23 (29.1%) 0.25 (0.012-4.89)
Tabla 2. Características sociodemográficas y de laboratorio de los pacientes AYA con LLA-B al diagnóstico. DS, desviación estándar; MCV, volumen corpuscular medio; RDW, ancho de distribución eritrocitaria.	

Respuesta hematológica vs Refractarios primarios

A continuación se dividió la cohorte en dos grupos, pacientes que lograron respuesta hematológica al término de la inducción de acuerdo con los criterios de la ESMO ⁽¹⁸⁾, representando un total de 69 casos; y aquellos pacientes con falla a la inducción, conformando un grupo de 10 pacientes de casos refractarios primarios. Las características principales cualitativas de ambos grupos se comparan en la **Tabla 3**, mientras que las cuantitativas se comparan en la **Tabla 4**. Cabe destacar que las únicas comparaciones significativamente estadísticas fueron para la expresión de CD20, el recuento leucocitario y de hemoglobina al diagnóstico, así como un valor disminuido de ferritina. Por tanto, los pacientes con refractariedad temprana más frecuentemente tuvieron al diagnóstico leucocitosis, anemia de mayor severidad y expresión de CD20 al diagnóstico, en comparación con los pacientes que tuvieron respuesta completa hematológica a la inducción.

	Pacientes con refractariedad primaria (n=10)	Pacientes CR (n=69)	Razón de momios (OR, 95% IC)	Prueba exacta de fisher (valor de p)
Sexo, n Hombre Mujer	5 5	44 25	0.5682 (0.1617- 2.013)	0.4919 (ns)
ECOG, n <2 ≥2	6 4	53 16	2.208 (0.6332- 7.681)	0.2632 (ns)
Riesgo citogenético, n Standard High	1 9	18 51	3.176 (0.4279- 36.61)	0.4365 (ns)
Expresión CD20, n Positivo Negativo	9 1	32 37	10.41 (1.47- 116.9)	0.0150 (*)
11qv, n (%) Positivo Negativo	3 7	7 58	3.551 (0.8288- 15.49)	0.1244 (ns)

del17p, n (%)			1.056 (0.0834- 8.752)	0.99 (ns)
Positivo	1	6		
Negativo	9	57		
Hipodiploide, n (%)			0.5357 (0.1416- 2.287)	0.5017 (ns)
Positivo	3	28		
Negativo	7	35		
Infecciones, n (%)			0.8571 (0.1039- 10.84)	0.99 (ns)
Positivo	9	63		
Negativo	1	6		
Choque séptico, n (%)			2.96 (0.7773- 11.42)	0.1654 (ns)
Positivo	6	25		
Negativo	3	37		

Tabla 3. Comparación de las variables cualitativas del estudio entre los grupos de pacientes con respuesta hematológica completa (CR) y los pacientes con refractariedad temprana al término de la inducción. ns, no significativo; *, p<0.05.

	Pacientes con refractariedad primaria (n=10)	Pacientes CR (n=69)	Prueba U de Mann-Withney U / Prueba de t para muestras no pareadas con corrección de Welch (valor de p)
Edad (años)	26 (16-40)	23 (16-38)	0.4415 (ns)
Peso (kg)	70.95±17.81	71.67±15.87	0.9454 (ns)
IMC (kg/m²)	26.74±.672	26.28±4.827	0.8359 (ns)
Conteo de blastos (%)	87.0 (31-96)	77.1 (0.01-99)	0.2781 (ns)
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	58.3 (7.97-565.006)	9.4 (0.88-399.99)	0.0045 (**)
Hemoglobina (g/dL)	7.45 (3.4-9.5)	8.3 (3.0-16.5)	0.0236 (*)

MCV (fL)	94.0 (82.7-105)	90.0 (76.0-124.0)	0.0670 (ns)
RDW (%)	17.0 (13.0-19.0)	16.0 (12.0-27.0)	0.7148 (ns)
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	39.5 (12.0-211.0)	47.0 (1.0-832.0)	0.7575 (ns)
MPV (fL)	10.26±1.101	10.22±1.376	0.9277 (ns)
Colesterol (mg/dL)	121.1±21.03	138.6±45.06	0.0831 (ns)
Albúmina (g/dL)	3.79±0.781	3.833±0.6251	0.8698 (ns)
Triglicéridos (mg/dL)	229 (80-828)	251 (58-977)	0.7545 (ns)
Ferritina	429.5 (208-968)	950 (127-35333)	0.0320 (*)
Ácido fólico	6.6 (3.0-12.7)	7.99 (0.0-32.66)	0.8123 (ns)
Vitamina B12	491.5 (83-6000)	342 (91-7172)	0.8133 (ns)
DHL (normalizada)	2.085 (0.54-5.88)	1.41 (0.37-25.74)	0.6341 (ns)
Fibrinógeno	324.5 (122-475)	370 (81-11627)	0.1313 (ns)
DD	1280 (306-33860)	1930 (0.05-113244)	0.6757 (ns)
<p>Tabla 4. Comparación de las variables cuantitativas del estudio entre los subgrupos de respuesta hematológica completa (CR) vs refractario primario. DD, dímero D; DHL, deshidrogenasa láctica; MCV, volumen globular medio; MPV, volumen plaquetario medio; ns, no significativo; RDW, ancho de distribución eritrocitaria; *, p<0.05; **, p<0.01.</p>			

Enfermedad medible residual positiva vs no detectable

Posteriormente, de los 69 casos con respuesta hematológica completa al término de la inducción, se realizó la división entre los casos con enfermedad medible residual (EMR) positiva (n=23) vs los que tuvieron EMR no detectable (n=46), con un límite de detección en 10⁻⁴, equivalente a 0.01% de células cuantificadas por citometría de flujo.

En las **Tabla 5** y la **Tabla 6** se resumen los comparativos de las variables cualitativas y cuantitativas entre estos grupos.

	EMR no detectable(n=46)	EMR positiva (n=23)	Razon de momios (95% CI)	Prueba exacta de Fisher (valor de p)
Sexo, n Hombre Mujer	31 15	13 10	0.6290 (0.2393-1.705)	0.4315 (ns)
ECOG, n <2 ≥2	35 11	18 5	1.131 (0.3368-3.398)	0.99 (ns)
Riesgo citogenético, n Estándar Adverso	11 35	7 16	0.7184 (0.2360-2.081)	0.5733 (ns)
Expresión de CD20, n Positivo Negativo	26 20	6 17	0.2715 (0.0866-0.8391)	0.022 (*)
11qv, n (%) Positivo Negativo	5 37	2 21	0.7048 (0.1318-3.879)	0.99 (ns)
del17p, n (%) Positivo Negativo	2 39	4 18	4.333 (0.9144-23.79)	0.1714 (ns)
Hipodiploidía, n (%) Positivo Negativo	20 21	8 14	0.6000 (0.2134-1.648)	0.4290 (ns)
Infecciones, n (%) Positivo Negativo	43 3	20 3	0.4651 (0.1027-2.155)	0.3926 (ns)
Choque séptico, n (%) Positivo Negativo	19 24	6 13	0.5830 (0.1743-1.759)	0.4099 (ns)

Tabla 5. Comparación de las variables cualitativas del estudio entre los grupos de pacientes con EMR positiva vs EMR no detectable al término de la inducción. ns, no significativo; *, p<0.05.

	EMR no detectable(n=46)	EMR positiva (n=23)	Prueba U de Mann-Withney U / Prueba de t para muestras no pareadas con corrección de Welch (valor de p)
Edad (años)	25 (17-38)	23 (16-36)	0.2411 (ns)
Peso (kg)	70.77±15.17	73.45±17.37	0.5337 (ns)
IMC (kg/m²)	26±4.8	26.7±4.9	0.5958 (ns)
Conteo de blastos (%)	64.95 (0.01-99)	86.6 (5.6-98)	0.0936 (ns)
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	5.415 (0.88-318.0)	19.0 (1.6-399.99)	0.0382 (*)
Hemoglobina (g/dL)	8 (4.6-16.5)	9.5 (3-15.8)	0.0394 (*)
MCV (fL)	90 (77-111)	92 (76-124)	0.6191 (ns)
RDW (%)	16 (12-23)	16 (12-27)	0.9554 (ns)
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	45 (1.0-832.0)	48 (4-454)	0.5587 (ns)
MPV (fL)	10.36±1.38	9.98±1.36	0.2905 (ns)
Colesterol (mg/dL)	139.88±46.6	135.5±42.67	0.7662 (ns)
Albúmina (g/dL)	3.73±0.66	4.05±0.484	0.0258 (*)
Triglicéridos (mg/dL)	168 (69-467)	204 (58-977)	0.3312 (ns)
Ferritina	1018 (127-35333)	753.5 (200-13328)	0.7072 (ns)
Ácido fólico	6.995 (0-32.66)	8.5 (3.62-22.3)	0.0213 (*)
Vitamina B12	436 (115-7172)	312 (91-2709)	0.2140 (ns)
DHL (normalizada)	1.79 (0.37-5.74)	1.31 (0.65-14.42)	0.4162 (ns)
Fibrinógeno	375.5 (81-2021)	365 (160-11627)	0.8030 (ns)
DD	2600 (54-19280)	1036 (50-113244)	0.0023 (**)

Tabla 6. Comparación de las variables cuantitativas del estudio entre los subgrupos de EMR no detectable y EMR positiva al término de la inducción. DD, dímero D; DHL, deshidrogenasa láctica; MCV, volumen globular medio; MPV, volumen plaquetario medio; ns, no significativo; RDW, ancho de distribución eritrocitaria; *, p<0.05

En las variables analizadas, se identificó una mayor proporción estadísticamente significativa en la expresión de CD20 en los pacientes con EMR-ND comparado con pacientes que tuvieron EMR positiva al final de la inducción, así como una tendencia

en una menor proporción de del17p en pacientes con EMR-ND, sin embargo, esta última no llegó a ser significativa ($p=0.1714$). Además, en el análisis de variables cuantitativas, el dímero D fue mayor en el grupo de EMR-ND, mientras que el ácido fólico y la hemoglobina fueron menores en este grupo, con una significancia estadística. Finalmente, el grupo con EMR positiva, tuvieron un recuento de leucocitos mayor que el grupo de EMR no detectable.

Sobrevida global y libre de leucemia

La mediana de seguimiento de la cohorte completa fue de 15 meses (3 - 117), con una sobrevida global (SG) a 1, 3 y 5 años del 86.08 %, 67.27 % y 57.79 %, respectivamente. Para el cálculo de la sobrevida libre de enfermedad (SLE) se empleó a los pacientes con respuesta hematológica al término de la inducción, de estos 69 pacientes, se censuraron al momento del TCPH, logrando SLE de 61.60% y 35.0% al año y 3 años, respectivamente (**Figura 1**).

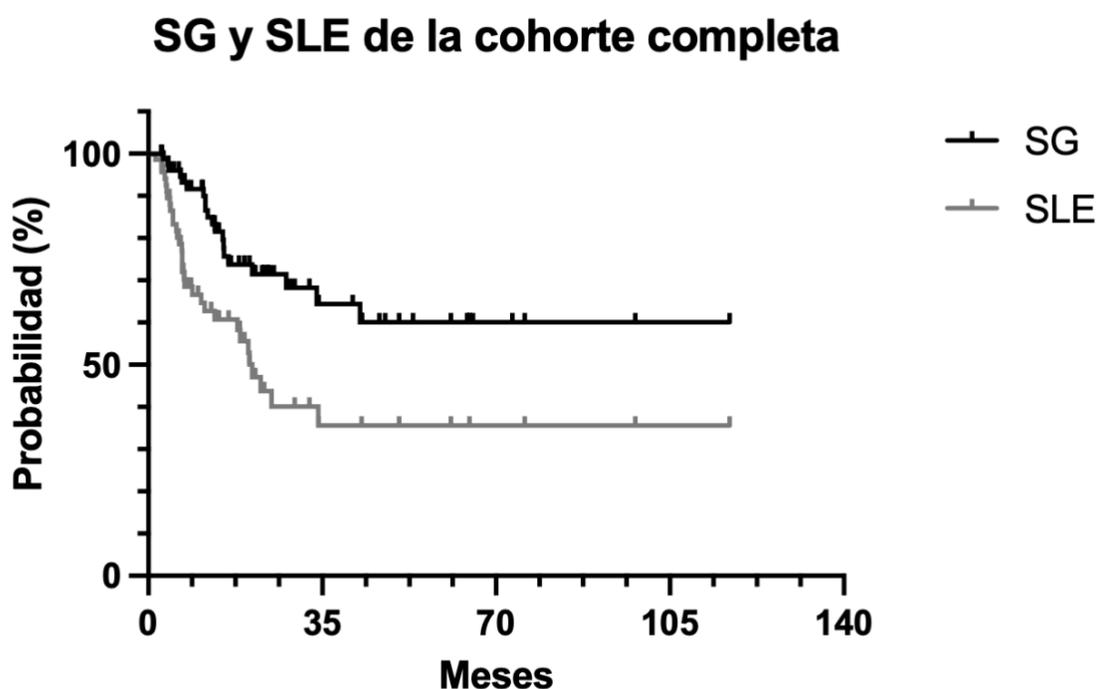


Figura 1. Curva de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de la cohorte completa del estudio (n=79).

Al comparar al grupo de primarios refractarios contra los pacientes con CR, la SG a los 12 meses fue de 61.71% vs 89.13%, con un valor de p estadísticamente significativo en 0.0354 por la prueba Log-rank Mantle-Cox. A pesar de esto, la curva de la sobrevida global de los pacientes con CR se aproximó a una meseta a partir de los 42 meses, con una SG en ese momento de 61.57%, lo que sugiere una mayor tasa de mortalidad inicial en el grupo de refractariedad primaria, pero, sugiriendo también que la SG a largo plazo podría ser similar entre ambos grupos (**Figura 2**).

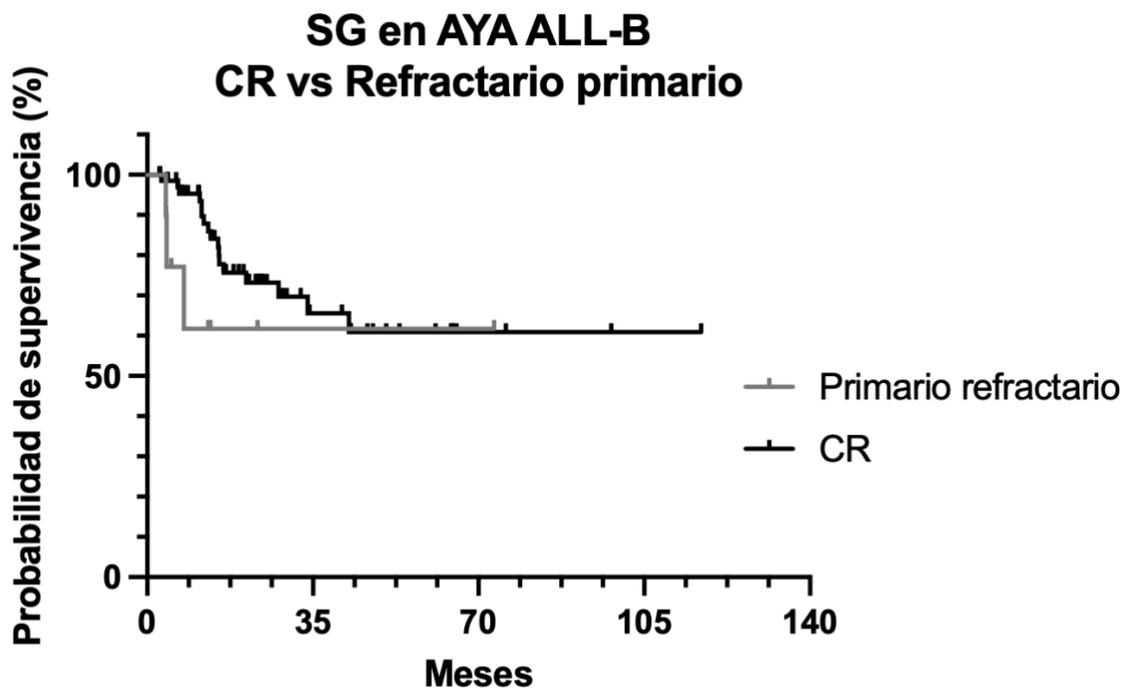


Figura 2. Curva de sobrevida global entre los grupos de primario refractario y respuesta hematológica completa (CR) al término de la inducción.

Finalmente, la sobrevida global en la comparación de sub-grupos con EMR-ND vs EMR positiva al final de la inducción fue de 81.53%, 65.77% y 58.46% a los 1, 3 y 5 años para el grupo de EMR-ND y de 100%, 65.77% y 65.77% en el grupo para EMR+, sin diferencia significativa de acuerdo con la prueba de Log-rank ($p=0.4987$) (**Figura 3**).

SG en AYA ALL-B EMR + vs EMR-ND

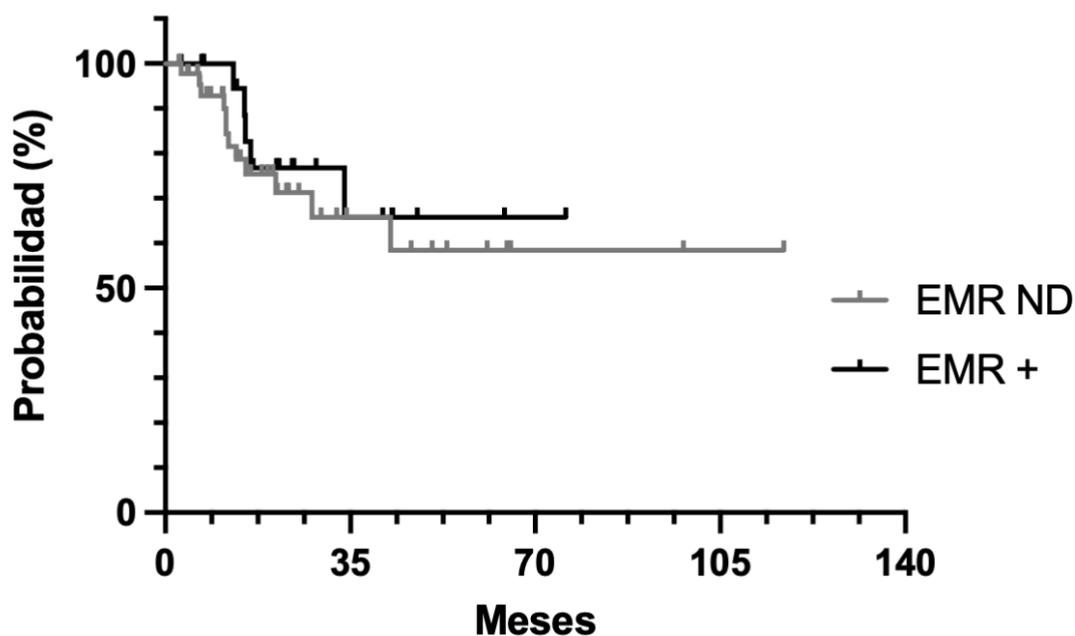


Figura 3. Curva de supervivencia global entre los sub-grupos de EMR-ND vs EMR positiva al término de la inducción.

Por otra parte, tampoco hubo una diferencia entre la SLE comparando los grupos de EMR-ND vs EMR +, con un valor p en la prueba de Log-rank de 0.1404. La SLE al año fue de 65.54% para el grupo EMR-ND y de 57.54% en el grupo de EMR positiva (**Figura 4**). En total, se registraron 21 defunciones, la causa de muerte fue infección en 13, progresión de la enfermedad en 5 y shock cardiogénico en 3 pacientes.

SLE en AYA ALL-B EMR + vs EMR-ND

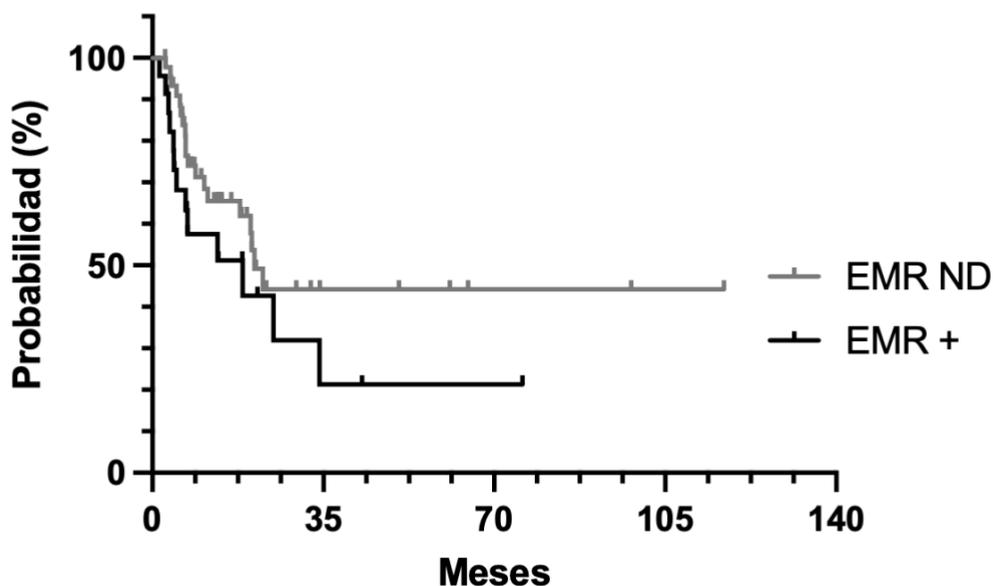


Figura 4. Curva de supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre los sub-grupos de EMR-ND vs EMR positiva al término de la inducción.

DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda representa una enfermedad heterogénea, tanto clínica como biológicamente, por lo que se ha buscado identificar los factores que permitan guiar la toma de decisiones y predecir la evolución de los pacientes, sin embargo, los datos que se emplearon para estos modelos derivan de poblaciones norteamericana principalmente. En ese sentido, este estudio demostró la presencia de la ERM positiva al final de la inducción, representan en la población mexicana factores que influyen en la supervivencia global de los pacientes con LLA-B. Entre las ventajas del estudio destacan que corresponde a una descriptiva que analizó la presentación clínica y los factores asociados la presencia de enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción así como la presencia de enfermedad refractaria primaria en paciente con LLA-B de un centro de referencia en México.

Refractariedad primaria

La tasa de pacientes AYA ALL-B en nuestro estudio fue del 12.65%, recibiendo tratamiento principalmente con esquemas basados en L-asparaginasa. Esta tasa es casi el doble de la reportada en otros estudios, pues el de PETHEMA reportó un 6% de refractario primario. En nuestro estudio, los factores asociados a refractariedad primaria fueron el recuento leucocitario elevado al diagnóstico, la expresión de CD20, y una hemoglobina y valores de ferritina menores. No se encontró que la presencia de hipodiploidía se asociara a refractariedad. Esto último contrasta con lo establecido por otros grupos, por ejemplo el de Thomas et al., quienes identificaron como factores principales hipoalbuminemia, estado funcional adverso medido por ECOG elevado, así como el porcentaje de blastos en sangre periférica. Debido a que nuestra cohorte incluyó de forma específica pacientes adolescentes y adultos jóvenes, la edad no representó un factor determinante en la refractariedad, sin embargo, otros factores como la leucocitosis reportada por el grupo de Tachibana et al., concordaron. Finalmente, el estudio de Topp et al, identificó alteraciones citogenéticas asociadas a falla en la inducción, lamentablemente, en nuestra cohorte el número de pacientes con alteraciones específicas identificadas por sondas de FISH fue bajo, si bien, existió una tendencia para la del17p, lo que sugiere que, hacer secuenciación de nueva generación en búsqueda de afección bialélica del gen TP53 podría resultar en información relevante para esta predicción. En la **Tabla 7** se resumen los estudios que identifican factores de riesgo asociados a refractariedad primaria en LLA.

Autores	Año de publicación	Número de pacientes, n	Prevalencia de refractariedad primaria, n (%)	Factores asociados a refractariedad primaria	
Thomas, D. A. et.al.	1999	314	56 (24%)	ECOG 3-4 Hb <10 Plq <100	Albúmina <3 Blastos SP LLA-B madura
Topp, M. S et.al.	2020	259	25 (9.7%)	ECOG 3-4	t(4;11)/MLL

Rowe JM et al.	2005	1153	81 (7%)	Edad >35 años	Sexo masculino
Momoko N. et.al.	2021	663	203 (30.6%)	Recuento de blastos en MO > 50%	Edad avanzada
Tachibana, T. et.al.	2020	104	19 (18.2%)	DHL < LSN	Leucocitosis >10x10 ⁴
Tabla 7. Resumen de los estudios que identifican factores de riesgo asociados a la falla en la inducción/refractoriedad primaria.					

Pacientes con EMR positiva al final de la inducción

La tasa de pacientes AYA LLA-B en nuestro estudio con EMR positiva al final de la inducción fue de 33% siendo estadísticamente significativa y comparada con estudios con esquemas de tratamiento basados en L-asparaginasa, esta tasa es menor reportada en otros estudios, pues el de CALGB 10403 ⁽⁶⁾ reportó un 52.5% de paciente con EMR positiva al final de la inducción. Mientras que en el protocolo BFM 90 ⁽⁷³⁾ la EMR positiva al final de la inducción fue de 41%.

En un estudio que incluyó pacientes con hyper-CVAD + ino/blinatumomab, la supervivencia global fue superior a lo descrito previamente para el hyper-CVAD convencional, lo que sugiere también que, las tasas de EMR positiva y refractoriedad primaria podrían disminuir en este contexto ⁽⁸¹⁾.

En nuestro estudio, los factores asociados a EMR positiva al final de la inducción fueron el dinero D elevado, menores niveles de ácido fólico en este grupo, con una significancia estadística. En cuanto a los niveles de ácido fólico, los resultados son equiparables a los reportados en la revisión de Liu L. et. al, ⁽⁷⁸⁾ en donde los niveles séricos de ácido fólico en el grupo al diagnóstico y en el grupo en recaída fueron significativamente más bajos que en el grupo en CR en pacientes con LLA, lo que puede correlacionarse con el grado activo de leucemia aguda, así como con la carga tumoral.

El recuento leucocitario elevado al diagnóstico, una hemoglobina menor al momento del diagnóstico, una mayor expresión de CD20 en los pacientes con EMR-ND comparado con pacientes que tuvieron EMR positiva al final de la inducción, también fueron significativos. Siendo el recuento de leucocitos mayor a $30 \times 10^9/L$ el factor que más se relaciona a lo reportado por otros grupos, por ejemplo el de Gokbuget, N. et al. (79)l., quienes identificaron una respuesta molecular profunda en pacientes con leucocitos $< 30\,000/\mu l$ en comparación con los pacientes con un recuento de leucocitos más alto (68 % frente a 56 %; $p = 0,06$).

El estudio de Bruggemann et. al, identificó alteraciones citogenéticas asociadas a la persistencia de la EMR positiva al final de la inducción fueron presencia de una $t(9;22)/BCR-ABL$ en 14 pacientes o una $t(4;11)/MLL-AF4$ en 2 pacientes, sin embargo nuestro estudio se excluyó a los pacientes Ph positivos y en cuanto a la alteración 4:11 no fue significativa en nuestra población.

En cuanto al uso de nuevas terapias en contexto de pacientes con EMR positiva el uso de blinatumomab ha demostrado buenos resultados siendo el estudio BLAST (79) el cual fue el confirmatorio de fase 2 de un solo grupo, evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de blinatumomab en pacientes con LLA EMR+ en una población más grande con 116 pacientes reclutados. En los análisis de referencia, los respondedores completos a la EMR tuvieron una SSR más prolongada (23,6 frente a 5,7 meses; $P = 0,02,38$) y SG (9,12 vs 5,002 meses; $P = 0,10,3$) en comparación con los no respondedores de EMR. Actualmente se encuentra en estudio la administración de blinatumomab en pacientes con EMR negativa y los estudios iniciales como terapia de consolidación muestran una supervivencia general significativamente mejor en los pacientes con LLA de linaje B recién diagnosticada que fueron EMR negativos después de la quimioterapia de intensificación. (80)

En la **Tabla 8** se resumen los estudios que identifican factores de riesgo asociados a refractariedad primaria en LLA.

Autores	Año de publicación	Número de pacientes, n	Prevalencia de pacientes EMR positiva al final de la inducción, n (%)	Factores asociados a EMR positiva al final de la inducción,	
Holowiecki, J. et al.	2008	131 (17-60)	22 (16.7%)	Edad > 35 años	Recuento inicial de leucos > 30 X 10 ⁹ /L
Gokbuget, N. et.al.	2012	982 (15-35)	294 (30%)	Fenotipo de Riesgo alto?	Recuento inicial de leucos > 30 X 10 ⁹ /L
Bruggemann, M. et al.	2005	323 (15-65)	66 (20.4%)	LLA Pro-b t(9;22)/BCR-ABL t(4;11)/MLL	Recuento inicial de leucos > 30 X 10 ⁹ /L

Tabla 8. Resumen de los estudios que identifican factores de riesgo asociados a la presencia de EMR positiva al final de la inducción

Riesgo citogenético

En nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes tuvieron un riesgo citogenético adverso (75.9%). Al compararlo con los datos reportados en el estudio de Moorman et al, ellos reportan un 68% de citogenética adversa, siendo menor que el nuestro. Sin embargo, esta diferencia no explicaría la peor sobrevida global de los pacientes AYA LLA-B reportada en México y América Latina, lo que implicaría potencialmente un rol en la incidencia de las fenocopias Ph-like en población latina. Cabe destacar que otros estudios, como el del BFM ⁽⁷³⁾, tan solo el 34.1% de los pacientes tuvieron riesgo citogenético adverso. Es clave, por tanto, identificar no solamente la prevalencia del fenotipo Ph-like en nuestra población, sino también la identificación de las mejores estrategias terapéuticas para su manejo.

Expresión de CD20

El antígeno CD20 se expresa en el 30% al 40% de los pacientes adultos con LLA-B de 18 a 39 años y es aún más frecuente en pacientes mayores de 60 años (40%-50%). Estudios previos han evaluado el efecto pronóstico de la expresión de CD20 en la LLA-B, aunque los resultados hasta la fecha han sido heterogéneos.^(69,70) Se ha demostrado que el uso de rituximab mejora significativamente los resultados terapéuticos en el caso de paciente con linfoma, sin embargo, su uso en anticuerpos Anti-CD20 en LLA-B ha mostrado resultados inconsistentes con respecto a la supervivencia general ^(71,72) aunque los estudios informados han mostrado una mejora significativa la supervivencia libre de enfermedad, los resultados no concluyentes de ensayos previos así como en poblaciones hispanas. En un estudio realizado en un centro médico de tercer nivel en México con 152 pacientes con LLA-B de los cuales 72 (47%) presentaban expresión de CD20 positiva, en pacientes AYA el porcentaje incremento a 58.3% (42 pacientes) similar a lo reportado por Thomas et.al, quien reporto expresión de CD20 positivo de 58%. Los resultados de este estudio mostraron que la expresión de CD20 tiene un papel pronóstico deletéreo en términos de OS, especialmente para el grupo de edad AYA. En el estudio de Thomas et al, mostraron que los pacientes de < 30 años tenían una SG de 3 años significativamente más corta (35 % frente a 85 %; p = 0,009). Aunque la proporción de pacientes CD20+ en la edad AYA el grupo que recibió rituximab fue pequeño (7,2 %), el uso de rituximab mejoró significativamente los resultados. Las tasas de CR fueron 100 % versus 60 % para quienes recibieron rituximab versus quienes quien no (P = .014).⁽⁷³⁾ En nuestro estudio la expresión del antígeno CD20 se asoció tanto a refractariedad primaria como a mayor proporción de EMR-ND. Esto podría estar en relación a la intensidad de expresión, frecuencia de uso de anti-CD20, así como otras expresiones o alteraciones citogenéticas agregadas. En el estudio de Thomas et al, se observo la influencia adversa independiente de la expresión de CD20 en la SLE en esta cohorte se observó en un análisis multivariado, que también identificó los factores pronósticos tradicionales de edad avanzada, mayor recuento de leucocitos, positividad para el pH y alto riesgo de recaída sistémica como predictores de un resultado inferior.⁽⁶⁹⁾

Complicaciones de la inducción

En nuestro estudio, la tasa de pancreatitis aguda como complicación del empleo de esquemas inspirados en pediátricos con L-asparaginasa fue de 7.3% para BFM y de 3.23% para CALGB-10403. Al compararlo con las tasas reportadas en los estudios pivote de estos esquemas es variable, ya que en el estudio de CALGB-10403 (ins. ref.) fue del 5%, mientras que para BFM fue de 4.8% ⁽⁷³⁾. De acuerdo con lo último publicado por SOHO ⁽⁷⁴⁾ la pancreatitis como toxicidad de L-asparaginasa se presenta con una mediana después de la quinta dosis y 10 días posterior a la primera exposición ⁽⁷⁵⁾. Aunque el factor más importante para el desarrollo de pancreatitis es la edad, otros factores como la obesidad se han explorado, con asociaciones variables ⁽⁷⁶⁾. Debido a la elevada tasa de obesidad en México, este factor podría explicar el incremento en la tasa encontrada de pancreatitis para el esquema BFM ⁽⁷⁷⁾, y finalmente la intensidad de la exposición (mayores dosis en menor tiempo para BFM vs CALGB-10403), podrían también contribuir. Finalmente, no fue posible realizar un análisis comparativo entre la seguridad y eficacia de los protocolos pediátricos vs quimioterapia intensiva clásica, como HyperCVAD, debido al limitado número de pacientes tratados con este último esquema en nuestra cohorte.

CONCLUSIONES

Dentro de las conclusiones clave de la presente investigación están:

- Los pacientes con refractariedad primaria más frecuentemente tuvieron al diagnóstico:
 - Leucocitosis marcada
 - Anemia grave
 - Expresión de CD20
 - Menor sobrevida global
- Los pacientes con EMR+ al término de la inducción tuvieron, comparado con el grupo EMR-ND:
 - Recuento leucocitario mayor.
 - Menor proporción en la expresión de CD20.
 - Dímero D menor que el grupo EMR-ND.
 - Ácido fólico y hemoglobina menor que el grupo con EMR-ND.
 - Tendencia en una menor proporción de del17p.
- No se encontraron diferencias entre la SG y la SLE entre estos sub-grupos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malard, F., & Mohty, M. (2020). *Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet*, 395(10230), 1146–1162. doi:10.1016/s0140-6736(19)33018-1
2. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2021:Leukemia, annual incidence rates (acute lymphocytic leukemia).
3. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 1645–1666.
4. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015; 121: 2517–2528.
5. Coccia, P. F. (2019). Overview of Adolescent and Young Adult Oncology. *Journal of Oncology Practice*, JOP.19.00075.
6. Stock, W., Luger, S. M., Advani, A. S., Yin, J., Harvey, R. C., Mullighan, C. G., ... Larson, R. A. (2019). *A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. Blood*, blood–2018–10–881961.
7. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2010; 150: 389–405.
8. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106: 3760–3767.
9. R. Bassan, O. Spinelli, E. Oldani, T. Intermesoli, M. Tosi, B. Peruta, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL), *Blood*, 113 (18) (2009)
10. Della Starza, I., Chiaretti, S., De Propriis, M. S., Elia, L., Cavalli, M., De Novi, L. A., ... Foà, R. (2019). *Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Technical and Clinical Advances. Frontiers in Oncology*, 9.
11. Ribera, J.-M., Oriol, A., Morgades, M., Montesinos, P., Sarrà, J., González-Campos, J., ... Feliu, E. (2014). *Treatment of High-Risk Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Adults According to Early Cytologic Response and Minimal Residual Disease After Consolidation Assessed by Flow Cytometry: Final Results of the PETHEMA ALL-AR-03 Trial. Journal of Clinical Oncology*, 32(15), 1595–1604.
12. Paul S, Rausch CR, Nasnas PE, Kantarjian H, Jabbour EJ. Treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019 Mar;17(3):166-175. PMID: 30969955.

13. Thomas, D. A., Kantarjian, H., Smith, T. L., Koller, C., Cortes, J., O'Brien, S., Keating, M. J. (1999). *Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer*, 86(7), 1216–1230.
14. Oshima, K., Khiabani, H., da Silva-Almeida, A. C., Tzoneva, G., Abate, F., Ambesi-Impiombato, A., ... Ferrando, A. A. (2016). *Mutational landscape, clonal evolution patterns, and role of RAS mutations in relapsed acute lymphoblastic leukemia*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(40), 11306–11311.
15. Karol, S. E., Larsen, E., Cheng, C., Cao, X., Yang, W., Ramsey, L. B., ... Relling, M. V. (2017). Genetics of ancestry-specific risk for relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 31(6), 1325–1332. doi:10.1038/leu.2017.24
16. Crespo-Solis, E., Espinosa-Bautista, K., Alvarado-Ibarra, M., Rozen-Fuller, E., Pérez-Rocha, F., Nava-Gómez, C., ... Demichelis-Gómez, R. (2018). *Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA)*. *Cancer Medicine*, 7(6), 2423–2433.
17. Gómez-Almaguer, D., Marcos-Ramírez, E. R., Montañó-Figueroa, E. H., Ruiz-Argüelles, G. J., Best-Aguilera, C. R., López-Sánchez, M. del C., ... Jaime-Pérez, J. C. (2017). Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 17(1), 46–51.
18. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; April, 2017.
19. Hoelzer, D.; Bassan, R.; Dombret, H.; Ribera, J.; Buske, C. Acute lymphoblastic leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann. Hematol. Oncol.* 2016, 27, 69–82.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7–30.
21. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 2009; 113: 1408–11.
22. Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLoS One* 2014; 9: e85554.
23. Hunger SP, Lu X, Devidas M, 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: 1663–69.
24. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the patho- physiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015; 121: 2517–2528.
25. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, Loudin ML, Liu W, Zhang J et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor and down syndrome associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009; 41: 1243–1246.
26. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1005–1015.

27. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45: 242–252.
28. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451–458.
29. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hemato- poietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835–3849.
30. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937–951.
31. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
32. (Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022, <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
33. Paulsson K, Lilljebjörn H, Biloglav A, et al. The genomic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2015; 47: 672–76.
34. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45: 242–52.
35. Andersson AK, Ma J, Wang J, et al. The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet* 2015; 47: 330–37.
36. Zaliova M, Kotrova M, Bresolin S, et al. ETV6/RUNX1-like acute lymphoblastic leukemia: a novel B-cell precursor leukemia subtype associated with the CD27/CD44 immunophenotype. *Genes Chromosomes Cancer* 2017; 56: 608–16.
37. Hunger SP. Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 1996; 87: 1211–24.
38. Ducassou, S., Ferlay, C., Bergeron, C., Girard, S., Laureys, G., Pacquement, H., ... Bertrand, Y. (2011). *Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951. British Journal of Haematology, 152(4), 441–451.* doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08541.x
39. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532–43
40. Lazarus, H. M. (2006). *Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood, 108(2), 465–472.*

41. Rytting ME, Jabbour E, Jorgensen J, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented BerlinFrankfurt-Munster (ABFM), in adolescents and young € adults (AYA) with acute lymphoblastic leukemia (ALL), and comparison to the Hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol.* 2016;91:819–823.
42. Rafei, H., Kantarjian, H. M., & Jabbour, E. J. (2019). *Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Leukemia & Lymphoma*, 1–16.
43. Richards S, Pui CH, Gayon P. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 185–95.
44. Malard F, Chevallier P, Guillaume T, et al. Continuous reduced nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-institution's three decade experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 1217–23.
45. Giebel S, Marks DI, Boissel N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2019; 54: 798–809
46. Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 2012; 120: 468–72.
47. BaderKreyenberg H, Henze GH, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia
48. Sabina Chiaretti, et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia is associated with minimal residual disease persistence and poor outcome. First report of the minimal residual disease-oriented GIMEMA LAL1913. *Haematologica* 2020;106(6):1559-1568;
49. Roberts KG, Pei D, Campana D, et al.. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3012-3020.
50. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* (2006) 108:1092–9
51. Mengxuan S, Fen Z and Runming J (2022) Novel Treatments for Pediatric Relapsed or Refractory Acute B-Cell Lineage Lymphoblastic Leukemia: Precision Medicine Era. *Front. Pediatr.* 10:923419.
52. Maffini E, Lanza F, Saraceni F. Treatment of adult patients with relapsed/refractory B-cell philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia. *Clin Hematol Int.* 2019;1:85–93.
53. Wolach o, Stone RM. Blinatumomab for the treatment of philadelphia chromosome negative, precursor b-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin*

- Cancer Res 2015; 21:4262- 4269. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0125>
54. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522–1531. doi:10.1182/blood-2017-08-798322
 55. Hilal T, Prasad V. Eliminating MRD — FDA approval of blinatumomab for B-ALL in complete remission. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15 (12):727–728. doi:10.1038/s41571-018-0087-y
 56. Goekbuget N, Stelljes M, Viardot A, et al. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):362. doi:10.1182/BLOOD-2021-146306
 57. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(8):740–753. doi:10.1056/nejmoa1509277
 58. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378 (5):449–459. doi:10.1056/nejmoa1709919
 59. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019;104(10):2028-2039.
 60. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al.. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):e170580.
 61. Knecht H, Reigl T, Kotrová M, et al.; EuroClonality-NGS Working Group . Quality control and quantification in IG/TR next-generation sequencing marker identification: protocols and bioinformatic functionalities by EuroClonality-NGS. *Leukemia*. 2019;33(9):2254-2265.
 62. Starza Della I, Novi De LA, Santoro A, et al.. Digital droplet PCR and next-generation sequencing refine minimal residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia. . *Leuk Lymphoma*. 2019;60(11):2838-2840
 63. Pigneux, A., Montesinos, P., Cong, Z., Zhang, X., Pownell, A. K., Wieffer, H., ... Brüggemann, M. (2018). *Testing for minimal residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe: a clinician survey*. *BMC Cancer*, 18(1).
 64. Rangel-Patiño J., Lee-Tsai Yu Ling, Urbalejo Cenicerros VI, et. al; Effectiveness and Security of a Modified CALGB10403 in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia in Low-and-Middle-Income Countries: A Multicentric Experience in Central America. *Blood* 2021; 138
 65. Emmanuel, A.-H., Karla, E.-B., Juan, R.-P., & Roberta, D.-G. (2020). *Comparison of two pediatrics-inspired regimens to HYPER-CVAD in hispanic adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*.
 66. Buyse, M., Michiels, S., Squifflet, P., Lucchesi, K. J., Hellstrand, K., Brune, M. L., Rowe, J. M. (2011). *Leukemia-free survival as a surrogate end point for overall survival in the evaluation of maintenance therapy for patients with*

- acute myeloid leukemia in complete remission. Haematologica, 96(8), 1106–1112.*
67. Moorman, A. V., Chilton, L., Wilkinson, J., Ensor, H. M., Bown, N., & Proctor, S. J. (2009). *A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood, 115(2), 206–214.*
 68. Lazaryan, A., Dolan, M., Zhang, M.-J., Wang, H.-L., Kharfan-Dabaja, M. A., Marks, D. I., ... Waller, E. K. (2019). *Impact of cytogenetic abnormalities on outcomes of adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a study by the Acute Leukemia Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Haematologica, haematol.2019.220756.*
 69. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009; 113:6330-7.
 70. Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Velasco-Ruiz I, et al. CD20 expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia is common in Mexican patients and lacks a prognostic value. *Hematology* 2012; 17:66-70
 71. Hoelzer D, Huettmann A, Kaul F, 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, 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; 28:3880-9.
 72. Esteban, R.-E., Christianne, B., Alvaro, A., & Demichelis-Gómez, R. (2018). *Prognostic Effect of CD20 Expression in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 18(5), 361–367.*
 73. Akhil Rajendra, Hasmukh Jain, V. N. Avinash Bonda, Lingaraj Nayak, Prashant Tembhare, Dhanlaxmi Shetty, Jayashree Thorat, Hemani Jain, Papagudi Ganesan Subramanian, Nikhil Patkar, Gaurav Chatterjee, Navin Khattri, Anant Gokarn, Sachin Punatar, Smruti Mokal, Bhausahab Bagal, Manju Sengar; Outcomes and prognostic factors in adolescents and young adults with ALL treated with a modified BFM-90 protocol. *Blood Adv* 2021
 74. Schmiegelow, K., Rank, C. U., Stock, W., Dworkin, E., & van der Sluis, I. (2021). SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Management of Asparaginase Toxicity in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.*
 75. Rank, C. U., Wolthers, B. O., Grell, K., Albertsen, B. K., Frandsen, T. L., Overgaard, U. M., ... Schmiegelow, K. (2019). Asparaginase-Associated Pancreatitis in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the NOPHO ALL2008 Treatment of Patients 1-45 Years of Age. *Journal of Clinical Oncology, JCO.19.02208. doi:10.1200/jco.19.02208*
 76. Denton, C. C., Rawlins, Y. A., Oberley, M. J., Bhojwani, D., & Orgel, E. (2017). Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and

- adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatric Blood & Cancer*, 65(3), e26891.
77. Barquera, S., & Rivera, J. A. (2020). Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(9), 746–747. doi:10.1016/s2213-8587(20)30269-2
78. Liu, Y., Wang, B., Liu, X., Xie, X., Gu, W., Li, H., & Cao, X. (2011). *Clinical variations of serum levels of ferritin, folic acid and vitamin B12 in acute leukemia patients. Journal of Medical Colleges of PLA*, 26(5), 264–270.
79. Gökbüget, N., Dombret, H., Bonifacio, M., Reichle, A., Graux, C., Faul, C., ... Bargou, R. C. (2018). *Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood*, 131(14), 1522–1531.
80. *Blinatumomab for MRD+B-ALL: the evidence strengthens. Blood*, 131(14), 1497–1498
81. Rytting, M. E., Jabbour, E. J., Jorgensen, J. L., Ravandi, F., Franklin, A. R., Kadia, T. M., ... Kantarjian, H. M. (2016). *Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. American Journal of Hematology*, 91(8), 819–823.