



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**VALORACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
CITOGÉNÉTICAS, TRATAMIENTO Y DESENLACES EN PACIENTES
ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON
INFILTRACIÓN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL TRATADOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**AUTOR:
DRA. MARÍA ISABEL AMEZCUA MENDOZA**

**TUTOR DEL TRABAJO:
DR. VÍCTOR ITAÍ URBALEJO CENICEROS**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A Dios por permitirme soñar y ayudarme a cumplir esta meta.

A mi mamá, Estela Mendoza Cortés, por ser un apoyo incondicional y mi mayor fortaleza, por ser quién es y porque un día espero ser como ella.

A Isabel Cortés, Gilberto Mendoza y Omar Mendoza, que aunque ya no se encuentran entre nosotros, siempre creyeron en este momento y siempre permanecen en mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Cancerología, por darme la oportunidad de aprender y crecer, por brindarme las herramientas para formarme en esta especialidad.

Agradezco al doctor Víctor Urbalejo por apoyarme y guiarme en este proyecto, por contagiar el entusiasmo por aprender de esta enfermedad.

Agradezco a mis compañeros de generación Javier, Carlos y José por convertirse en mis amigos y mi nueva familia.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
Definición y epidemiología.....	6
Fisiopatología de la infiltración al SNC.....	6
Factores de Riesgo para Infiltración al SNC.....	9
Cuadro Clínico.....	9
Diagnóstico.....	10
Tratamiento profiláctico.....	11
Tratamiento.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
HIPÓTESIS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVOS.....	17
MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
Diseño del estudio.....	18
Criterios de selección de la población.....	18
Recolección de la información.....	19
Operalización de las variables.....	20
Análisis estadístico.....	27
Recursos, Financiamiento y Factibilidad.....	28
Aspectos éticos.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LAL) es una neoplasia hematológica secundaria a la alteración de la diferenciación, proliferación y acumulación de células progenitoras linfoides en la médula ósea y/o sitios extramedulares. En Estados Unidos, la incidencia de LLA-B se estima en 1.5 casos por 100,000 habitantes.¹ Tiene una distribución bimodal, el primer pico ocurre alrededor de los 5 años (3-6 años) y el segundo alrededor de los 50 años. El 80% de los casos ocurren en niños y el resto en adultos.² La edad media al diagnóstico es de 17 años. El 29.6% de los casos son diagnosticados a los 45 años o más y aproximadamente, el 13.7% a los 65 años o más. El sistema nervioso central (SNC) es el sitio de afección extramedular más frecuente en adultos y se reporta una incidencia entre el 5-11% al momento del diagnóstico. Con el uso de quimioterapia intratecal profiláctica, la tasa de recaída al SNC se estima en un 10%; sin embargo, sin el empleo de la misma, incrementa hasta al 30-40%.⁴ De manera histórica, los desenlaces para pacientes adultos tras presentar una recaída al SNC son adversos, con una media de supervivencia global menor a 1 año (media de 6 meses).⁵

Los factores de riesgo para presentar involucro al SNC en el momento del diagnóstico incluyen edad (adultos jóvenes), leucocitosis (>30,000/uL en LAL-B y >100,000/uL en LAL-T), DHL >3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), riesgo citogenético adverso, linaje T y presencia de tumor mediastinal.^{6,17}

La mayor parte de los pacientes pueden cursar asintomáticos o con síntomas leves. Puede presentarse como infiltración a nervios craneales, involucro leptomeníngeo y/o lesiones parenquimatosas (menos frecuente).²² En cuanto a la profilaxis contra la enfermedad en SNC, existen 3 modalidades: quimioterapia sistémica, quimioterapia intratecal y radioterapia. Mismas estrategias que son utilizadas para el tratamiento.

En nuestro país no existen registros sobre la incidencia de infiltración al SNC en los pacientes con leucemia linfoblástica, ni sobre su impacto en el desenlace de los pacientes.

MARCO TEÓRICO

Definición y epidemiología.

La leucemia linfoblástica aguda (LAL) es una neoplasia hematológica secundaria a la alteración de la diferenciación, proliferación y acumulación de células progenitoras linfoides en la médula ósea y/o sitios extramedulares. En Estados Unidos, la incidencia de LLA-B se estima en 1.5 casos por 100,000 habitantes.¹ Tiene una distribución bimodal, el primer pico ocurre alrededor de los 5 años (3-6 años) y el segundo alrededor de los 50 años. El 80% de los casos ocurren en niños y el resto en adultos.² La edad media al diagnóstico es de 17 años. El 29.6% de los casos son diagnosticados a los 45 años o más y aproximadamente, el 13.7% a los 65 años o más. Se ha descrito que la supervivencia global a los 5 años es de aproximadamente el 90% en niños y del 20 al 40% en adultos y adultos mayores.³ El sistema nervioso central (SNC) es el sitio de afección extramedular más frecuente en adultos y se reporta una incidencia entre el 5-11% al momento del diagnóstico. Con el uso de quimioterapia intratecal profiláctica, la tasa de recaída al SNC se estima en un 10%; sin embargo, sin el empleo de la misma, incrementa hasta al 30-40%.⁴ De manera histórica, los desenlaces para pacientes adultos tras presentar una recaída al SNC son adversos, con una media de supervivencia global menor a 1 año (media de 6 meses).⁵

Fisiopatología de la Infiltración al SNC

Las interfaces entre los vasos y las estructuras del SNC representan un sistema de barrera complejo, las cuales controlan el flujo de moléculas y células dentro del mismo. En el contexto de la infiltración del SNC, la barrera hematoencefálica endotelial (BBB, por sus siglas en inglés), la barrera hemato-leptomeningea (BLMB) y la barrera de sangre-líquido cefalorraquídeo (BCSFB) son consideradas las más relevantes. Aunque recientemente se ha descrito que la barrera hemato-linfática dural pudiera tener un rol en la infiltración al SNC. Además, un reporte reciente sugiere que las células de LAL pueden evitar estas barreras y viajar directamente al espacio subaracnoideo a lo largo de la superficie de las venas puente que atraviesan el cráneo y las meninges.⁶ Münch et al. reportó que la migración transendotelial *in vitro* a través de las células

endoteliales microvasculares del SNC es regulada por VEGF (vascular endothelial growth factor).⁷ VEGF regula, además de la angiogénesis y el crecimiento de las células endoteliales, la permeabilidad vascular, la migración transendotelial y la supervivencia celular.

Las células T son más propensas a entrar en el SNC, esto probablemente sea secundario a la expresión de niveles elevados de moléculas de adhesión (ligando 1 de la glicoproteína P-selectina [PSGL-1] o antígeno 1 asociado a la función del linfocito [LFA-1]) y de receptores de quimiocinas (CXCR3, CCR5, CCR6 y CCR7) que les permiten interactuar con el epitelio del plexo coroideo y los vasos del espacio subaracnoideo.^{5,8,9}

En la LAL de precursores de células B, se ha observado que las interleucinas 15 y 7 se encuentran involucradas en la infiltración al SNC; así como la expresión elevada de ZAP-70 (incrementa el riesgo de enfermedad en SNC hasta 7.5 veces).^{6,10,11} Además, se ha observado que las células de LAL aisladas del SNC, tienen una expresión al alza de genes relacionados con la adaptación a la hipoxia.

También se ha descrito que algunas alteraciones citogenéticas en LAL-B, están asociadas con mayor incidencia de infiltración al SNC, como t(1;19), t(9;22), BCR-ABL-like y rearrreglos de MLL.⁶ E2A-PBX1 causa alteraciones en la señalización del receptor de IL7 (IL7R); además, PBX1 se asocia con la supervivencia de las células de LAL en SNC. En otros estudios se ha encontrado que induce la señalización del receptor de células pre-B (pre-BCR) al activar la transcripción de las quinasas pre-BCR SYK, LCK y ZAP70; y que puede adquirir mutaciones de activación secundarias, principalmente en las vías de JAK/STAT y RAS.¹¹

El cromosoma Filadelfia (Ph+) es resultado de la translocación t(9;22)(q34;q11), es decir, entre el gen ABL en el cromosoma 9 (región q34) y el gen BCR en el cromosoma 22 (región q11).¹² Su frecuencia incrementa con la edad, en niños se reporta una incidencia del 2-5%, en adultos del 20 a 25% y en adultos >50 años del 52.7%^{13,14} Se

detecta involucro del SNC en aproximadamente el 6% de los pacientes con esta translocación. Se cree que las células BCR-ABL positivas pueden ser propensas a adherirse a los vasos sanguíneos del SNC.⁶

La LAL Ph-like o BCR-ABL-like ocurre con una frecuencia aproximada del 15% en niños, del 21% en adolescentes y 20-24% en adultos mayores. Estos pacientes tienen una alta frecuencia de alteraciones en IKZF1 (70-80%), que les confieren una adhesión celular aberrante e inducen resistencia a los inhibidores de tirosin-quinasa (ITK). Además, se han descrito alteraciones en PAX5 (30%), rearrreglos en CRLF2 y alteraciones en los genes de la vía JAK-STAT, rearrreglos en ABL, mutaciones en la vía de Ras, entre otras.¹² Sin embargo, el mecanismo por el cual tienen mayor tropismo por el SNC aún se desconoce.

Los rearrreglos en MLL (KMT2A) se presentan en el 5% de los niños y en el 10% de los adultos con LAL. Las translocaciones asociadas a la leucemia que involucran 11q23 conducen a fusiones de KMT2A con más de 90 diferentes genes asociados.¹² Estos pacientes cursan con infiltración al SNC en un 5%.¹⁵ Los rearrreglos en MLL tienen mutaciones en la vía de RAS, las cuales se sabe, están relacionadas con la infiltración al SNC. En algunos estudios, se ha observado que la regulación al alza de NG2 (neuron-glial antigen 2) está relacionada con mayor incidencia de infiltración del SNC en este grupo de pacientes.⁶

Finalmente, se ha descrito que las células de LAL entran en latencia celular, es decir, las células quedan en una detención reversible de G0/G1 del ciclo celular, con actividad metabólica disminuida. La latencia en las células de LAL positivas para E2A-PBX1 depende de la señalización de MER-TK y AKT. La vía de AKT representa una vía integral de supervivencia en las células tumorales y se ha mostrado que juega un papel importante en la infiltración al SNC.⁶ La latencia representa un mecanismo de persistencia y recurrencia de LAL en el SNC.

En cuanto al origen de la leucemia en SNC, existen 2 hipótesis, la primera es que exista una subclona neurotrófica y la segunda es que la infiltración al SNC es una propiedad ubicua de las células de LAL.¹⁶ Hasta el momento, no ha sido posible determinar cuál de las 2 es correcta.

Factores de Riesgo para Infiltración al SNC.

Los factores de riesgo para presentar involucro al SNC en el momento del diagnóstico incluyen edad (adultos jóvenes), leucocitosis (>30,000/uL en LAL-B y >100,000/uL en LAL-T), DHL >3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), riesgo citogenético adverso, linaje T y presencia de tumor mediastinal.^{6,17}

Los biomarcadores genéticos de riesgo alto son 4 veces más prevalentes en adultos, en comparación con niños. Cinco anormalidades cromosómicas son reconocidas como biomarcadores de riesgo alto en todas las edades: translocaciones de KMT2A, t(9;22)/BCR-ABL1, t(17;19)/TCF3-HLF, casi haploidía (24-29 cromosomas) e hipodiploidía baja (30-39 cromosomas). Si estos pacientes son tratados como de riesgo estándar, tendrían 3 veces más riesgo de recaída y/o muerte.¹⁸ Además, existe un grupo de pacientes que cursan con 5 o más anormalidades cromosómicas (cariotipo complejo), los cuales también tienen un pronóstico adverso de acuerdo a algunos estudios.¹⁹ La amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21) ocurre en aproximadamente el 2% de los niños con LAL, asociándose con menores SG y SLE; así como con mayor posibilidad de tener EMR positiva al final de la inducción.²⁰

Como se comentó previamente, la prevalencia de Ph-like es mayor en el grupo de pacientes entre los 21 y 39 años. De acuerdo a un estudio del MD Anderson Cancer Center, el 68% de los pacientes con LAL Ph-like eran hispanos; y la presencia de esta alteración se relacionó con menor SG a 5 años (23%) en comparación con otros subtipos de LAL-B.²¹

Cuadro Clínico.

La mayor parte de los pacientes pueden cursar asintomáticos o con síntomas leves. En la exploración neurológica, los signos y síntomas están presentes en la mitad de los

pacientes con ≥ 5 leucocitos en el LCR. Los síntomas neurológicos dependen de la localización de los blastos en el SNC. Puede presentarse como infiltración a nervios craneales, involucro leptomeníngeo y/o lesiones parenquimatosas (menos frecuente).²²

Diagnóstico.

Se puede realizar el diagnóstico de 3 diferentes formas: estudios de imagen del SNC, citología de líquido cefalorraquídeo (LCR) y citometría de flujo (CMF) de LCR.

Los estudios de imagen incluyen la tomografía computada (TC) de cráneo y la resonancia nuclear magnética (RNM) contrastada con gadolinio de encéfalo y columna. Se ha descrito que, en pacientes con sospecha de meningitis leucémica, se encontrarán anormalidades en $<25\%$ de los pacientes.²³ En cambio, la RNM tiene mayor sensibilidad; motivo por el que se prefiere en la evaluación de los pacientes con sospecha de enfermedad en SNC. Se pueden ver lesiones dispersas en el cerebro con bordes redondeados y edema local. Por lo general, se utiliza un agente de contraste. Sin embargo, se ha reportado una tasa de falsos negativos de hasta 60-64% y una tasa de falsos positivos del 10%.²⁴

En cuanto a la citología convencional de LCR, se estima una especificidad $>95\%$ pero con una sensibilidad $<50\%$.²⁴ Existe una clasificación de la enfermedad del sistema nervioso central según el sistema de clasificación del Children's Oncology Group²⁵, la cual se divide en 3 grupos:

- CNS1: sin blastos en el LCR, independientemente de la cuenta de leucocitos o eritrocitos.
- CNS2:
 - a. <5 leucocitos/uL + blastos + <10 eritrocitos/ml,
 - b. punción traumática + <5 leucocitos + blastos + ≥ 10 eritrocitos/ml,
 - c. punción traumática + ≥ 5 leucocitos + blastos + ≥ 10 eritrocitos/ml
- CNS3:
 - a. ≥ 5 leucocitos + blastos + <10 eritrocitos/ml,
 - b. ≥ 5 leucocitos + blastos + ≥ 10 eritrocitos/ml,

c. datos clínicos de leucemia en SNC

La CMF de LCR es un estudio con mayor sensibilidad y especificidad, incluso en presencia de baja celularidad.²⁶ La CMF incrementa la tasa de detección de infiltración al SNC en aproximadamente 2 veces, en comparación con la citología. Además, se ha demostrado que la detección de infiltración al SNC por CMF, tiene impacto en la supervivencia global de este grupo de pacientes.²⁷ Sin embargo, requiere experiencia en el manejo, procesamiento y evaluación de la muestra para distinguir correctamente las células neoplásicas y no neoplásicas.²⁸

Tratamiento Profiláctico

En cuanto a la profilaxis contra la enfermedad en SNC, existen 3 modalidades: quimioterapia sistémica, quimioterapia intratecal y radioterapia. Los fármacos que atraviesan la barrera hemato-encefálica son metotrexate, citarabina, dexametasona, asparaginasa, 6-mercaptopurina, etopósido, nelarabina y dasatinib.³

El metotrexate pueden penetrar en el SNC cuando se administra a dosis altas. En el estudio AALL0232 se demostró que las dosis altas de metotrexate eran superiores a las dosis por el régimen de Capizzi, con SLE a 5 años de 79.6 vs 75.2 (P = .008), respectivamente.²⁹ Sin embargo, en el estudio AALL0434 en pacientes con LAL T, el régimen de Capizzi fue superior a las dosis altas de metotrexate al evaluarse la SLE y SG.³⁰

La vida media en SNC de la citarabina es 8 veces mayor que en plasma, logrando concentraciones citotóxicas prolongadas con dosis de 3 g/m² cada 12 horas.

La L-asparaginasa puede provocar una depleción prolongada de L-asparagina en el LCR. La nelarabina, el etopósido y la 6-mercaptopurina han demostrado tener adecuada penetración en SNC.²⁴ Además, se ha reportado que dasatinib y ponatinib, cruzan la barrera hemato-encefálica; pero este último sólo se ha observado en estudios preclínicos.^{3, 28}

La quimioterapia intratecal (IT) es esencial para prevenir y tratar la leucemia en SNC debido a su acción directa y su exposición sostenida, secundaria al metabolismo y eliminación lenta de los fármacos en el LCR. La administración de quimioterapia intratecal es parte de los esquemas de quimioterapia de LAL y los fármacos más utilizados son el metotrexate y la citarabina.²⁸ En estudios basados en el esquema Hyper-CVAD, se recomienda aplicar 8 quimioterapias IT cuando no hay leucocitosis >30000/uL o DHL >3x LSN vs 10 cuando se presentan dichas características. El uso de triple quimioterapia intratecal con la combinación de metotrexate, citarabina y corticoesteroide no demostró mejorar la SLE a los 5 años en niños de riesgo alto, cuando se comparó con el esquema de un solo fármaco (metotrexate).^{3,31}

Actualmente la radioterapia se reserva para pacientes con enfermedad en el SNC, al diagnóstico o en recaída, y en algunos pacientes de alto riesgo. Esto tras demostrarse en pacientes pediátricos toxicidad retardada con el uso de RT (alteraciones neurocognitivas, endocrinopatías y neoplasias secundarias), y al no observarse impacto en el riesgo de recaída tras su omisión.^{32,33}

Tratamiento.

Las estrategias de tratamiento para pacientes con diagnóstico nuevo de LAL con infiltración al SNC son las mismas al tratamiento profiláctico. Sin embargo, se incrementan el número de quimioterapias intratecales a bisemanales hasta la negativización en LCR. En el caso de que la realización repetitiva de punciones lumbares sea complicada (alteraciones anatómicas de columna vertebral, obesidad o alteraciones en el flujo de LCR), se sugiere la colocación de reservorio Ommaya. Este dispositivo es colocado en el ventrículo lateral por un neurocirujano, bajo anestesia local o general. Cuando se aplica quimioterapia intratecal en el ventrículo lateral a través de un reservorio Ommaya, el LCR que contiene la quimioterapia fluye a través del tercer ventrículo y baja por el centro de la médula espinal y luego hacia arriba nuevamente sobre la superficie de la misma, alcanzando finalmente la superficie superior del cerebro.¹⁷ Con base en estudios realizados en población pediátrica, se

recomienda reducir las dosis al 50% cuando se utiliza la administración intraventricular.³⁴

Además de la administración de metotrexate, citarabina e hidrocortisona, se ha intentado la administración de otros fármacos vía intratecal, como tiotepa, topotecan, citarabina liposomal y rituximab. Respecto a este último, se han reportado resultados favorables en algunas series de casos, como en el estudio de Jaime-Pérez et al. donde se administró rituximab a 7 pacientes con LAL B en recaída al SNC y refractarios al esquema de triple quimioterapia intratecal.³⁵ Tras la administración de la última dosis, el análisis por citología de LCR fue negativo para linfoblastos en todos los pacientes y no se presentaron efectos neurotóxicos.

Se deberá considerar RT a SNC si el paciente se presenta con alteraciones de nervios craneales, involucro al parénquima cerebral, enfermedad persistente en SNC a pesar de tratamiento intratecal intensivo o en recaída. La dosis habitual para pacientes adultos es de 24 Gy en dosis fraccionadas; sin embargo, se debe considerar ajustar la dosis, en el caso de que el paciente reciba trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).³

Los pacientes Ph+, deben recibir ITK de segunda generación, ya que se ha demostrado que estos cruzan la barrera hematoencefálica (particularmente dasatinib).³⁶

En pacientes candidatos, se debe valorar el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. En el estudio de Aldoss, et al. se observó que los pacientes con involucro al SNC pre-trasplante tuvieron mayor riesgo de recaída en SNC posterior al trasplante (recaída en SNC a 2 años: 9.6% vs 1.4%) y SLE y SG inferiores, en comparación con los pacientes que no tenían involucro al SNC pre-trasplante.³⁷

Entre las nuevas terapias a considerar, se encuentran el blinatumomab, anticuerpo monoclonal biespecífico el cual se ha especulado que puede atravesar la barrera hemato-encefálica; y las células CAR T. En un estudio prospectivo reciente en

pacientes con diagnóstico de LAL-B refractaria/resistente y con infiltración al SNC, se demostró que tras la administración de células CAR T específicas para CD19 se obtuvo una remisión en SNC en el 85.4% de los casos.³⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como lo hemos expuesto, se estima una incidencia de LAL en adultos del 29.6% en pacientes de 45 años o más y de aproximadamente el 13.7% en pacientes de 65 años o más. La supervivencia global es mucho más inferior a la descrita en población pediátrica. Esta supervivencia es incluso menor en pacientes que debutan con afección del SNC. Además, se ha descrito una media de supervivencia global menor a 1 año, en pacientes que cursan con recaída en el SNC. Por lo anterior, se han descrito factores de riesgo para infiltración del SNC en esta patología; los cuales han permitido adoptar estrategias para profilaxis y tratamiento. Incluso, se han buscado nuevas opciones terapéuticas, con la finalidad de mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes. Lo expuesto anteriormente, denota la relevancia de estudiar a este grupo de pacientes, con la finalidad de determinar la incidencia, características clínicas y citogenéticas en nuestra población; así como valorar cuál es la respuesta al tratamiento utilizado en nuestra institución. En México no existen estudios que registren o evalúen estos datos, y conocerlos nos permitirá buscar mejores opciones diagnósticas y terapéuticas para nuestros pacientes.

HIPÓTESIS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta de Investigación:

- ¿Cuál es la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con infiltración al SNC en el INCan?

Hipótesis:

- La supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica B con infiltración a SNC es inferior que los pacientes sin dicha afectación.

-

JUSTIFICACIÓN

En México no hay estudios que evalúen la supervivencia global en pacientes con leucemia linfoblástica Aguda con infiltración a SNC, por lo que la identificación de esto en nuestra población podría permitir la implementación de nuevas intervenciones e incluso considerar el inicio fármacos como Blinatumomab como primera línea de tratamiento, disminuyendo morbilidad y mortalidad relacionada con los esquemas de quimioterapia.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar las características clínico-biológicas; así como comparar los desenlaces de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con y sin infiltración al SNC tratados en el INCan entre el 2012 y el 2022.

Objetivos Secundarios

Evaluar las características sociodemográficas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con infiltración al SNC.

- Describir los factores de riesgo de nuestra población para presentar involucro del SNC.
- Describir los métodos diagnósticos empleados para el diagnóstico de infiltración del SNC.
- Evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con LAL con y sin infiltración en el SNC al diagnóstico y en paciente con LAL con y sin infiltración en el SNC en la recaída.
- Analizar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con LAL con infiltración al SNC al diagnóstico y en recaída.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo y unicéntrico; realizado en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología. Se recabaron los datos sociodemográficos, laboratoriales, citogenéticos, de diagnóstico y de respuesta al tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con infiltración al SNC tratados entre enero del 2016 y diciembre del 2022.

Diseño del estudio.

El presente estudio se llevó a cabo en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología mediante la revisión de expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con infiltración al SNC, en los periodos comprendidos de enero 2012 a diciembre 2022. De los casos incluidos, se recabaron datos epidemiológicos, clínicos y laboratoriales de los pacientes con diagnóstico ya comentado, se incluirán edad, sexo, estudios de citogenética, de patología, de citometría de flujo, de imagen, grupo de riesgo, tratamiento empleado y respuesta a la primera línea del mismo y a líneas subsecuentes.

Criterios de Selección de la Población.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda B o T, mayores a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de infiltración al SNC por citología convencional de LCR, citometría de flujo de LCR o RNM de encéfalo

Criterios de exclusión.

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes en los que no se haya realizado la búsqueda de infiltración al SNC.
- Pacientes con diagnóstico sincrónico de otras neoplasias hematológicas o con diagnóstico de leucemia bifenotípica.

- Pacientes que hayan sido tratados previamente fuera del INCan.
- Paciente con expediente incompleto

Criterios de eliminación.

- Pacientes sin análisis de citometría de flujo o citología convencional de seguimiento.

Recolección de la Información.

Se realizó la revisión del expediente clínico por medio de plataforma INCANET y se recolectaron los datos de las variables a estudiar. La información obtenida se registró en una base de datos analizada por el software GraphPad Prism 9.1.3 y RStudio.

Operacionalización 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
Edad al diagnóstico	Años cumplidos al diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda	Continua	Años cumplidos	0-100 años
Fecha de diagnóstico	Fecha de la citometría de flujo de médula ósea confirmatoria	Continua	Fecha del diagnóstico	Múltiples
Sexo	Sexo biológico	Nominal	Fenotipo	Hombre/Mujer
Riesgo citogenético	Riesgo medido por el tipo de alteraciones citogenéticas	Nominal	Cromosoma Philadelphia t(9:22)	Sí, No
Riesgo citogenético	Riesgo medido por el tipo de alteraciones citogenéticas	Nominal	t(8:14)	Sí, No
Riesgo citogenético	Riesgo medido por el tipo de alteraciones citogenéticas	Nominal	t(4:11)	Sí, No

Riesgo citogenético	Riesgo medido por el tipo de alteraciones citogenéticas	Nominal	Cariotipo complejo (>5 anormalidades)	Sí, No
Riesgo citogenético	Riesgo medido por el tipo de alteraciones citogenéticas	Nominal	Hipodiploidía (hipodiplodía, hipodiploidía baja, casi triploidía)	Sí, No
Estirpe	Definida por resultado de citometría de flujo de médula ósea al diagnóstico	Nominal	Inmunofenotipo	Estirpe B o T.
Infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico	Infiltración leptomeníngea al diagnóstico.	Nominal	Citometría de flujo de LCR.	Sí, No
Infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico	Infiltración leptomeníngea al diagnóstico.	Nominal	Citología de LCR	Sí, No
Infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico	Infiltración leptomeníngea o parenquimatosa al diagnóstico	Nominal	Resonancia magnética de encéfalo o neuroeje	Sí, No

Tipo de infiltración a sistema nervioso central	Enfermedad leptomeníngea o parenquimatosa	Nominal	Citometría de flujo de LCR, citología de LCR, resonancia magnética de encéfalo o neuroeje	Infiltración leptomeníngea, infiltración parenquimatosa
Hemoglobina al diagnóstico	Concentración de hemoglobina inicial	Continua	Biometría hemática	Múltiples
Hematocrito al diagnóstico	Porcentaje de masa eritrocitaria inicial	Continua	Biometría hemática	Múltiples
Volumen corpuscular medio al diagnóstico	VCM inicial	Continua	Biometría hemática	Múltiples
Plaquetas al diagnóstico	Recuento plaquetario inicial	Continua	Biometría hemática	Múltiples
Volumen plaquetario medio al diagnóstico	MPV inicial	Continua	Biometría hemática	Múltiples
Leucocitos al diagnóstico	Recuento leucocitario inicial	Continua	Biometría hemática	Múltiples
Neutrófilos al diagnóstico	Recuento de neutrófilos inicial	Continua	Biometría hemática	Múltiples

Linfocitos al diagnóstico	Recuento de linfocitos inicial	Continua	Biometría hemática	Múltiples
Monocitos al diagnóstico	Recuento de monocitos inicial	Continua	Biometría hemática	Múltiples
Blastos en sangre periférica iniciales	Porcentaje de blastos en sangre periférica al diagnóstico	Continua	Frotis de sangre periférica	Múltiples
Comorbilidades al diagnóstico	Presencia de otras enfermedades crónico-degenerativas al diagnóstico	Nominal	Historia clínica	Sí, No
Tipo de comorbilidades	Tipo de enfermedad crónico-degenerativa	Nominal	Historia clínica	Múltiple
Peso al diagnóstico	Peso inicial medido en kilogramos	Continua	Antropometría	Múltiple
Talla al diagnóstico	Talla inicial medida en metros	Continua	Antropometría	Múltiple
Inmunofenotipo al diagnóstico	Perfil de inmunofenotipo medido por citometría de flujo	Nominal	Expediente clínico	Múltiple
Primera línea de tratamiento	Esquema de quimioterapia administrado	Nominal	Expediente clínico	CALGB-10403, HyperCVAD, BFM, otros

Enfermedad residual medible al término de la inducción	Porcentaje de linfoblastos detectados en médula ósea al término de la inducción	Continuo	Citometría de flujo al término de la inducción	Múltiples
Fecha de la EMR al término de la inducción	Fecha de la valoración de enfermedad residual al término de la inducción	Continua	Fecha de EMR	Múltiple
Respuesta a la primera línea	Respuesta al término de la primera línea de acuerdo con ESMO	Nominal	Citometría de flujo al término de la inducción, aspirado de médula ósea al término de la inducción	Remisión hematológica completa, remisión molecular completa, respuesta molecular, falla molecular
Respuesta en SNC a primera línea	Respuesta al término de la primera línea.	Nominal	Citometría de flujo o citología de LCR o RNM de encéfalo al término de la inducción,	Negativización , persistencia

Fecha de valoración de la respuesta	Fecha del estudio al término del tratamiento	Continua	Fecha de la citometría de flujo MO.	Múltiples
Fecha de valoración de la respuesta en SNC	Fecha del estudio al término del tratamiento	Continua	Fecha de la citometría de flujo de LCR.	Múltiples
Fecha de recaída	En caso de respuesta completa, fecha en que se documenta la recaída	Continuo	Fecha del registro en el expediente por histopatológico, citometría de flujo o imagen	Múltiples
Tipo de recaída	Sitio anatómico donde se documenta la recaída	Nominal	Histopatológico, citometría de flujo o imagen	Sistema nervioso central, medular, nodal
Esquema de segunda línea	Tipo de quimioinmunoterapia empleado en segunda línea	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Realización de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	Nominal	Fecha de infusión de progenitores hematopoyéticos	Sí, No

Fecha de trasplante	Fecha de infusión de progenitores hematopoyéticos	Continua	Expediente clínico	Múltiple
Tipo de trasplante	Tipo de trasplante	Nominal	Expediente clínico	Alogénico 100%, haploidéntico
Tipo de donador	Fuente de los progenitores hematopoyéticos	Nominal	Expediente clínico	Vivo relacionado, vivo no relacionado
Estado actual del paciente	Último estado del paciente	Nominal	Expediente clínico	Vivo, muerto, perdido en el seguimiento
Fecha de último seguimiento	Fecha de la última consulta o fecha de defunción	Continuo	Expediente clínico	Múltiple
Causa de defunción	Causa específica de fallecimiento	Nominal	Expediente clínico	Múltiple

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.³⁹ 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-B⁴⁰ (19), hasta la recaída o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero, censurando a los pacientes en la fecha del último seguimiento.

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 $p < 0.05$.

Recursos, Financiamiento y Factibilidad.

Recursos humanos.

El protocolo fue supervisado por el Dr. Víctor Itái Urbalejo Ceniceros y el Dr. Omar Eduardo Fernández, médicos adscritos del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología. Fue realizado por la Dra. María Isabel Amezcua Mendoza, médico residente de la especialidad de Hematología; quien, en conjunto con los tutores, se encargaron de la revisión de expedientes, así como del análisis de resultados y la discusión de estos.

Recursos Físicos.

Servicio de Hematología, clínica de Leucemia Linfoblástica del Instituto Nacional de Cancerología.

Recursos Económicos.

Para la realización de este estudio no se requirió financiamiento externo. Se llevó a cabo mediante la revisión de expedientes de pacientes que fueron tratados en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología. Se requirió de un equipo de cómputo con capacidad de soporte para programas de análisis estadístico.

Factibilidad.

Debido a que el Instituto Nacional de Cancerología es un centro hospitalario de tercer nivel enfocado en el manejo de neoplasias malignas, y a que se atienden en promedio 40-60 pacientes nuevos con diagnóstico de leucemia linfoblástica de forma anual, se considera factible la investigación.

Aspectos Éticos

El presente estudio se realizó con estricta observación de las recomendaciones estipuladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (1964), así como con vigilancia de las normas de buena práctica clínica, la declaración universal de derechos humanos de las Naciones Unidas, la ley General de Salud de México y la normatividad institucional vigente.

Debido al carácter observacional y retrospectivo de la presente investigación, es clasificada como de “riesgo menor” por la Ley General de Salud de México, así mismo, a cada paciente candidato se le explicará con lenguaje claro y sencillo los riesgos y beneficios de participar en la presente investigación, afirmación o negativa a participar en un documento escrito como lo indican los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud de la COFEPRIS, con vigilancia en la NOM-012-SSA-3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Durante el transcurso de la investigación se vigiló dar cumplimiento tanto al reglamento como a los estándares del Instituto Nacional de Cancerología.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 179 expedientes, de los cuales 5 fueron excluidos: 1 paciente no recibió el tratamiento de inducción en el INCan y los otros 4 pacientes tenían diagnóstico de linfoma linfoblástico (2 de estirpe B y 2 de estirpe T); por lo que únicamente se incluyeron 174 casos (ver **figura 1**). Del total de los casos incluidos, 161 (92.5%) correspondieron a inmunofenotipo B y 13 (7.5%) a inmunofenotipo T. La edad media de los pacientes con LAL-T fue de 27 años (rango, 19-61 años), y la de los pacientes con LAL-B fue de 31 años (rango, 16-67). Debido a la pequeña muestra de casos con LAL-T, el resto del estudio se centra en los casos con LAL-B. Las características de los 161 pacientes con LAL-B se resumen en la **Tabla 1**.

En la prueba de normalidad de D'Agostino & Pearson, se corroboró una distribución gaussiana únicamente para el valor de albúmina sérica; el resto de las variables cuantitativas no pasaron la prueba y fueron consideradas como no-paramétricas.

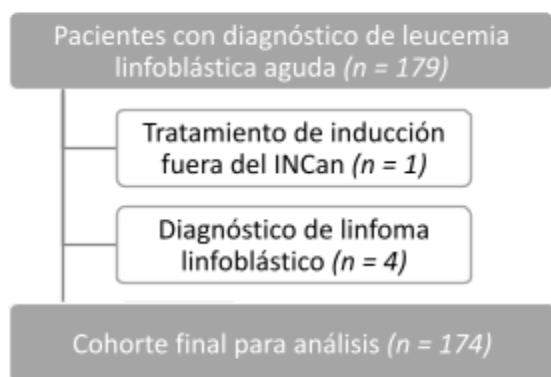


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de los pacientes

Características	Sin infiltración al SNC n = 122 (75.8%)	Con infiltración al SNC n = 39 (24.2%)	Valor de p
Edad media (rango), años	29 (16-67)	36 (16-62)	0.2473

Grupo de edad, años			
≤40 years, n (%)	82 (67.2)	28 (71.8)	0.6941
>40 years, n (%)	40 (32.8)	11 (28.2)	
Sexo, n (%)			
Mujeres	58 (47.5)	17 (43.6)	0.7149
Hombres	64 (52.5)	22 (56.4)	
IMC (kg/m²) medio (rango)	27.1 (16.9-44.0)	24.9 (19.1-37.9)	0.0703
ECOG			
≥2, n (%)	39 (31.9)	16 (41)	0.3347
<2, n (%)	83 (68)	23 (58.9)	
Hemoglobina (g/dL) media (rango)	8.35 (3.0-16.5)	8 (4.3-15.8)	0.5260
Cuenta plaquetaria (x10⁹/L) media	42.5 (1.0-832.0)	31.0 (4.0-304.0)	0.1370
Cuenta leucocitaria (x10⁹/L) media	10.18 (1.4-565.0)	18.0 (0.88-572.680)	0.0954
Albumin (g/dL), media +/- DE	3.741±0.633	3.75±0.6307	0.9296
Deshidrogenasa láctica (IU/L) media (rango)	379 (78-6333)	512 (139-4968)	0.1910
Clasificación EGIL			
B-común, n (%)	107 (87.7)	39 (100)	
pre-B, n (%)	5 (4.09)	0	
pro-B, n (%)	8 (6.6)	0	
B-madura, n (%)	1 (0.8)	0	
Riesgo citogenético			
Adverso, n (%)	98 (80.3)	37 (94.9)	p=0.0431*
Estándar, n (%)	24 (19.7)	2 (5.1)	
Ph +			0.2018

Sí, n (%)	16 (13.1)	9 (23.1)	
No, n (%)	106 (86.9)	30 (76.9)	
CD20 + ($\geq 20\%$)			
Sí, n (%)	54 (44.3)	20 (51.3)	0.5802
No, n (%)	66 (54.1)	19 (48.7)	
Esquema de Inducción			
CALGB10403, n (%)	42 (34.4)	16 (41.0)	
BFM, n (%)	32 (26.2)	10 (25.6)	
PETHEMA, n (%)	4 (3.3)	0	
HyperCVAD, n (%)	36 (29.6)	10 (25.6)	
POMP, n (%)	6 (4.9)	3 (7.7)	
St. Jude XV, n (%)	1 (0.8)	0	
Cuidados paliativos, n (%)	1 (0.8)	0	
Respuesta a la inducción			
MRD (-), n (%)	66/112 (58.9)	21/36 (58.3)	
MRD (+), n (%)	35/112 (31.3)	11/36 (30.6)	
Refractario primario, n (%)	11/112 (9.8)	4/36 (11.1)	
Recaída (n = 160)			p=0.999
Sí, n (%)	43/121 (35.5)	14/39 (35.9)	
No, n (%)	78/121 (64.5)	25/39 (64.1)	
Sitio de recaída			
MO, n (%)	27/43 (62.8)	11/14 (78.6)	
SNC, n (%)	6/43 (13.9)	0	
Ambos, n (%)	10/43 (23.3)	3/14 (21.4)	
Tabla 1. Características sociodemográficas y de la enfermedad de los pacientes con LLA-B. IMC (Índice de Masa Corporal).			

La expresión de CD20 $\geq 20\%$ fue del 74% en el total (sólo fue posible evaluarla en 159 pacientes) de los casos y $\geq 10\%$ en el 79%. Dentro de los estudios utilizados para la determinación del riesgo citogenético, se contó con cariotipo de médula ósea y perfil fish que incluía sondas para la detección de IGH, MYC, 11q_v y del17p. Se consideró un

riesgo adverso en 135 pacientes (83.8%) y estándar en 26 pacientes (16.1%). Sólo 125 pacientes con diagnóstico de LAL-B contaban con resultado de cariotipo, de los cuales el 9.6% tenían hipodiploidia, el 57.6% hipodiploidía baja y el 9.6% casi haploidía.

151 pacientes con LAL-B recibieron esquema de quimioterapia de inducción intensivo. La respuesta al tratamiento fue evaluada al término de la inducción en 148 pacientes con aspirado de médula ósea y citometría de flujo, tomando como punto de corte para positividad un valor mínimo de 0.01%. Del total, 87 pacientes (58.8%) lograron obtener una EMR por debajo de este punto de corte, 46 pacientes (31.08%) tuvieron EMR +, pero lograron respuesta hematológica. 15 pacientes (10.13%) 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.

Infiltración del SNC al diagnóstico.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de infiltración al SNC entre los pacientes con LAL-T y LAL-B. De los 13 pacientes con LAL-T, 3 presentaron enfermedad en SNC (23.1%); y de los 161 pacientes con LAL-B, 39 (24.22%) tuvieron infiltración al SNC al diagnóstico (**figura 2**).

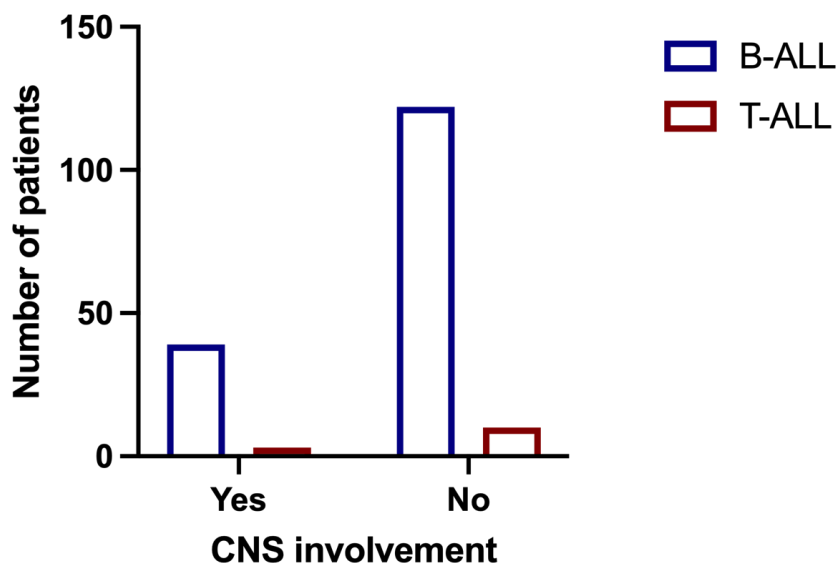


Figura 2 Infiltración al SNC por inmunofenotipo

De los pacientes con LAL-B e infiltración al SNC, todos tuvieron presentación leptomeníngea y únicamente el riesgo citogenético adverso se relacionó con infiltración al SNC al diagnóstico ($p=0.043$). A 130 pacientes se les realizó análisis mediante de CMF de LCR, de los cuales 37 (28.5%) fueron positivos; a 155 se les realizó análisis mediante citología convencional, de los cuales 10 (6.45%) fueron positivos; y sólo a 28 pacientes se les realizó RNM, de los cuales 14 (50%) fueron positivos.

Al evaluarse el grado de concordancia entre métodos diagnósticos mediante el coeficiente Kappa de Cohen, obtenemos un valor de 0.714 (% de concordancia: 85.71%) para la CMF y la RNM, 0.314 (% de concordancia: 78.03%) para la CMF y la citología convencional, y 0.214 (% de concordancia: 60.71%) para la RNM y la citología convencional.

De los 37 pacientes con CMF de LCR positiva, se observó una media del porcentaje de blastos del 2.27% (rango, 0.01-99%). Al evaluar la supervivencia global (SG) de los pacientes, dividiéndolos por grupos de acuerdo a carga tumoral; observamos que en los pacientes con <1% de blastos, la media de SG fue de 42 meses; en pacientes con 1-5% de blastos, la media de SG no fue alcanzada; y en pacientes con >5% de blastos,

la media de supervivencia global fue de 15 meses ($p=0.1639$) (**Figura 3**). En cuanto a la supervivencia libre de leucemia (SLL): en los pacientes con $<1\%$ de blastos, la media fue de 17 meses; en pacientes con $1-5\%$ de blastos, la media no fue alcanzada; y en pacientes con $>5\%$ de blastos, la media fue de 11 meses ($p=0.2784$).

Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Leucemia

La mediana de seguimiento del total de los pacientes con LAL-B fue de 16 meses (rango, 1-122 meses), con una sobrevida global a los 6, 12 y 24 meses de 91.65%, 78.78% y 64.26%, respectivamente (**Figura 4**). Para el cálculo de la sobrevida libre de leucemia (SLL) se empleó a los pacientes con respuesta hematológica al término de la inducción. La mediana de SLL fue de 20 meses.

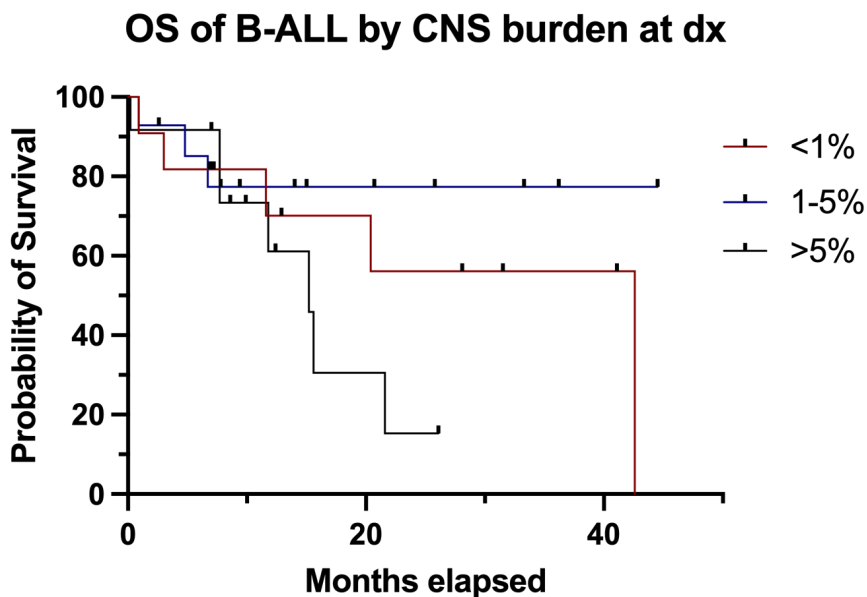


Figura 3 Supervivencia global de los pacientes con infiltración del SNC al diagnóstico, de acuerdo a carga tumoral.

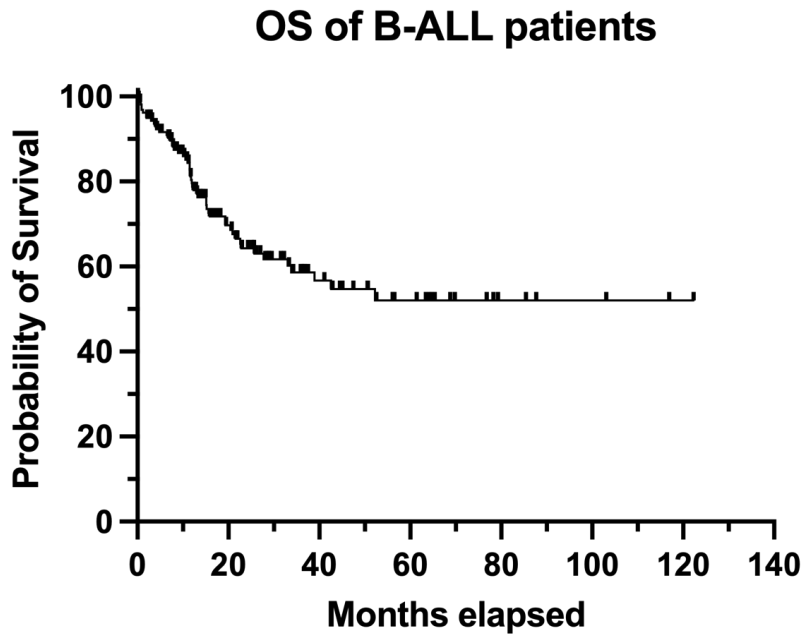


Figura 4 Supervivencia global de los pacientes con LAL-B.

La sobrevida global fue menor en los pacientes con infiltración al SNC al diagnóstico, con una mediana de 21 meses; mientras que en los pacientes sin infiltración al SNC, la mediana aún no se alcanzaba ($p=0.0342$) (**Figura 5**). Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de leucemia entre los pacientes con infiltración al SNC (mediana de 17 meses) en comparación con los que no presentaron infiltración al SNC en el momento del diagnóstico (mediana de 20 meses; $p=0.5095$).

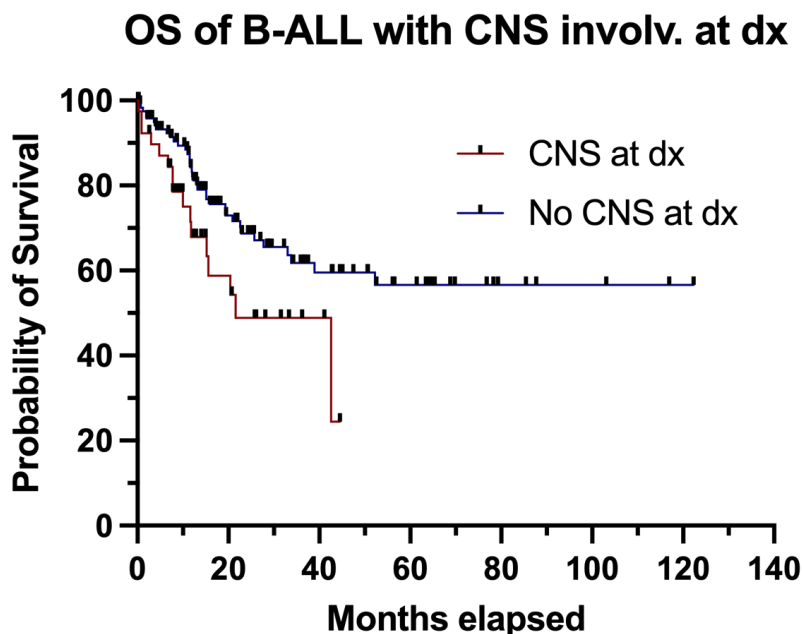


Figura 5 Sobrevida global de acuerdo a la presencia de infiltración al SNC al diagnóstico.

Pacientes con recaída

De los 160 pacientes con LAL-B evaluados para la incidencia de recaída, 19 (11.8%) presentaron recaída en SNC (aislada o en combinación con MO; 6 y 13 pacientes, respectivamente). La presencia de infiltración del SNC al diagnóstico, no se relacionó con mayor incidencia de recaída a dicho sitio ($p=0.5690$).

Al evaluar la sobrevida global de los pacientes con recaída, observamos que aquellos que presentaron recaída en MO, tuvieron peor sobrevida global en comparación con aquellos que presentaron recaída en SNC (**Figura 6**).

OS of B-ALL patients by site of relapse

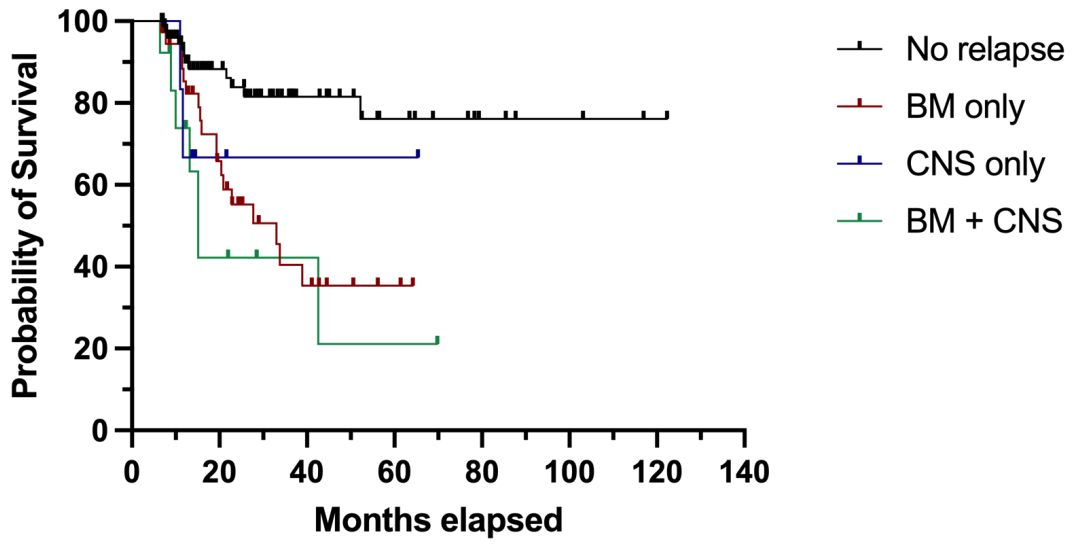


Figura 6 Supervivencia global de acuerdo a sitio de recaída.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La leucemia linfoblástica aguda representa una enfermedad heterogénea, tanto clínica como biológicamente. Existe poca información respecto a las características, tratamiento y pronóstico en el grupo de pacientes que cursan con infiltración al SNC al diagnóstico. La mayor parte de los estudios proceden de población pediátrica, y no existe registro alguno en nuestra población.

Sabemos que existe una alta incidencia de LAL-B en población hispana⁴¹, y que además, tienen peor pronóstico en comparación con otros grupos étnicos, lo cual puede estar relacionado con múltiples factores (como por ejemplo, la mayor incidencia de alteraciones citogenéticas de riesgo adverso).⁴²

En este estudio demostramos que, en nuestra población, la tasa de infiltración al SNC al momento del diagnóstico es mucho mayor que la registrada a nivel internacional (24.22%); aunque sin evidencia de peor SG y SLL. Sin embargo, esto pudiera ser secundario al tamaño de la muestra analizada. Llama la atención que únicamente el riesgo citogenético adverso, se relacionó con mayor incidencia de infiltración al SNC; a diferencia de la cuenta leucocitaria al diagnóstico, inmunofenotipo y expresión de CD20.

En el estudio MRC UKALL12/ECOG 2993, se describió que el 5% de los pacientes tuvieron involucro del SNC al diagnóstico. Los factores de riesgo identificados en este estudio para enfermedad en SNC fueron cuentas leucocitarias más altas al diagnóstico, inmunofenotipo de células T y presencia de tumoración mediastinal. Sin embargo, no se demostró diferencia estadísticamente significativa en las tasa de respuesta completa, supervivencia global, ni supervivencia libre de evento entre grupos.⁴³ El grupo francés GET-LALA reportó que el 7% de los pacientes presentaron infiltración del SNC al diagnóstico. El 84% de los pacientes lograron respuesta completa, la cual no difirió estadísticamente de la observada en pacientes sin infiltración del SNC al diagnóstico. En este estudio tampoco hubo diferencia en la SLE, ni en la SG entre los pacientes con

o sin infiltración del SNC.⁴⁴ Además, se observó que el 15% del total de los pacientes, presentaron recaída en SNC y solamente el 10% tenía involucro del mismo al momento del diagnóstico. La media de SG en estos pacientes fue de 6.3 meses, siendo peor en los pacientes con LAL Ph+ (media de SG 2.9 meses).

En cuanto al diagnóstico, confirmamos que la CMF tiene mayor sensibilidad que la citología convencional. De acuerdo a lo descrito por Córdova-Serrano et al.⁴⁵ en nuestro instituto, la presencia de CMF positiva se relaciona con SG y SLE, en comparación con los pacientes que tenían CMF y citología de LCR negativas. Sin embargo, en nuestro estudio también analizamos la concordancia entre la CMF de LCR, la citología de LCR y la RNM; encontrando que existe una concordancia del 85.71% entre la CMF y la RNM. Lo cual pudiera justificar la realización de dicho estudio en todos nuestros pacientes con diagnóstico de novo de LAL-B, con la finalidad de detectar el mayor número de pacientes con infiltración al SNC y ofrecer las mejores opciones terapéuticas disponibles. Esto con el propósito de mejorar el pronóstico de los pacientes. Además, hasta el momento no conocemos algún estudio que haya examinado la concordancia entre ambos estudios.

En cuanto a la tasa de recaídas, observamos que el 35.6% de los pacientes con LAL-B presentaron recaída medular o extramedular. Siendo la recaída en MO, mucho más frecuente (66.7%).

En un análisis del estudio MRC UKALL12/ECOG 2003 se describió una tasa de recaída del 44%, presentándose la mayoría en médula ósea (91%) y dentro de los 2 primeros años del diagnóstico (81%), con una media de supervivencia tras la recaída de 24 semanas.⁴⁶ En otro estudio, del grupo PETHEMA, se analizaron a 523 pacientes entre 15 y 70 años; de los cuales el 50% presentó recaída, ocurriendo la mayoría en médula ósea de forma aislada (86%) o en combinación con SNC, testículos u otras localizaciones (7%). A diferencia del estudio previo, en este último se describió una media de supervivencia tras la recaída de 4.5 meses, con una supervivencia global al año del 24%.⁴⁷

En lo referente a las recaídas en SNC, se ha descrito que sin el uso de profilaxis dirigida al SNC, aproximadamente el 31% de los pacientes presentarán recaída meníngea.⁴⁸

En nuestro estudio se observó una tasa de recaída en SNC del 11.8%, y esta no estuvo relacionada con la presencia de infiltración a dicho sitio al momento del diagnóstico. La incidencia de dicho evento varía en la literatura internacional, dependiendo del esquema de profilaxis utilizado. En un estudio se observó una media ponderada del 13% (8–19 %) con quimioterapia intratecal sola, 15% (6-26%) con quimioterapia intratecal e irradiación en SNC, 14% (10-16%) con dosis altas de quimioterapia sistémica, 8% (2-16%) con dosis altas de quimioterapia sistémica y quimioterapia intratecal y 5% (1-12%) con la combinación de las tres modalidades de tratamiento.⁴⁸ Kantarjian et al. reportó en un estudio de 288 pacientes tratados con el esquema de quimioterapia Hyper-CVAD, una tasa de recaída en SNC del 4%.⁴⁹ Mientras que un estudio del grupo PETHEMA observó una tasa del 5.8%, sin el uso de radiación como parte de la profilaxis.⁵⁰

Al momento de comparar la SG y SLL de acuerdo a sitios de recaída, observamos que los pacientes que presentaron recaída en MO, tuvieron peor sobrevida global en comparación con aquellos que presentaron recaída en SNC. En la literatura internacional se ha descrito que las recaídas en médula ósea tiene peor pronóstico que las extramedulares, principalmente las recaídas tempranas (menores a 18 meses). Sin embargo, la mayor parte de los datos que se tienen, son derivados de estudios en población pediátrica.

En un estudio del Children's Oncology Group (COG)⁵¹, se evaluaron 9585 pacientes pediátricos, de los cuales 1961 (20.5%) presentaron recaída: 57.3% aislada a médula ósea, 13.5% concurrente a médula ósea, 20.9% aislada a SNC, 5.3% aislada testicular y 3.1% otra extramedular \pm SNC. La tasa de supervivencia global post-recaída fue mayor para los pacientes con recaída aislada a SNC ($58.7 \pm 3.2\%$), que para los

pacientes con recaída aislada ($24.1 \pm 2.1\%$) o concurrente a médula ósea ($39.4 \pm 5.0\%$). Además, se demostró que el riesgo relativo de muerte era mayor en aquellos con recaídas tempranas, en comparación con las recaídas intermedias y tardías. Sin embargo, en el estudio de Sancho et al, realizado en población adulta, se observó que no hubo diferencia en la SG entre los pacientes con recaídas en SNC (aisladas + combinadas) y los pacientes con recurrencias en MO aisladas (0.25 años vs 0.41 años, $p=0.48$).⁵⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1146-1162.
- 2) Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016 Nov;91(11):1645-1666.
- 3) Shah B, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*.
- 4) Kopmar NE, Cassaday RD. How I Prevent and Treat Central Nervous System Disease in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2022 Dec 22;blood.2022017035.
- 5) Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002 Feb 1;94(3):773-9.
- 6) Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Mar;39(1):173-187.
- 7) Münch V, Trentin L, Herzig J, et al. Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia is mediated by vascular endothelial growth factor. *Blood*. 2017 Aug 3;130(5):643-654.
- 8) Buonamici S, Trimarchi T, Ruocco MG, et al. CCR7 signalling as an essential regulator of CNS infiltration in T-cell leukaemia. *Nature*. 2009 Jun 18;459(7249):1000-4.
- 9) Kivisäkk P, Mahad DJ, Callahan MK, et al. Human cerebrospinal fluid central memory CD4+ T cells: evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8389-94.
- 10) Alsadeq A, Fedders H, Vokuhl C, et al. The role of ZAP70 kinase in acute lymphoblastic leukemia infiltration into the central nervous system. *Haematologica*. 2017 Feb;102(2):346-355.

- 11) Alsadeq A, Schewe DM. Acute lymphoblastic leukemia of the central nervous system: on the role of PBX1. *Haematologica*. 2017 Apr;102(4):611-613. doi: 10.3324/haematol.2017.165142.
- 12) Lejman M, Chałupnik A, Chilimoniuk Z, et al. Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 2;23(5):2755.
- 13) Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):1702-10.
- 14) Foà R, Chiaretti S. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2022 Jun 23;386(25):2399-2411.
- 15) Tauchi H, Tomizawa D, Eguchi M, et al. Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation. *Leuk Res*. 2008 Oct;32(10):1523-9.
- 16) Frishman-Levy L, Izraeli S. Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy. *Br J Haematol*. 2017 Jan;176(2):157-167.
- 17) Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jan;59(1):3-13.
- 18) Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016 Apr;101(4):407-16. doi: 10.3324/haematol.2015.141101.
- 19) Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):206-14.
- 20) Heerema NA, Carroll AJ, Devidas M, et al. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk children's oncology group studies: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3397-402.

- 21) Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood*. 2017 Feb 2;129(5):572-581.
- 22) Deak D, Gorcea-Andronic N, Sas V, et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. *Ann Transl Med*. 2021 Jan;9(1):68.
- 23) Chamberlain MC, Nolan C, Abrey LE. Leukemic and lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment. *J Neurooncol*. 2005 Oct;75(1):71-83.
- 24) Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Nov 1;6(1):e2014075.
- 25) Winick N, Devidas M, Chen S, et al. Impact of Initial CSF Findings on Outcome Among Patients With National Cancer Institute Standard- and High-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2527-2534.
- 26) Del Principe MI, Buccisano F, Cefalo M, et al. High sensitivity of flow cytometry improves detection of occult leptomeningeal disease in acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Ann Hematol*. 2014 Sep;93(9):1509-13.
- 27) Córdova-Serrano RD, Almanza-Huante E, Fernández-Sánchez E, et al. Central nervous system (CNS) involvement has an adverse impact on survival in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) assessed by flow cytometry. *Leuk Lymphoma*. 2021 Dec;62(13):3264-3270.
- 28) Paul S, Short NJ. Central Nervous System Involvement in Adults with Acute Leukemia: Diagnosis, Prevention, and Management. *Curr Oncol Rep*. 2022 Apr;24(4):427-436.
- 29) Larsen EC, Devidas M, Chen S, et al. Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2380-8.
- 30) Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al. Improved Survival for Children and Young Adults With T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the Children's Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 10;36(29):2926-2934.

- 31) Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, et al. Impact of Intrathecal Triple Therapy Versus Intrathecal Methotrexate on Disease-Free Survival for High-Risk B-Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study AALL1131. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 10;38(23):2628-2638.
- 32) Vora A, Andreano A, Pui CH, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 20;34(9):919-26.
- 33) Thastrup M, Duguid A, Mirian C, et al. Central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: challenges and solutions. *Leukemia*. 2022 Dec;36(12):2751-2768.
- 34) Wilson R, Osborne C, Halsey C. The Use of Ommaya Reservoirs to Deliver Central Nervous System-Directed Chemotherapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Paediatr Drugs*. 2018 Aug;20(4):293-301.
- 35) Jaime-Pérez JC, Rodríguez-Romo LN, González-Llano O, et al. Effectiveness of intrathecal rituximab in patients with acute lymphoblastic leukaemia relapsed to the CNS and resistant to conventional therapy. *Br J Haematol*. 2009 Mar;144(5):794-5.
- 36) Rahman ZA, Kebriaei P. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Therapeutic Options and Challenges in 2023. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Jun 27:S2152-2650(23)00195-7.
- 37) Aldoss I, Al Malki MM, Stiller T, et al. Implications and Management of Central Nervous System Involvement before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Mar;22(3):575-8.
- 38) Qi Y, Zhao M, Hu Y, et al. Efficacy and safety of CD19-specific CAR T cell-based therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia patients with CNSL. *Blood*. 2022 Jun 9;139(23):3376-3386. doi: 10.1182/blood.2021013733. PMID: 35338773.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) Swords R, Sznol J, Elias R, et al. Acute leukemia in adult Hispanic Americans: a large-population study. *Blood Cancer J.* 2016 Oct 14;6(10):e484.
- 42) Basquiera AL, Seiwald MC, Best Aguilera CR, et al. Expert Recommendations for the Diagnosis, Treatment, and Management of Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Latin America. *JCO Glob Oncol.* 2023 May;9:e2200292.
- 43) Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood.* 2006 Jul 15;108(2):465-72.
- 44) Reman O, Pigneux A, Huguet F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: results from the GET-LALA group. *Leuk Res.* 2008 Nov;32(11):1741-50.
- 45) Córdova-Serrano RD, Almanza-Huante E, Fernández-Sánchez E, et al. Central nervous system (CNS) involvement has an adverse impact on survival in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) assessed by flow cytometry. *Leuk Lymphoma.* 2021 Dec;62(13):3264-3270.
- 46) Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood.* 2007 Feb 1;109(3):944-50.
- 47) Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica.* 2010 Apr;95(4):589-96.
- 48) Gökbuget N, Hoelzer D. Meningeosis leukaemica in adult acute lymphoblastic leukaemia. *J Neurooncol.* 1998 Jun-Jul;38(2-3):167-80.

- 49) Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004 Dec 15;101(12):2788-801.
- 50) Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer*. 2006 Jun 15;106(12):2540-6.
- 51) Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008 Dec;22(12):2142-50.