



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

Instituto Nacional de Cancerología

**“SUPERVIVENCIA DE ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA: COMPARACIÓN DE DOS ESQUEMAS
DE QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA”.**

Tesis que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

Presenta:

DR. EMMANUEL ALMANZA HUANTE

Tutor de tesis:

DRA. KARLA ADRIANA ESPINOSA BAUTISTA

Ciudad Universitaria, CDMX. Julio 2019



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.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	4
II. ANTECEDENTES	6
III. JUSTIFICACIÓN	15
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
V. HIPÓTESIS	18
VI. OBJETIVOS	19
A. Objetivo principal	
B. Objetivos secundarios	
VII. METODOLOGIA	20
A. Diseño del estudio	20
B. Implicaciones éticas	20
C. Población de estudio – Criterios de selección	21
D. Muestra	21
E. Instrumentos de medición	22
F. Definición de variables	22
G. Análisis estadístico	29
VIII. RESULTADOS	30
IX. DISCUSIÓN	41
X. CONCLUSIÓN	42
XI. REFERENCIAS	43
XII. ANEXOS	47

DEDICATORIA...

A mi familia que ha sido uno de los pilares fundamentales para la conclusión de mis proyectos, principalmente a mis padres por su apoyo incondicional, mi hermano por su perpetua confianza en mi persona y a mi tío Alberto por siempre cuidar cada paso que doy...

A Emma por todas las horas, días, meses y años que me ha soportado y ha sabido darme su apoyo en tiempos difíciles.... Y los que faltan...

A mis maestros que de una u otra manera han contribuido al desarrollo de lo que hoy soy, principalmente a la Dra. Karla Espinosa por siempre creer en mi y a la Dra. Gaby Cesarman por encontrar la forma de incentivar mi perseverancia...

Finalmente pero no menos importante... a mis compañeras que han vivido conmigo 3 años que determinarán el futuro de mi persona y a quienes siempre llevaré en el corazón...

I. INTRODUCCION

El curso del tratamiento de las Leucemias Linfoblásticas ha cambiado radicalmente durante los últimos 50 años. El descubrimiento progresivo de distintos fármacos ha permitido la incorporación de la poli-quimioterapia acuñada por el Dr. Emil J Freireich. En los últimos 40 años surgieron nuevos fármacos con menor potencial mielotóxico como la vincristina o la l-asparaginasa que permitieron mejorar las respuestas sin agregar toxicidad en niños^{1,2}. El curso del tratamiento en los adultos siempre ha intentado ir de forma paralela con los descubrimientos o avances surgidos en la Hematología Pediátrica, sin embargo el distanciamiento en resultados ha sido progresivo hasta hace 20 años donde la brecha pareciera ser inalcanzable, las pobres y muy diferentes respuestas a las observadas en la contraparte pediátrica obligaron a tomar cursos de investigación a nivel citogenético y molecular que permitieran definir o explicar las razones de los malos resultados en esta población; así es como las nuevas clasificaciones de alto riesgo comenzaron a surgir con grupos especiales como los “Ph-like”³⁻⁵; así mismo, esto logro impulso el descubrimiento de terapias blanco dentro de las que se incluyen la inmunoterapia y terapia celular a partir de anticuerpos monoclonales específicos o células genéticamente modificadas para atacar el blanco deseado respectivamente⁶⁻¹⁷; la quimioterapia continua hoy por hoy siendo el pilar fundamental de primera línea en pacientes tanto adultos como niños, sin embargo los resultados ya mostrados con las nuevas terapias ofrecen una alternativa atractiva como incorporación en los esquemas de primera línea. En países en vías de desarrollo existe un rezago en resultados el cual se ha demostrado ampliamente por algunos grupos en México con resultados que distan con los obtenidos por poblaciones de primer mundo¹⁸⁻²²; por lo que es fundamental analizar eficientemente las herramientas con las que contamos y a las que podemos acceder, pues los costos altos de las nuevas terapias podrían ampliar esa brecha ya existente. Una de las contribuciones de la Hematología Pediátrica a población de adultos fue la incorporación de esquemas cimentados en sus protocolos lo cual ha beneficiado a un sector de población adulta joven^{19,23,24}. Estudios de grupos alemanes, franceses, holandeses, españoles,

italianos, americanos, entre otros; han mostrado resultados controvertidos con nuevas y mayores toxicidades observados en nuestra población que obligan a considerar el beneficio de la incorporación de estos esquemas con respecto al riesgo que confieren a la población^{7,23-36}; tras múltiples análisis de los resultados obtenidos, se disecó un sector poblacional conocido como Adolescentes y Adultos Jóvenes (AJJ) que tiene mejores respuestas con dichos esquemas que la población mayor con menor toxicidad que estos últimos. En el presente estudio se pretende demostrar los resultados de la incorporación de uno de estos esquemas en este sector de AJJ y compararlo con el esquema tradicional de Hyper-CVAD descrito por Kantarjian et al (2000)³⁷ y que ha sido pilar fundamental en los últimos 20 años en nuestro país.

II. ANTECEDENTES

La Leucemia Linfoblástica (LL) comprende a un grupo de enfermedades neoplásicas que tienen su origen clonal en los precursores de estirpe linfoide que se encuentran dentro de la médula ósea. Se caracteriza por tener una expansión primaria a nivel medular, con afectación de las líneas celulares que forman parte de la hematopoyesis normal, ocasionando las distintas manifestaciones clínicas secundarias a la incapacidad para la producción de células maduras y funcionales (anemia, infecciones y hemorragias); a la par, se presenta una etapa “leucémica” la cual se caracteriza por presentar las células patológicas conocidas como “blastos” en la sangre circulante, es en este momento cuando es detectable por microscopía óptica mediante frotis sanguíneo. De acuerdo a los reportes SEER del NIH en Estados Unidos, ocupa el lugar 10 en orden de frecuencia, representa el 0.3% del total de nuevos cánceres diagnosticados, lo cual equivale aproximadamente a 2 nuevos casos por cada 100,000 habitantes-año; contribuye al 0.2% del total de muertes por cáncer y hasta el día de hoy la supervivencia a 5 años es de 68.6%. Los menores de 20 años son los pacientes más frecuentemente afectados con una mediana de edad al diagnóstico de 16 años.

Leucemia Linfoblástica en México

Aunque en México no hay grandes estudios epidemiológicos, la base SEER de los Estados Unidos reporta un aumento en la incidencia de LL en población hispana con 2.8 casos por cada 100,000 habitantes-año; así mismo existe un aumento en defunciones de 0.5 a 0.8 muertes por cada 100,000 habitantes-año³⁸; de acuerdo a Gómez-Almaguer et al (2016), en un reporte multicéntrico, el 51% de todas las leucemias agudas diagnosticadas en México son de origen linfoide³⁹, situación que contrasta igualmente con lo reportado en Estados Unidos donde el 80% aproximadamente son de origen mieloide⁴. El reporte del GTLA (Grupo de Trabajo en Leucemias Aguda) de México que conforma un registro de 5 instituciones de la Ciudad de México incluyendo al Instituto Nacional de Cancerología, logró reunir una

cohorte de 559 pacientes adultos en lo que se alcanzó una Respuesta Completa (RC) 75.3% de los pacientes con una mediana de Supervivencia Global (SG) de 12.9 meses lo cual es refleja el promedio de lo reportado por los estudios unicéntricos de México en la literatura con RC de 67-97%^{40,41}. (Tabla 1)

Estudio	n	RC (%)	SG (meses)
López Hernández MA et al. (2008) ⁴²	20	95	NR
Ruiz-Delgado GJ et al. (2011) ⁴¹	80	67	28
Díaz-Ruiz R et al. (2015) ⁴³	29	69	NR
López-Hernández MA et al. (2016) ⁴⁰	101	97	NR
Crespo-Solis E et al. (2018) ¹⁸	559	75.3	12.9

Tabla 1. Resultados agrupados de los estudios mexicanos de pacientes con LL de grupo AAJ. RC Respuesta completa; SG supervivencia global.

Población de pacientes Adolescentes y Adultos Jóvenes (AAJ)

La definición propia de la categoría AAJ no ha adoptada de manera homogénea por todos los grupos de estudio a nivel mundial, por ejemplo, el grupo PETHEMA de España encabezado por el Dr. Josep Ribera toma a pacientes hasta los 60 años de edad⁴⁴, mientras que la mayoría de los grupos, incluyendo los americanos se limitan hasta los 40-45 años de edad^{18,19,23,24,28,40,45}; generalmente la limitante en el rango superior de este grupo de pacientes va en relación con la toxicidad asociada al triplete que conforma la columna vertebral de quimioterapia contenida en los esquemas de base pediátrico, es decir, las dosis altas y sostenidas por más tiempo de esteroide, uso de dosis más altas de vincristina y la incorporación de l-asparaginasa en los esquemas de inducción, con la finalidad de ofrecer alternativas con menor mielotoxicidad y más efectividad sobre la célula blanco^{1,19,23,24}. Durante los últimos años (Figura 1), la incidencia anual de LL en pacientes AAJ ha incrementado en Estados Unidos y países de primer mundo, sin embargo esto contiene una serie de implicaciones asociadas a supervivencia que no pueden ser pasadas por alto.

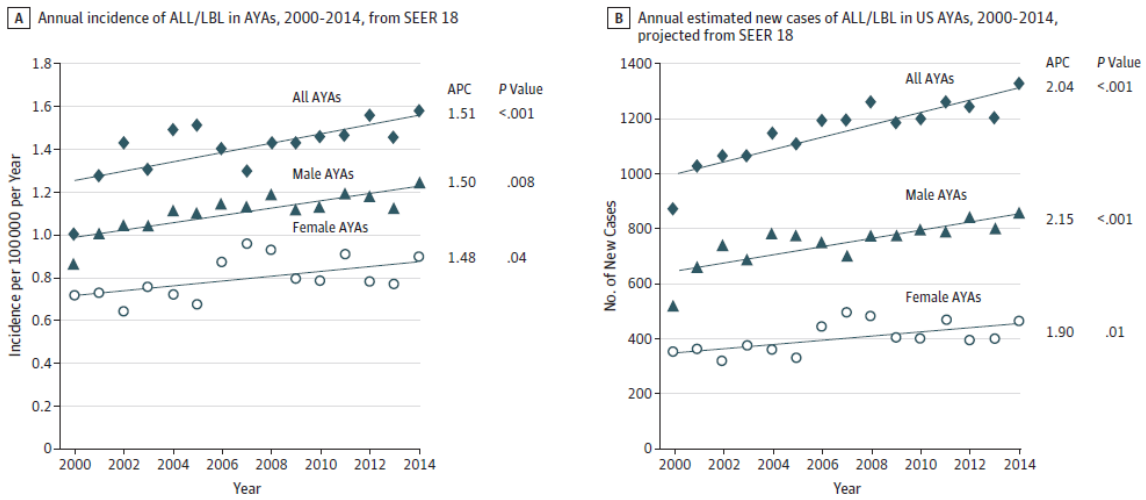


Figura 1. Incidencia anual y de nuevos casos en Estados Unidos de Adolescentes y Adultos Jóvenes (AAJ) con Leucemia Linfoblástica (LL) de 2000-2014. Tomado de Siegel SE et al (2018)¹⁹.

Como se representa en la Figura 2, existe un pendiente negativa pronunciada en cuanto a supervivencia de los pacientes con LL alrededor de los 17 años y, aunque no se detiene, alcanza a emparejarse con la tendencia predictiva de supervivencia, a los 49 años; esta diferencia en supervivencia es de 65 puntos porcentuales con 75% de pacientes de 17 años vivos a 5 años contra tan solo 15% de estos a los 70 sin que haya un patrón de descenso esperado relacionado a la edad; a esto se le llama “la pendiente de supervivencia”¹⁹. Las hipótesis postuladas que podrían explicar esta pendiente que se presenta en este sector población de pacientes con LL son: mayor prevalencia de variedades de LL de riesgo alto (principalmente ph-like); transición de pacientes desde el área de manejo pediátrico hacia el adulto; y finalmente el cambio del uso de esquemas de primera línea que va en relación con la hipótesis previa¹⁹. De acuerdo a este último punto, la mejoría teórica postulada por modelos estadísticos en supervivencia podría ser hasta de 21% en pacientes de 20 años de edad; es a raíz de esto que desde hace 2 décadas comenzó un proceso extenso en el abordaje y evaluación comparativa de los clásicos esquemas de quimioterapia en adultos contra esquemas de base pediátrico en este sector poblacional^{19,23,24,26,28,31,44,45}.

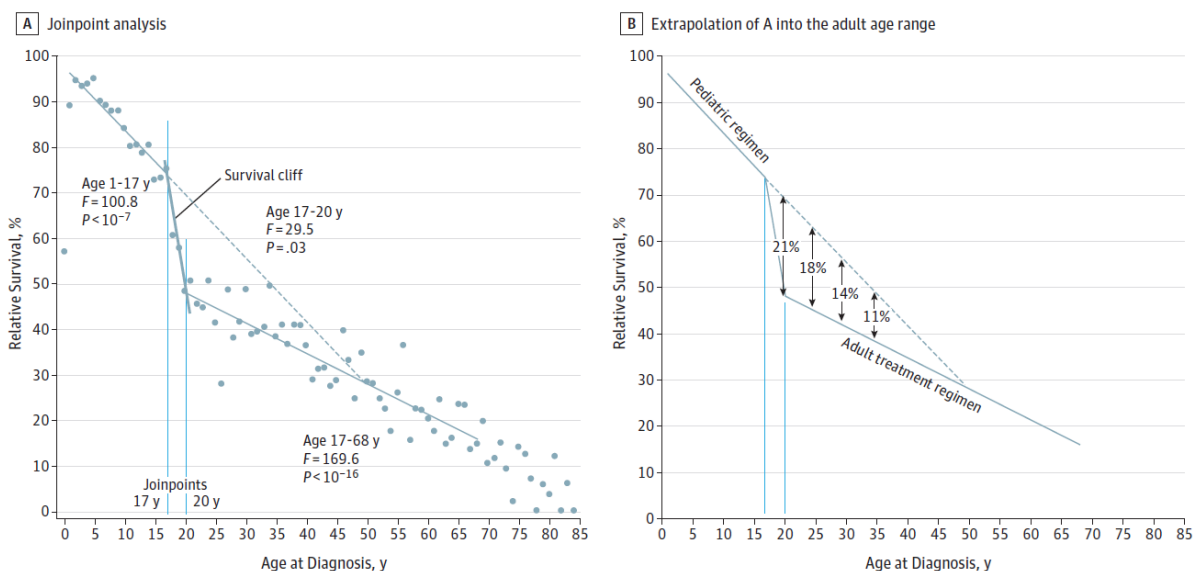


Figura 2. Supervivencia a 5 años en pacientes con Leucemia Linfoblástica (LL) por edad al diagnóstico, 2000-2007. Tomado de Siegel SE et al (2018)¹⁹.

Hasta el día de hoy se tienen reportados análisis de estos esquemas como diseño de un solo brazo o en comparación contra esquemas de adultos, principalmente Hyper-CVAD, en 13 países dentro de 4 continentes al menos. En la Tabla 2 se detallan los estudios y desenlaces principales evaluados dentro de los estudios comparativos entre esquemas de adultos y protocolos tipo o de base pediátrico; en estos, la mayoría muestra una diferencia en supervivencia a favor de los esquemas de base pediátrico, dentro de las excepciones se encuentra el estudio de Rytting et al (2016)³¹ donde el Hyper-CVAD no resultó inferior al esquema de base pediátrico BFM; así mismo es de destacar que la mayor parte de estos estudios son de cohorte retrospectivo y solo 5 de ellos toman un rango de edad similar a lo que actualmente se conoce como grupo AAJ; a pesar de esto, no hay uniformidad en el criterio de selección por rango de edad.

Estudio	Esquema estudiado	Edad, (rango, años)	n	Seg. (años)	SG (%)
---------	-------------------	---------------------	---	-------------	--------

Boissel et al (2003) ²⁷	Pediatric French Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group-93	15-20	225	6	78
	Adult Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'Adulte-94		712		45
Testi et al (2004)	Pediatric Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology ALL-95 2000	14-18	150	2	80
	Adult Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto ALL-0496, 2000		95		71
De Bont et al (2005) ⁴⁶	Pediatric Dutch Childhood Oncology Group	15-20	47	5	79
	Adult Dutch Foundation for Adult Haemato-Oncology		73		38
Schroeder et al (2005)	Pediatric Nordic Society of Pediatric Haematology Oncology	10-15	61	5	67
	Adult Cancer and Leukemia Group B	15-19	38		47
Hallbook et al (2006) ³⁶	Pediatric Nordic Society of Pediatric Haematology Oncology-92	15-18	36	10	NR
	Adult Swedish Adult Leukemia Group	15-20	23		NR
Ramanujachari et al (2007) ²	Pediatric ALL-97	15-17	61	5	71
	Adult United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia XII		67		56
*Haiat et al (2007)	Pediatric French Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group-07	16-57	28	5	85

	Adult European Organisation for Research and Treatment of Cancer ALL-4		20		52
Stock et al (2008) ²⁹	Pediatric Children's Cancer Group	16-20	197	7	67
	Adult Cancer and Leukemia Group B		124		46
Alves et al (2008)	Pediatric Berlin-Frankfurt-Münster 90, 95	10-20	34	10	69
	Adult Berlin-Frankfurt-Münster 84		11		31
López-Hernández et al (2008) ⁴²	Pediatric LALIN	15-25	20	2-3	80
	Adult Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'Adulte		20		65
Usvasalo et al (2008) ⁴⁷	Pediatric Nordic Society of Pediatric Haematology Oncology	10-18	128	5	76
	Adult (pediatric regimen)	15-26	97		68
*Ruiz-Delgado et al (2011) ⁴¹	Pediatric (simplified) Puebla	18-86	80	12	27
	Adult Mexico City hyper-CVAD		36	5	10
Hayakawa et al (2014) ³³	Pediatric Japan Adult Leukemia Study Group ALL-202-U	16-24	130	5	73
	Adult Japan Adult Leukemia Study Group ALL-97		81		45
*Alacacioglu et al (2014) ⁴⁸	Pediatric Berlin-Frankfurt-Münster	^a 25	20	5	59
	Adult hyper-CVAD	^a 31	30		34
*Rytting et al (2016) ³¹	Pediatric augmented Berlin-Frankfurt-Münster	13-39	106	5	60
	Adult hyper-CVAD±R	15-40	102		60
	Pediatric Berlin-Frankfurt-Münster	16-51	38	3	76

*El-Cheikh et al (2017) ⁴⁹	Adult hyper-CVAD±R	21-73	24		54
---	--------------------	-------	----	--	----

Tabla 2. Estudios comparativos entre esquemas pediátricos y adultos. *Rango de edad similar a la definición actual de Adolescentes y Adultos Jóvenes (AAJ).^a
Mediana de edad. Modificado de Siegel et al (2018)¹⁹

En la última década se ha incrementado el número de estudios con selección más homogénea respecto la edad de la muestra, rondando entre los 18 y 40 años de edad como se muestra en la Tabla 3. Los desenlaces mostrados muestran supervivencias atractivas donde la mayor parte de los estudios no alcanzan la mediana en el seguimiento^{19,23}. El caso más reciente es el conformado por Stock W et al (2019) donde muestra que un esquema de tratamiento de cohorte pediátrico es capaz de producir respuestas duraderas con estimación de supervivencia global a 5 años de hasta 73% lo cual se mantiene a menos de 20 puntos porcentuales con respecto a los niños²⁸.

Estudio	Esquema estudiado	Edad, (rango, años)	n	Seg. (años)	SG (%)
Ramanujachar et al (2006) ⁵⁰	Medical Research Council/United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia Xa	15-19	200	5	60
*Ribera et al (2008) ³⁵	PETHEMA	14-18 19-30	35 46	6 6	77 63
Nachman et al (2009) ⁵¹	Children's Cancer Group-1961	16-21	262	5	78
*Huguet et al (2009)	Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) 2003	15-60	225	4	58

*Haiat et al (2011) ³⁴	Adult ALL group	18-39	40	3	86
*Stock et al (2014)	C10403	16-30	318	2	79
*De Angelo et al (2015) ³²	Dana-Farber Cancer Institute 01-175	18-60	92	4	67
*De Angelo et al (2015)	Dana-Farber Cancer Institute 06-254	15-50	110	3	75
*Huguet et al (2016) ²⁵	Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) 2005	18-34	372	4	NE
*Stock W e al (2019) ²⁸	C10403	16-39	295	3	73

Tabla 3. Estudios en población AAJ con protocolos de base pediátrico. *Rango de edad similar a la definición actual de Adolescentes y Adultos Jóvenes (AAJ).

Modificado de Siegel et al (2018)¹⁹

AAJ en México

En México, el estudio del grupo de trabajo en leucemias agudas de México (GTLA) es estadísticamente el reporte más completo y representativo en el cual, se reporto que del total de su cohorte, el 67.3% de los pacientes entran en la categoría de Adolescentes y Adultos Jóvenes (AAJ), de los cuales 48.4% fueron de alto riesgo y solo 7.4% de ellos recibió tratamiento con protocolo de base pediátrico; el desenlace fue una mediana de supervivencia de 14.1 meses en esa población¹⁸, se detallan el resto de estudios mexicanos en la Tabla 4.

Estudio	Esquema estudiado	n	Seg. (años)	RC (%)	SG*
López-	LALIN	20	2-3	95	80
Hernández et al (2008)	Adult Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'Adulte	20			65

Ruiz-Delgado et al (2010)	St. Jude Total XI modificado	80	6*	67	28
GTLA	Hyper-CVAD 49%	376	34*	80.1	14.1
	Institucional 9.3%				
	Pediátrico 7.4%				

Tabla 4. Desenlaces en estudios mexicanos con población AAJ. RC Respuesta Completa. SG Supervivencia Global. GTLA Grupo de Trabajo en Leucemias Agudas. Seg. Seguimiento. *mediana en meses

III. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con LL en las series internacionales de Europa o Estados Unidos han logrado alcanzar tasas de supervivencias muy altas que han evolucionado en las últimas décadas⁵², esto se refleja de forma más fidedigna con los resultados obtenidos en población pediátrica con especial énfasis en el incremento en la supervivencia a partir de la introducción de l-asparaginasa a los esquemas tradicionales (Figura 3). De acuerdo a múltiples reportes internacionales de países desarrollados, la supervivencia ronda el 60% a 4-5 años independientemente de la opción terapéutica que se utilice-

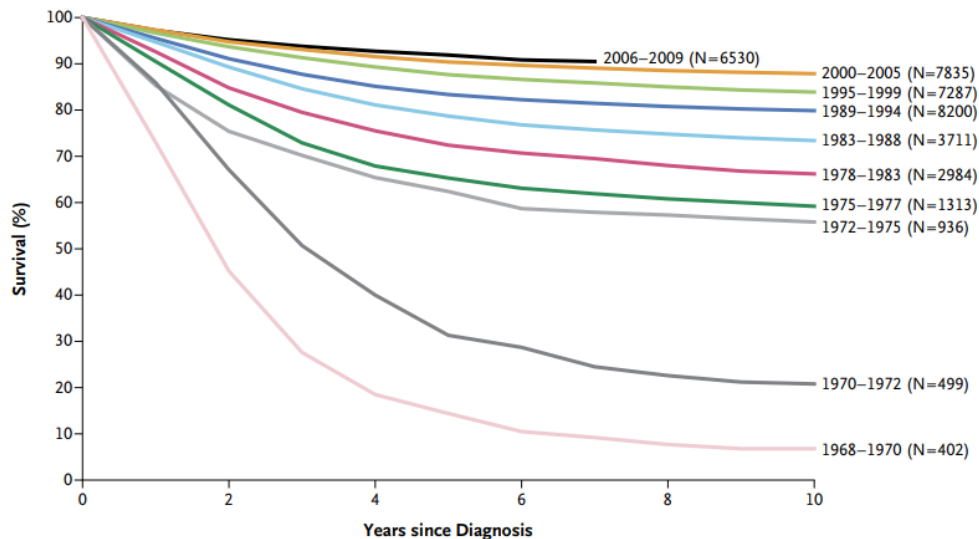


Figura 3. Supervivencia de los niños del “Children’s Cancer Group” y “Children’s Oncology Group” con LL desde 1968 a 2009. Tomado de Hunger SP et al. (2015)⁵²

La LL es una enfermedad neoplásica altamente letal en países en vías de desarrollo con medianas de supervivencia que rondan los 12 meses, a diferencia de países de primer mundo donde la supervivencia ronda el 60% a 5 años, el gran avance en el aumento de esta supervivencia radica en la incorporación de esquemas de base pediátrico en población AAJ por lo que el uso de estos podría impactar igualmente en nuestra supervivencia, por esto mismo es indispensable evaluar

comparativamente con protocolos tradicionales evaluando tanto desenlaces como eventos adversos asociados a quimioterapia. Ciertas variedades de alto riesgo, incluyendo “Ph-like” son más prevalentes en población hispana por lo que el uso de esquemas más intensivos y con periodos de exposición más prolongados (como los esquemas de base pediátrico) pudieran mejorar los desenlaces hasta ahora observados.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuánto aumenta la supervivencia en meses, de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes con Leucemia Linfoblástica sin tratamientos previos, si se tratan comparativamente con dos esquemas de inducción diferentes en el Instituto Nacional de Cancerología?

V. HIPÓTESIS

Los esquemas de quimioterapia con protocolo de base pediátrico aumentan la supervivencia de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica sin tratamiento previo, al menos en 20% en el Instituto Nacional de Cancerología.

Componentes de la hipótesis en investigación:

- Unidad de análisis: Pacientes adolescentes y adultos jóvenes con leucemia Linfoblástica sin tratamiento previo del Instituto Nacional de Cancerología
- Variables: Esquemas de quimioterapia (variable independiente), supervivencia (variable dependiente)
- Elementos lógicos: El incremento

Racionalización de la hipótesis

Se trata de una hipótesis afirmativa que pretende establecer diferencias entre las variables independientes propuestas (esquemas de quimioterapia) sobre la variable dependiente (supervivencia) que además se compone de direccionalidad y magnitud sustentado a partir de una fuente bibliográfica previa.

VI. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Comparar la supervivencia global (SG) de los pacientes AAJ con LL sin tratamiento previo que se atienden en el Instituto Nacional de Cancerología usando quimioterapia con protocolo de base pediátrico, contra los que se tratan con Hyper-CVAD.

Objetivos específicos:

- Determinar la proporción de pacientes que se tratan con protocolos de base pediátrico y de aquellos que se tratan con Hyper-CVAD.
- Medir y destacar las variables independientes que son significativamente diferentes en cada grupo de tratamiento.
- Medir la mediana de SG y el porcentaje de pacientes que permanecen vivos tras 2 años de seguimiento en la cohorte total.
- Medir la mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y el porcentaje de pacientes que permanecen vivos y sin enfermedad tras 2 años de seguimiento en la cohorte total.
- Establecer la diferencia en la SLE entre cada grupo de tratamiento.
- Medir la tasa de eventos adversos en aquellos pacientes que se tratan con esquemas de quimioterapia de base pediátrico

VII. METODOLOGIA

Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo (observacional) que incluye pacientes AAJ con LL desde enero 2014 hasta diciembre de 2018, los cuales no han recibido tratamiento previamente y son candidatos a quimioterapia de inducción con fines curativos, los cuales conforman dos grupos: pacientes tratados con Hyper-CVAD y pacientes tratados con esquemas de quimioterapia de base pediátrico. El seguimiento culminó en marzo de 2019.

Particularidades del diseño observacional de cohorte retrospectivo:

- Medición del evento de interés:
 - o Evento fijo: Mortalidad de los participantes

Implicaciones éticas:

- El presente estudio cumple con las condiciones sustentadas en el código de Nuremberg
- El presente estudio cumple con las condiciones sustentadas en la Declaración de Helsinki
- Se trata de un estudio observacional de cohorte retrospectivo que implica la revisión de expedientes con fines de investigación con orientación descriptiva para el conocimiento de los procesos biológicos y sus desenlaces, de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud es imperativo ante cualquier estudio garantizar la dignidad y bienestar de la persona que participará en el protocolo lo cual garantiza el apego a los artículos 13 y 14 particularmente con conocimiento de riesgos mínimos inherentes, pues no se requieren procedimientos o intervenciones por la naturaleza retrospectiva del estudio. De acuerdo al artículo 16 se garantiza la privacidad de la información generada y vinculada directamente al paciente involucrado. De acuerdo al artículo 17, la investigación tiene una categoría de riesgo mínimo pues no involucra

procedimiento alguno que pueda poner en riesgo la vida del involucrado por lo que no se requiere de un consentimiento informado.

Población de estudio - Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica *de novo* de acuerdo a criterios NCCN⁵³
- Pacientes de 16 a 39 años de edad

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con quimioterapia, terapias blanco o inmunoterapia previo a la toma de muestra con las siguientes excepciones:
 - o Leucoaféresis de emergencia
 - o Manejo de hiperleucocitosis con esteroides
 - o Uso de radioterapia por afección a sistema nervioso central
- Pacientes con diagnóstico previo de falla cardíaca o con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor a 40%
- Pacientes con diagnóstico previo de Enfermedad Renal Crónica (ERC) KDIGO IV o V
- Pacientes con elevación de transaminasas >2 veces el límite superior normal o bilirrubinas >2 veces el límite superior normal
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con segundas neoplasias o patologías que afecten la médula ósea incluyendo mieloptosis, síndrome de falla medular, síndrome mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas u otro tipo de leucemia

Criterios de eliminación

- Pacientes con pérdida de seguimiento
- Pacientes que abandonen el tratamiento por causas no relacionadas con la enfermedad o la toxicidad del mismo

Muestra

- Población: Pacientes AAJ con LL del Instituto Nacional de Cancerología

- Marco muestral: Registro de pacientes AAJ con LL pertenecientes a la clínica de Leucemias Linfoblásticas del Instituto Nacional de Cancerología
- Unidad última de muestreo: Sistema electrónico de expedientes del Instituto Nacional de Cancerología
- Tamaño de la muestra: Al ser un estudio de cohorte retrospectivo, se incluyó la totalidad de pacientes que cumplen con los criterios de selección en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2018 y por lo tanto no son sujetos a aleatorización

Instrumentos de medición:

Se tomarán datos obtenidos mediante el expediente electrónico del paciente y se recopilarán en una hoja de vaciado directamente en base de datos creada en el software SPSS (Anexo 1).

Definición de Variables

- Síndrome de lisis tumoral: Definido por criterios Cairo and Bishop⁵⁴ (2 o más anomalías metabólicas en 24 horas tres días antes de empezar tratamiento o hasta 7 días después de iniciado) (Anexo 2); No (0), Si (1)
- Actividad extramedular: Evidencia de enfermedad clínica o por imagen de actividad tumoral en cualquier sitio fuera de la médula ósea y sangre periférica.
- Infiltración a Sistema Nervioso Central (SNC): Población de linfoblastos en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) aislada por citometría de flujo o por citología convencional, ó datos de focalización sensitiva o motora atribuible a infiltración por sospecha clínica.
- Ciogenética: Se valorará mediante cariotipo por análisis de 20 metafases con técnica en banda CTG o por FISH únicamente en el caso de alteraciones asociadas a 11q23 reportándose como: (de acuerdo a NCCN y ESMO)^{30,53}
 - o Riesgo estándar:
 - Hiperdiploidia (51-65 cromosomas)
 - Trisomía del cromosoma 4, 10 y/o 17

- t(12;21)(p13;q22)
 - Riesgo desfavorable:
 - Hipodiploidia (<44 cromosomas)
 - t(v;11q23)
 - t(4;11)
 - otros rearrreglos de KMT2A t(--;11q23)
 - Cariotipo complejo
 - Amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21)
 - Normal:
 - 46XX o 46XY
 - Otros:
 - Cualquier otra alteración reportada que no cumpla con las anteriores
- Inmunofenotipo: Se valorará por citometría de flujo de 8 colores mediante protocolo de EuroFLOW⁵⁵ con citómetro de flujo de 8 colores marca BD FACS Canto II® con software Cytognos Infinicyt™ y se clasificarán variantes de Leucemia Linfoblástica de Células B de acuerdo a criterios European Group for the Immunological Classification of Leukemia (EGIL)⁵⁶ (Anexo 3) y facilitado por algoritmo desarrollado por los investigadores de este protocolo (Anexo 4).
- Leucocitos: Se agruparán de acuerdo a criterios de pronóstico adverso para Leucemias Linfoblásticas de Células B en adultos⁵⁷.
 - ≥30,000
 - <30,000
- Cariotipo: Se usó técnica de análisis mediante la obtención de al menos 20 metafases por técnica de bandeado de acuerdo a protocolos institucionales de la Unidad de Diagnóstico y Soporte Hematológico del INCa
- FISH: Por análisis de al menos 200 núcleos en interfase mediante el uso de sondas prefabricadas.
- Reacción en cadena de polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR): Se realiza de manera habitual a pacientes con leucemia aguda de acuerdo a

protocolos institucionales de la Unidad de Diagnóstico y Soporte Hematológico del INCan bajo el perfil comercial HemaVision el cual es capaz de identificar las siguientes translocaciones:

- del1(p32) (STIL-TAL1)
- t(1;11) (p32;q23) (KMT2A-EPS15)
- t(1;11) (q21;q23) (KMT2A-MLLT11)
- t(1;19) (q23;p13) (TCF3-PBX1)
- t(3;5) (q25;q34) (NPM1-MLF1)
- t(3;21) (q26;q22) (RUNX1-MDS1/EVI1)
- t(4;11) (q21;q23) (KMT2A-AFF1)
- t(5;12) (q33;p13) (ETV6-PDGFRB)
- t(5;17) (q35;q21) (NPM1-RARA)
- t(6;9) (p23;q34) (DEK-NUP214)
- t(6;11) (q27;q23) (KMT2A-AFON)
- t(8;21) (q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1)
- t(9;9) (q34;q34) (SET-NUP214)
- t(9;11) (p22;q23) (KMT2A-MLLT3)
- t(9;12) (q34;p13) (ETV6-ABL1)
- t(9;22) (q34;q11) (BCR-ABL1)
- t(10;11) (p12;q23) (KMT2A-MLLT10)
- t(11;17) (q23;q21) (KMT2A-MLLT6)
- t(11;17) (q23;q21) (ZBTB16-RARA)
- t(11;19) (q23;p13.1) (KMT2A-ELL)
- t(11;19) (q23;p13.3) (KMT2A-MLLT1)
- t(12;21) (p13;q22) (ETV6-RUNX1)
- t(12;22) p13;q11) (ETV6-MN1)
- t(15;17) (q24;q21) (PML-RARA)
- inv(16) (p13;q22) (CBFB-MYH11)
- t(16;21) (p11;q22) (FUS-ERG)
- t(17;19) (q22;p13) (TCF3-HLF)
- t(X;11) (q13;q23) (KMT2A-FOXO4)

- EVENTOS ADVERSOS: Se utilizarán las definiciones de eventos adversos asociados a quimioterapia de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v5.0)
- CRITERIOS DE RESPUESTA, PROGRESION O RECAIDA: Se usarán criterios de respuesta de acuerdo a NCCN 2019 como se ilustra en Anexo 5.
 - o Se definió como Respuesta Completa (RC) a la presencia de <5% de blastos por análisis morfológico en médula ósea (MO) posterior a tratamiento de inducción y/o consolidación con conteo de neutrófilos $\geq 1,000 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100,000 \times 10^9/L$ y sin requerimientos transfusionales por al menos 72 horas previo a la evaluación sin evidencia de actividad neoplásica extramedular (incluyendo SNC);
 - o Respuesta completa con recuperación plaquetaria incompleta (RCp) se usó para los pacientes que cumplían con los mismos criterios que RC pero con conteo plaquetario menor a $100,000 \times 10^9/L$;
 - o Respuesta completa con conteo celular incompleto (RCi) se usó para definir a los pacientes que cumplían con criterios de RC excepto conteo de neutrófilos $\geq 1,000 \times 10^9/L$.
 - o Recaida: Reparición de blastos circulantes luego de haber obtenido RC, RCp o RCi y/o >5% de blastos en la médula ósea y/o aparición de lesiones extramedulares con reporte histopatológico confirmatorio de infiltración por Leucemia Linfoblástica.
- Enfermedad Mínima Residual (EMR): Se analizó la EMR posterior a la inducción y las consolidaciones que se hayan recibido con citómetro de flujo de 8 colores marca BD FACS Canto II® con software Cytognos Infinicyt™ usando conteos celulares de entre 4 y 5 millones así como viabilidad >80% para un resultado confiable de acuerdo a protocolo del INCan los cuales son basados en Euroflow^{55,58}.

Variable	Clasificación	Tipo	Escala de medición
----------	---------------	------	--------------------

Genero	Antecedentes	Cualitativa dicotómica	Masculino, femenino
Edad	Antecedentes	Cualitativa continua	Años
CD20	Antecedentes	Cualitativa dicotómica	Si, No
Tipo de leucemia	Antecedentes	Cualitativa dicotómica	Células B, Células T
IMC	Antecedentes	Cuantitativa ordinal	<20, 21-30, 31-40, >40
ECOG	Antecedentes	Cuantitativa ordinal	0, 1, 2, 3, 4
Hemoglobina	Antecedentes	Cualitativa continua	g/dL
Leucocitos	Antecedentes	Cualitativa continua y Cualitativa dicotómica	≥30,000, <30,000 cel/mm ³
Neutrófilos	Antecedentes	Cualitativa continua	cel/mm ³
Plaquetas	Antecedentes	Cualitativa continua	cel/mm ³
% blastos en MO	Antecedentes	Cualitativa dicotómica	<50%, >50%
Creatinina	Antecedentes	Cualitativa continua	mg/dl
DHL	Antecedentes	Cualitativa continua	
Lisis tumoral	Intermedia	Cualitativa dicotómica	Si, No
FEVI	Antecedentes	Cualitativa continua	%
BT	Antecedentes	Cualitativa continua	mg/dl
Hiperbilirrubinemia en inducción	Intermedia	Cualitativa dicotómica	0-2, 3-4
ALT	Antecedentes	Cualitativa continua	mg/dl
AST	Antecedentes	Cualitativa continua	mg/dl
Albúmina	Antecedentes	Cualitativa continua	g/dl

Elevación de ALT en inducción	Intermedia	Cualitativa dicotómica	0-2, 3-4
Glucosa	Antecedentes	Cualitativa continua	mg/dl
Tiempo de Protrombina	Antecedentes	Cualitativa continua	Segundos
Tiempo de Tromboplastina Parcial activado	Antecedentes	Cualitativa continua	Segundos
Fibrinógeno	Antecedentes	Cualitativa continua	mg/dl
Hipofibrinogenemia en inducción	Intermedia	Cualitativa dicotómica	0-2, 3-4
Trombosis	Intermedia	Cualitativa dicotómica	Si, No
Sitio de trombosis	Intermedia	Cuantitativa nominal	Miembro pélvico, miembro torácico, SNC, arterial
Citogenética	Antecedentes	Cualitativa dicotómica	Riesgo estándar, riesgo alto
Infiltración a SNC	Antecedentes	Cuantitativa nominal	No, RMI, CF
Tipo de tratamiento	Independiente	Cualitativa dicotómica	Pediátrico, Hyper-CVAD
Esquema de tratamiento	Independiente	Cuantitativa nominal	Pethema, BFM, Hyper-CVAD
Rituximab en 1ª línea	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si, No
Inhibidor de tirosina cinasa	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si, No

Inducción completa	Intermedia	Cualitativa dicotómica	Si, No
Remisión completa con primer esquema	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si, No
EMR- post inducción	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si, No
EMR- en 1a cons	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si, No
Muerte en inducción	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si, No
Reinducción	Intermedia	Cualitativa dicotómica	Si, No
Refractario a primer esquema	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si, No
Esquema completo	Intermedia	Cualitativa dicotómica	Si, No
Muerte en RC	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si, No
Recaída/refractario	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si, No
Tipo de recaída	Intermedia	Cuantitativa nominal	MO, SNC+MO, Molecular
SLE	Dependiente	Cualitativa continua	Meses
SG	Dependiente	Cualitativa continua	Meses
TCH alogénico	Intermedia	Cualitativa dicotómica	Si, No
Muerte	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si, No

Tabla 5. Lista de variables analizadas y sus características.

Análisis estadístico

Se agruparán el total de variables por frecuencias y medianas para variables cualitativas y cuantitativas respectivamente mediante tabla de características basales analizando el total de la base en tres grupos: Total de la muestra, Hyper-CVAD y pediátrico. Se realizará análisis comparativo para mostrar relación entre grupos de tratamiento de quimioterapia convirtiendo variables continuas en cuantitativas para análisis por χ^2 para lo cual se definirá un intervalo de confianza del 95%, es decir, con un error alfa de 0.05 que equivale a 1.960 para la prueba bilateral; un poder de 80% que equivale a una Z de 0.842. Una $P < 0.05$ (bilateral) será considerada estadísticamente significativa.

El análisis de mortalidad se realizará inicialmente por curvas de supervivencia para mostrar la mediana del total de la muestra así como la supervivencia estimada para la mediana de seguimiento; mediante curvas de Kaplan-Meier para los grupos comparativos de tratamiento se establecerá medianas de supervivencia con comparación mediante logaritmo de rangos para lo cual se definirá un intervalo de confianza del 95%, es decir, con un error alfa de 0.05 que equivale a 1.960 para la prueba bilateral; un poder de 80% que equivale a una Z de 0.842. Una $P < 0.05$ (bilateral) será considerada estadísticamente significativa.

Finalmente en un subanálisis se analizará mediante tablas de contingencia la relación entre los eventos adversos por variables dicotómicas, como se muestra en la tabla de variables, únicamente para el grupo de tratamiento con protocolos de base pediátrico.

Hipótesis estadística

- Hipótesis nula: La supervivencia de los pacientes AAJ con LL sin tratamiento previo NO es diferente cuando se utiliza el esquema Hyper-CVAD o protocolos de base pediátrico
- Hipótesis alternativa: La supervivencia de los pacientes AAJ con LL sin tratamiento previo SI es diferente cuando se utiliza el esquema Hyper-CVAD o protocolos de base pediátrico

VIII. RESULTADOS

Características basales.

Desde enero de 2014 hasta diciembre de 2018 se seleccionaron 86 pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad del estudio de los cuales se encuentra la Tabla 6 con las características basales; dentro de estos, 47 (54.7%) fueron varones, 77 (89.5%) de fenotipo B, 29 (35.4%) presentaron expresión de CD20, 12 (14%) tenían IMC mayor de 30kg/m², 27 (50.9%) con citogenética de riesgo desfavorable y 11 (12.8%) presentaron infiltración a SNC *de novo*. De estos pacientes la mediana de seguimiento fue apenas de un año.

Características basales	n = 86
Edad -- Mediana (Rango)	24.5 (15-39)
Hombres-- n (%)	47 (54.7)
Inmunofenotipo -- n (%)	77 (89.5)
- Células B	9 (10.5)
- Células T	
CD20 -- n (%) (n=82)	29 (35.4)
IMC, kg/m ² -- Mediana (Rango)	25.38 (17.65-42.25)
- <20	14 (16.3)
- 21-30	60 (69.8)
- 31-40	11 (12.8)
- >40	1 (1.2)
ECOG -- N (%)	
- 0	6 (7)
- 1	47 (54.7)

- 2	28 (32.6)
- 3	5 (5.8)
Leucocitos x10 ⁹ /L -- Mediana (Rango)	12.87 (1.06-595.32)
- <30	60 (69.8)
- >30	26 (30.2)
Neutrófilos totales x10 ⁹ /L -- Mediana (Rango)	1.02 (0-87.71)
Hemoglobina g/dL -- Mediana (Rango)	8.4 (3.1-15.3)
Plaquetas x10 ⁹ /L -- Mediana (Rango)	48.5 (5-419)
DHL UI/L -- Mediana (Rango)	644.5 (107-23503)
Citogenética (n=53)	
- Favorable	26 (49.1)
- Desfavorable	27 (50.9)
Seguimiento (meses) -- Mediana (Rango)	12.37 (.56-51.84)
Infiltración a SNC -- n (%)	11 (12.8)

Tabla 6. Características basales de la cohorte.

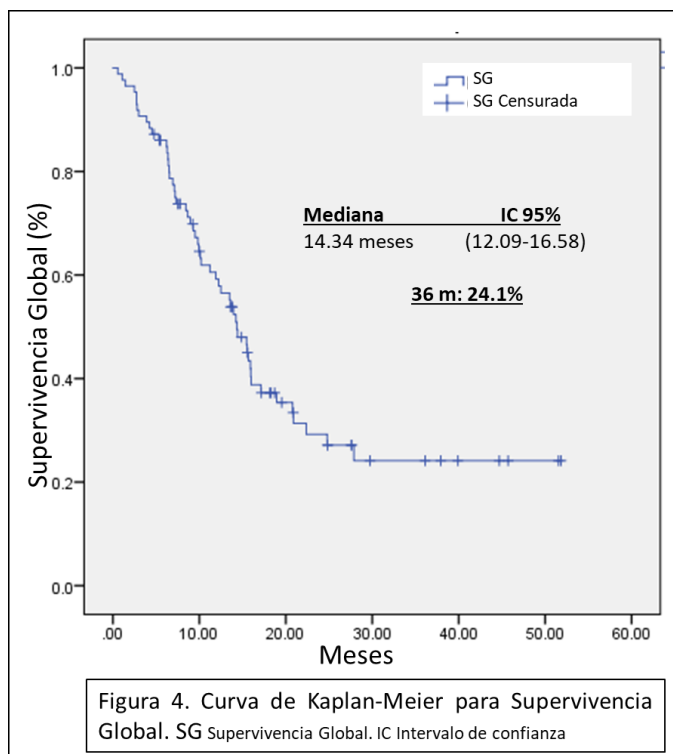
Desenlaces.

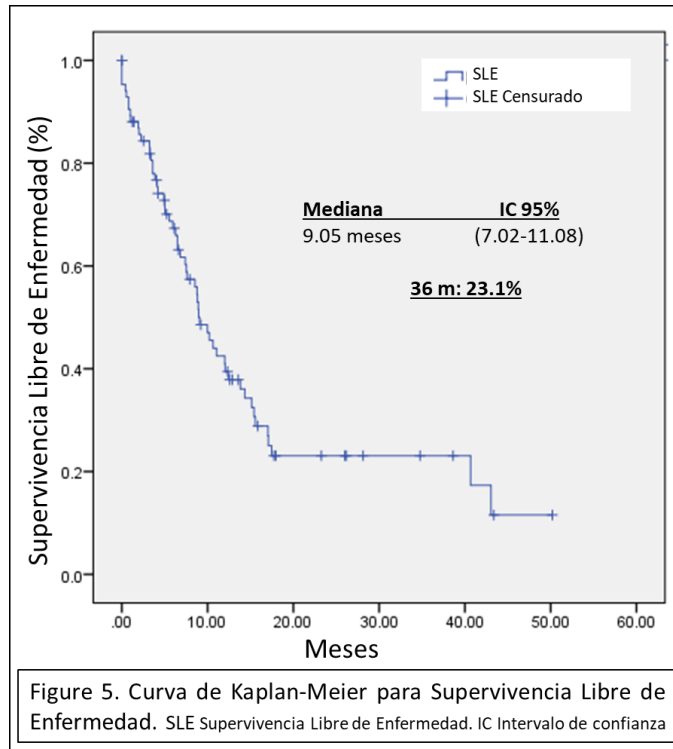
Se obtuvieron un 88.1% de Respuestas Completas (RC) de los cuales el 67.2% tuvo Enfermedad Mínima Residual (EMR) no detectable; sin embargo más de la mitad de toda la cohorte que entró en RC, recayó o fue refractaria primariamente a tratamiento (65.9%); el 19.8% alcanzó Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) y al momento del análisis el 62.8% ya habían fallecido (Tabla 8). La mediana de Supervivencia Global (SG) fue de 14.34 meses con una estimación a 36 meses de 24.1% (Figura 4); así mismo, la Supervivencia Libre de

Enfermedad (SLE) fue de 9.05 meses con estimación a 36 meses de 23.1% (Figura 5).

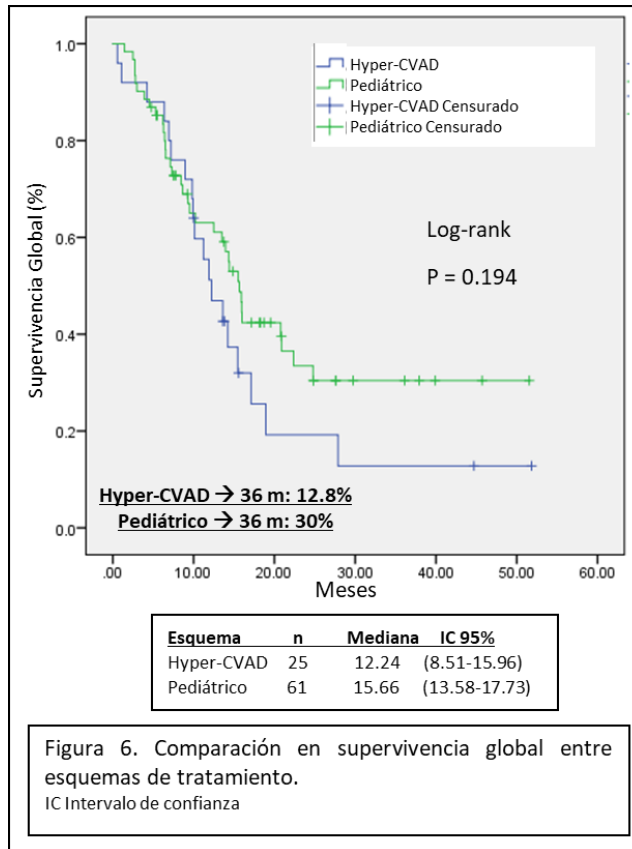
Desenlaces	
Respuesta completa -- n (%) (n=84)	74 (88.1)
EMR neg -- n (%) (n=58)	39 (67.2)
Refractario/Recaída -- n (%)	56 (65.9)
TCPH -- n (%)	17 (19.8)
Muerte -- n (%)	54 (62.8)

Tabla 8. Desenlaces de la cohorte. EMR Enfermedad Mínima Residual. TCPH Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

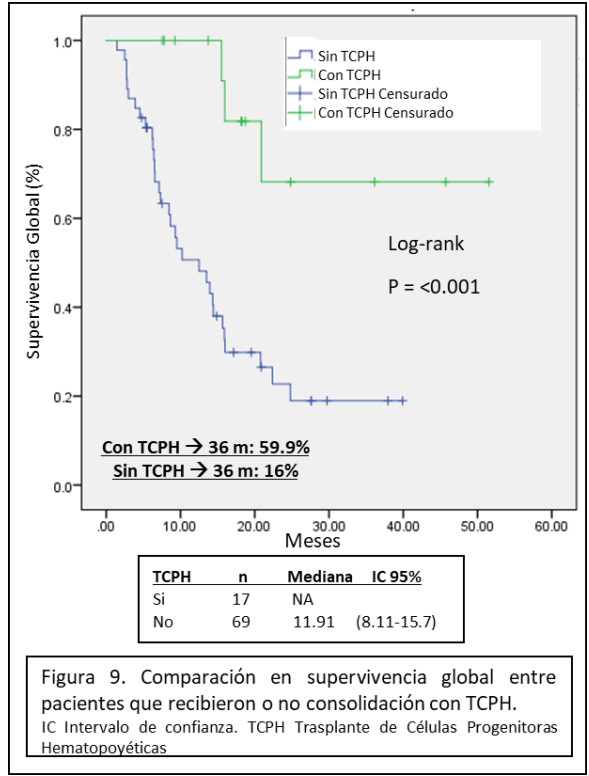
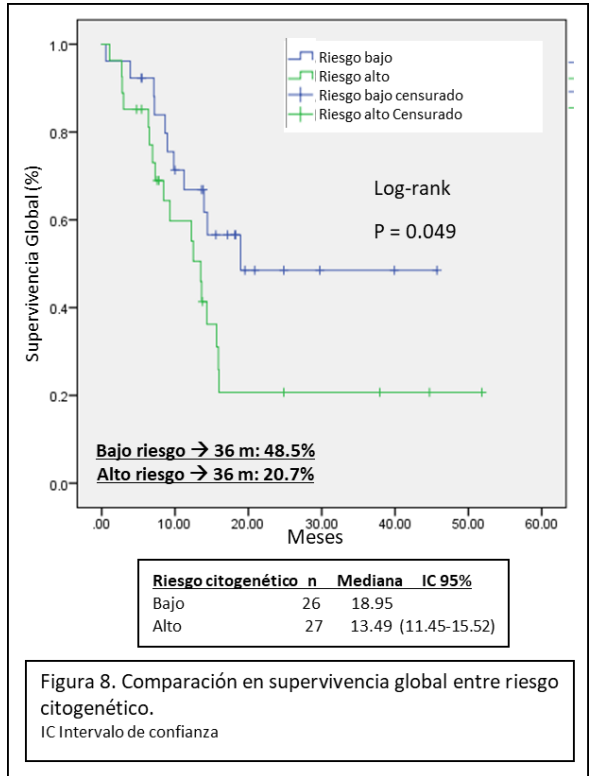


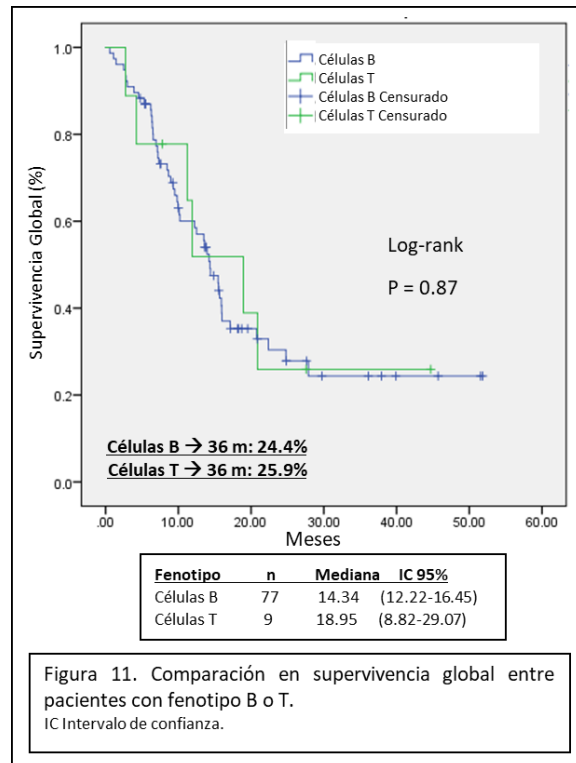
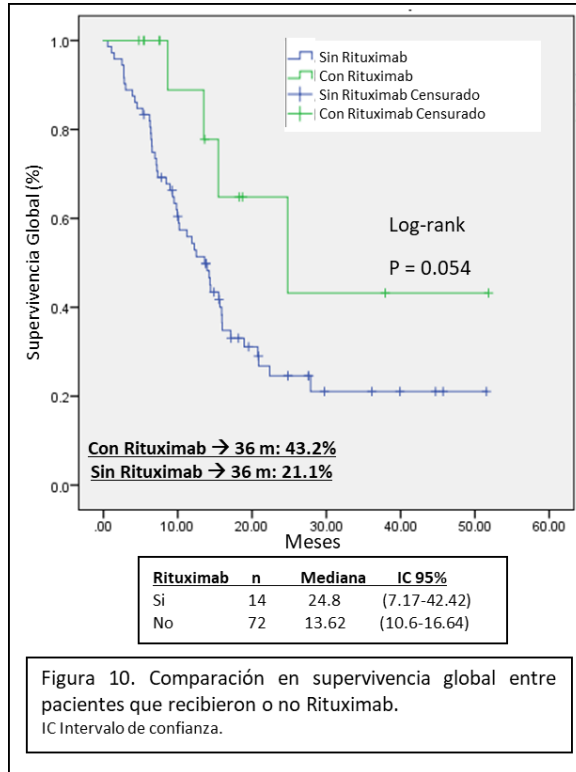


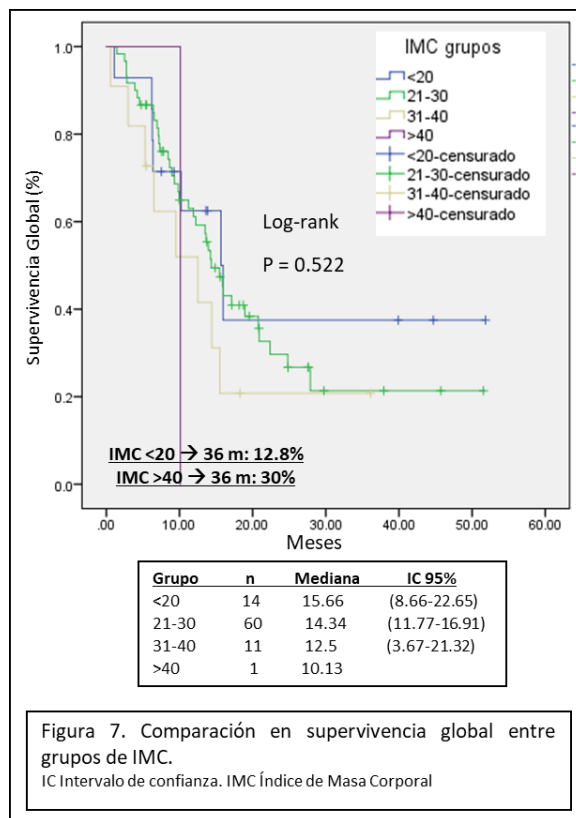
En el análisis comparativo por curvas de Kaplan-Meier mediante logaritmo de rangos, se obtuvo una tendencia a favor de la supervivencia en pacientes AAJ con el uso de esquemas de base pediátrico ($p=0.19$) con estimaciones a 36 meses que superan en más de 100% las propias del esquema comparativo con Hyper-CVAD (30% vs 12.8%) (Figura 6). Igualmente se observa tendencia negativa respecto a la mortalidad en los pacientes a medida que el IMC aumenta progresivamente (Figura 7). No encontramos diferencia en la supervivencia de los pacientes entre fenotipo B o T (Figura 11).



Los resultados que fueron estadísticamente significativos en SG comparados por curvas de Kaplan-Meier en población AAJ independientemente del esquema de tratamiento empleado, fueron en citogenética, consolidación con TCPH y uso de Rituximab con medianas de 18 contra 13 meses; NA contra 11 meses; y 24 contra 13 meses respectivamente (Figuras 8, 9 y 10).







Los eventos adversos de los pacientes que recibieron esquemas de tratamiento de protocolo pediátrico en general fueron bien tolerados, sin embargo se presentaron hasta en 25% de ellos, toxicidad GIII-IV en elevación de bilirrubinas, más del 50% de hipofibrinogenemia grave que requiriera transfusiones (Tabla 9). Respecto a efectos adversos clínicos, no hubo reacciones alérgicas graves incluyendo anafilaxia, 70% de los pacientes presentó neutropenia febril aunque 9% requirieron cuidados intensivos, 48% de esteatosis hepática presumiblemente asociada a l-asparaginasa, 13% de eventos de trombosis con 9% de hemorragias en SNC. Las tasas de incidencia (TI) más frecuentes asociadas a protocolos de base pediátrico fueron, en orden de importancia, neutropenia febril, esteatosis hepática y trombosis con 47.7, 32.7 y 10.07 eventos por cada 100 personas-año (Tabla 10).

Eventos adversos (n=53)	Ausentes n(%)	G III-IV n (%)
----------------------------	------------------	-------------------

Elevación de bilirrubinas	6 (11.1)	14 (25.9)
Hipoalbuminemia	2 (3.7)	9 (16.7)
Elevación de AST	15 (27.8)	9 (16.7)
Elevación de ALT	11 (20.4)	6 (11.1)
Hiperglucemia	7 (13)	3 (5.6)
Hipofibrinogenemia	5 (9.3)	28 (51.8)

Tabla 9. Eventos adversos de laboratorio asociados a esquemas de base pediátrico usados en la cohorte.

Evento adverso	n (%)	TI (x100 personas-año)
Reacción alérgica	0 (0)	--
Pancreatitis	1 (1.9)	1.3
Esteatosis hepática	26 (48.1)	32.7
Neutropenia febril	38 (70.4)	47.9
Choque séptico	5 (9.3)	6.7
Hemorragia de SNC	5 (9.3)	6.7
Trombosis	8 (13.1)	10.07

Tabla 10. Eventos adversos clínicos asociados a esquemas de base pediátrico usados en la cohorte.

No se encontraron en el análisis univariado por chi-cuadrada diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Hyper-CVAD y protocolos de base pediátrico (Tabla 11).

		Hyper-CVAD n (%)	Protocolos pediátricos n (%)	Chi- cuadrada P
Edad – (mediana)	24	--	--	--
Hombres – (n)	47	16 (34)	31 (66)	--
Inmunofenotipo -- n (%)		--	--	--
- Células B	57 (93.4)			
- Células T	4 (6.6)			
IMC, kg/m ² -- mediana (rango)	25.95 (17.65- 37.34)	--	--	--
- <20	8 (13.1)			
- 21-30	43 (70.5)			
- 31-40	10 (16.4)			
Infiltración a SNC -- n (%)	8 (13.1)	14 (14.7)	3 (21.4)	0.31 / 0.38
Leucocitos x10 ⁹ /L – mediana (rango)	12.73 (1.06- 595.32)	8 (16.3)	2 (25)	0.91 / 0.83
- <30	43 (70.5)			
- >30	18 (29.5)			
Hemoglobina g/dL -- mediana (rango)	8.3 (3.1- 15.3)	12 (13.3)	3 (25)	0.85 / 1

Plaquetas	x10 ⁹ /L	--	64 (5-419)	11 (12.6)	3 (27.3)	0.98 / 0.75
mediana (rango)						

Tabla 11. Comparación entre grupos de variables.

IX. DISCUSIÓN

La población de pacientes AAJ con LL comprenden un sector de difícil manejo por las distintas circunstancias que se encuentran alrededor dentro de las cuales están la citogenética, las alteraciones moleculares y el cambio en protocolos de manejo^{19,23,24}. Dentro de los múltiples exponentes que han liderado la introducción de protocolos de base pediátrico en AAJ, se encuentra la Dra. Wendy Stock, quien recientemente demostró que el uso de esquema con la columna vertebral de este tipo de quimioterapias, pueden mejorar la supervivencia de manera importante hasta el grado de no alcanzar la mediana a 60 meses de seguimiento²⁸, sin embargo en nuestro país las publicaciones hasta ahora realizadas y los análisis retrospectivos han aportado resultados distantes a los de los grupos caucásicos. En este análisis se logra alcanzar el objetivo primario al demostrar la superioridad de los esquemas de base pediátrico sobre el tradicional Hyper-CVAD³⁷ que durante las últimas dos décadas, ha sido pilar fundamental en el manejo de estos pacientes. Se logra descartar la hipótesis nula al demostrar que la SG predicha a 36 meses en estos pacientes no solo supera el 20% de la del Hyper-CVAD, sino que es superior al 100% de la SG de esta última, a pesar de esto, aún existe una brecha importante con respecto a lo obtenido por el grupo de CALGB con aproximadamente 75% a ese mismo tiempo.

Las reacciones adversas a la quimioterapia en los esquemas de base pediátrico, principalmente atribuidas a la L-asparaginasa, tienen un giro contrario a algunas publicaciones previas pues a pesar de una alta tasa de toxicidad hepática^{1,31,59,60}, ningún reporte hace alusión a la relación con respecto a la esteatosis hepática, lo cual valdría la pena se analizara de forma prospectiva con estudios más específicos incluyendo fibro-scan.

X. CONCLUSIONES

Los pacientes AAJ que acuden por primera vez al Instituto Nacional de Cancerología se benefician del uso de protocolo de base pediátrico con perfil de toxicidad adecuado y similar a los reportados previamente para su contraparte Hyper-CVAD. La proporción de paciente con citogenética de alto riesgo es mayor a la reportada por la literatura internacional y se benefician en supervivencia cuando se realiza la consolidación con TCPH.

XI. REFERENCIAS

1. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(8):2273-2280.
2. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(3):254-261.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
4. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1645-1666.
5. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood*. 2017;129(5):572-581.
6. Esteban RE, Christianne B, Alvaro A, Roberta DG. Prognostic Effect of CD20 Expression in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018.
7. Hoelzer D, Gökbuget N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. 2012;26(1):25-32.
8. 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(24):3880-3889.
9. Gökbuget N, Hoelzer D. Novel antibody-based therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(4):701-713.
10. 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.
11. Kantarjian H, Jabbour E, Topp MS. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(23):e49.
12. Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, et al. Salvage Chemoimmunotherapy With Inotuzumab Ozogamicin Combined With Mini-Hyper-CVD for Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):230-234.
13. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):240-248.
14. Mori J, Tsuda K, Tanimoto T. Inotuzumab Ozogamicin for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2100.
15. Guedan S, Delgado J. Immobilizing a moving target: CAR T cells hit CD22. *Clin Cancer Res*. 2019.
16. 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.
17. Zhang LN, Song Y, Liu D. CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):41.
18. Crespo-Solis E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, et al. Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA). *Cancer Med*. 2018;7(6):2423-2433.

19. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, et al. Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):725-734.
20. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montañó-Figueroa EH, et al. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(1):46-51.
21. Jaime-Pérez JC, Jiménez-Castillo RA, Herrera-Garza JL, Gutiérrez-Aguirre H, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Survival Rates of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-Income Population: A Decade of Experience at a Single Institution in Mexico. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016.
22. Ruiz-Argüelles GJ. Advances in the diagnosis and treatment of acute and chronic leukemia in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):291-295.
23. Siegel SE, Advani A, Seibel N, et al. Treatment of young adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Hyper-CVAD vs. pediatric-inspired regimens. *Am J Hematol.* 2018;93(10):1254-1266.
24. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Cancer.* 2017;123(13):2398-2403.
25. Huguet F, Chevret S, Leguay T, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2514-2523.
26. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):911-918.
27. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):774-780.
28. Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood.* 2019;133(14):1548-1559.
29. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood.* 2008;112(5):1646-1654.
30. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v69-v82.
31. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. 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. *Am J Hematol.* 2016;91(8):819-823.
32. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2015;29(3):526-534.
33. Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, et al. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood Cancer J.* 2014;4:e252.

34. Haïat S, Marjanovic Z, Lapusan S, et al. Outcome of 40 adults aged from 18 to 55 years with acute lymphoblastic leukemia treated with double-delayed intensification pediatric protocol. *Leuk Res.* 2011;35(1):66-72.
35. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol.* 2008;26(11):1843-1849.
36. Hallböök H, Gustafsson G, Smedmyr B, et al. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer.* 2006;107(7):1551-1561.
37. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2000;18(3):547-561.
38. SEER Cancer Stat Facts: Acute Lymphocytic Leukemia. National Cancer Institute; 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>.
39. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montañó-Figueroa EH, et al. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016.
40. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Veral JL, Ortiz-Zepeda M, Guajardo-Leal ML, Cota-Range X. [Long-term destiny of adolescents and young adults with de novo acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric protocol type]. *Gac Med Mex.* 2016;152(5):439-443.
41. Ruiz-Delgado GJ, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno JA, Montes-Montiel M, Ruiz-Argüelles GJ. Outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired therapy: a single institution experience. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(2):314-316.
42. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvarado RM, De Diego-Flores JE, González-Avante CM. [Adolescents with de novo acute lymphoblastic leukemia: efficacy and safety of a pediatric vs adult treatment protocol]. *Gac Med Mex.* 2008;144(6):485-489.
43. Díaz-Ruiz R, Aguilar-López L, Vega-Ruiz A, Garcés-Ruiz O, Nava-Zavala A, Rubio-Jurado B. [Analysis of clinical-biological features of adult acute lymphoblastic leukemia]. *Gac Med Mex.* 2015;151(2):150-156.
44. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1595-1604.
45. Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood.* 2018;132(4):351-361.
46. de Bont JM, van der Holt B, Dekker AW, van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R. [Adolescents with acute lymphatic leukaemia achieve significantly better results when treated following Dutch paediatric oncology protocols than with adult protocols]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149(8):400-406.
47. Usvasalo A, Rätty R, Knuutila S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults in Finland. *Haematologica.* 2008;93(8):1161-1168.
48. Alacacioglu I, Medeni SS, Ozsan GH, et al. Is the BFM Regimen Feasible for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia? A Retrospective Analysis of the Outcomes of BFM and Hyper-CVAD Chemotherapy in Two Centers. *Chemotherapy.* 2014;60(4):219-223.

49. El-Cheikh J, El Dika I, Massoud R, et al. Hyper-CVAD Compared With BFM-like Chemotherapy for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. A Retrospective Single-Center Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(3):179-185.
50. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Webb D. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(6):748-756.
51. Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5189-5194.
52. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-1552.
53. Brown PA, Shah B, Fathi A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(9):1091-1102.
54. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1844-1854.
55. van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26(9):1908-1975.
56. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014073.
57. 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;108(2):465-472.
58. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;129(3):347-357.
59. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016;101(3):279-285.
60. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(13):2026-2033.

XII. ANEXOS

Anexo 1. Tabla de hoja de vaciado.

	Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores
1	Registro	Númérico	12	0	Registro	Ninguno
2	Nombredelp...	Cadena	40	0	Nombre	Ninguno
3	Institución	Númérico	8	0	Institución	{1, INCAN}...
4	Genero	Númérico	12	0	Genero	{0, Masculin...
5	Edaddx	Númérico	12	0	Edad	Ninguno
6	AYA	Númérico	8	0	AYA	{0, No}...
7	CD20	Númérico	12	0	CD20	{0, No}...
8	Tipodeleuce...	Númérico	12	0	Tipo de leucemia	{1, Células ...
9	IMC	Númérico	12	2	IMC	Ninguno
10	IMCsub	Númérico	8	0	IMCgrupos	{1, <20}...
11	ECOG	Númérico	12	0	ECOG	Ninguno
12	Hemoglobina	Númérico	12	1	Hemoglobina	Ninguno
13	Leucocitos	Númérico	12	2	Leucocitos	Ninguno
14	leuc30	Númérico	8	0	Leucocitosis	{0, No}...
15	Neutros	Númérico	12	2	Neutrófilos	Ninguno
16	Plaquetas	Númérico	12	0	Plaquetas	Ninguno
17	blastosenMO	Númérico	12	2	% blastos en MO	Ninguno
18	Blas50	Númérico	8	0	>50% de blastos	{0, No}...
19	InfiltracionOrg	Númérico	8	0	Infiltración a órg...	{0, No}...
20	Creatinina	Númérico	12	2	Creatinina	Ninguno
21	Ácidoúrico	Númérico	12	2	Ácido úrico	Ninguno
22	DHL	Númérico	12	0	DHL	Ninguno
23	SLT	Númérico	12	0	Lisis tumoral	{1, Si}...
24	FEVI	Númérico	12	2	FEVI	Ninguno
25	BT	Númérico	12	2	BT	Ninguno
26	BD	Númérico	12	2	BD	Ninguno
27	BI	Númérico	12	2	BI	Ninguno
28	HiperbilienIn...	Númérico	12	0	Hiperbilirubine...	{0, Ausente}...
29	ALT	Númérico	12	0	ALT	Ninguno
30	AST	Númérico	12	0	AST	Ninguno
31	F.alk	Númérico	12	0	Fosfatasa Alcali...	Ninguno
32	PT	Númérico	12	1	Proteínas totales	Ninguno
33	Albúmina	Númérico	12	1	Albúmina	Ninguno
34	Globulina	Númérico	12	1	Globulinas	Ninguno
35	ElevacionAL...	Númérico	12	0	Elevación de AL...	{0, Ausente}...
36	Glucosa	Númérico	12	0	Glucosa	Ninguno
37	TP	Númérico	12	1	Tiempo de Protr...	Ninguno
38	TTP	Númérico	12	1	Tiempo de Trom...	Ninguno
39	DD	Númérico	12	0	Dimero D	Ninguno
40	Fibrinógeno	Númérico	12	0	Dibrinógeno	Ninguno
41	HipofibrienIND	Númérico	12	0	Hipofibrinogene...	{0, Ausente}...
42	Trombosis	Númérico	12	0	Trombosis	{0, No}...
43	Sitiodetromb...	Númérico	21	0	Sitio de trombosis	{1, Miembro ...
44	Lasp	Númérico	12	0	Esquema con L...	{0, No}...
45	Citogenética	Númérico	12	0	Cariotipo	{1, Normal}...
46	CitogeDic	Númérico	8	0	Citogenetica	{1, Bajo ries...
47	CRLF2	Númérico	8	0	CRLF2sobree...	{0, No}...
48	FISHPCR	Númérico	12	0	FISH o PCR	{1, BCR-AB...
49	Infiltracióna...	Númérico	12	0	Infiltración a SNC	{0, Ausente}...
50	Tipodetrata...	Númérico	12	0	Tipo de tratamie...	{1, Hyper-C...
51	Esquemadet...	Númérico	12	0	Esquema de tra...	{0, PETHEM...
52	Rituximaben...	Númérico	12	0	Rituximab en 1...	{0, No}...
53	TKI	Númérico	12	0	TKI	{0, No}...
54	InduccCompl	Númérico	8	0	Inducción comp...	{0, No}...
55	Remisiónc...	Númérico	12	0	Remisión compl...	{0, No}...
56	EMRind	Númérico	8	0	EMR- post indu...	{0, No}...
57	EMRen1acons	Númérico	12	0	EMR- en 1a cons	{0, No}...
58	Muerteenind...	Númérico	12	0	Muerte en induc...	{0, No}...
59	Reinducción	Númérico	12	0	Reinducción	{0, No}...
60	Refractarioa...	Númérico	12	0	Refractario a pri...	{0, No}...
61	Esquemaco...	Númérico	12	0	Esquema comp...	{0, No}...
62	MuerteenRC	Númérico	12	0	Muerte en RC	{0, No}...
63	Recaídarefra...	Númérico	12	0	Recaída/refract...	{0, No}...
64	Tipoderecaída	Númérico	12	0	Tipo derecaída	{1, SNC}...
65	SLEmeses	Númérico	12	2	SLE (meses)	Ninguno
66	SGmeses	Númérico	12	2	SG (meses)	Ninguno
67	TCHalagénico	Númérico	12	0	TCHalagénico	{0, No}...
68	Muerte	Númérico	12	0	Muerte	{0, No}...
69	Fechaedia...	Fecha	8	0	Fecha de diagn...	Ninguno
70	Fechaderes...	Fecha	8	0	Fecha de respu...	Ninguno
71	Fechaderec...	Fecha	8	0	Fecha de recaída	Ninguno
72	Fechademu...	Fecha	8	0	Fecha de muerte	Ninguno

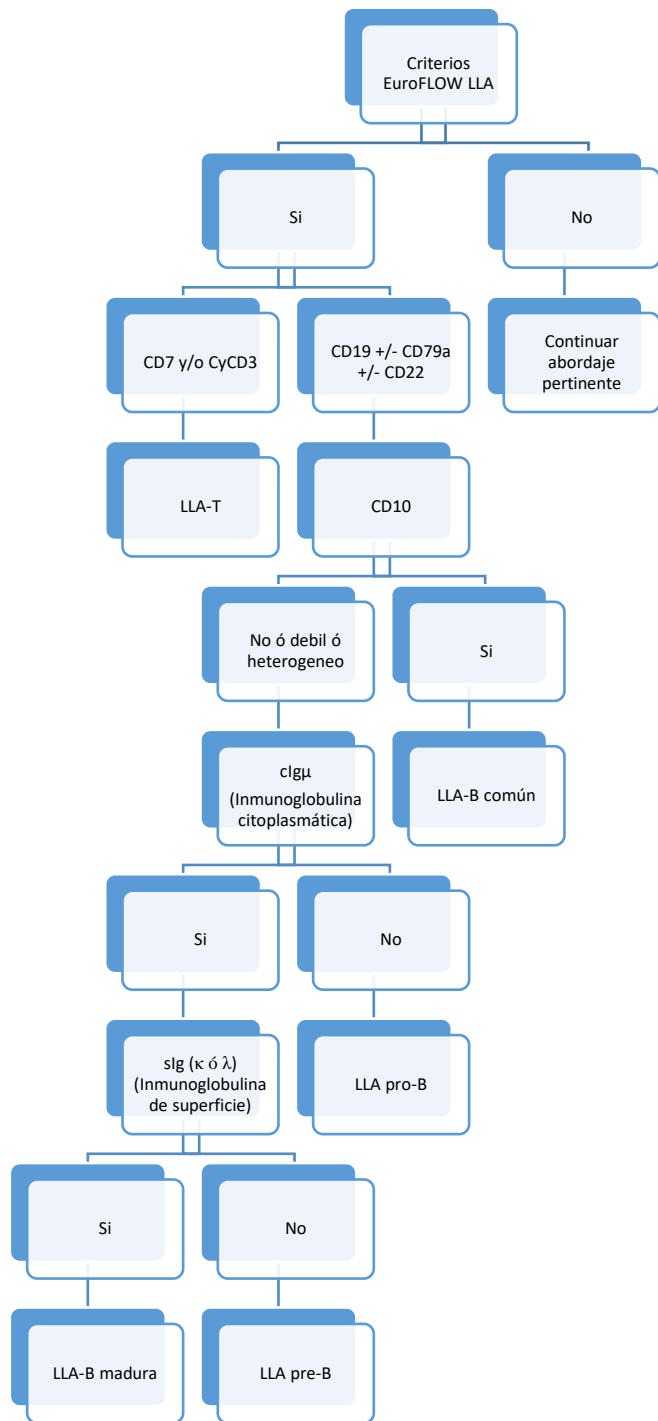
Anexo 2. Criterios de lisis tumoral

Anormalidad metabólica	Criterio de laboratorio	Criterio clínico
Hiperuricemia	>8.0mg/dL	
Hiperfosfatemia	>4.5mg/dL	
Hiperkalemia	>6.0mmol/L	Arritmia cardiaca o muerte súbita probable o definitiva asociada a hiperkalemia
Hipocalcemia	Calcio corregido <7.0 o Calcio ionizado <1.12mg/dL	Arritmia cardiaca, muerte súbita, convulsiones, irritabilidad neuromuscular, hipotensión o falla cardiaca probable o definitiva asociada a hipocalcemia
Falla renal aguda	NA	Incremento de creatinina de 0.3mg/dL respecto a tomas previas o >1.5 veces el límite superior normal si no hay basalu oliguria (<0.5ml/kg/hr por 6 horas)

Anexo 3. Criterios EGIL para clasificación de LL

Clasificación EGIL	Homónimo inmunológico	Marcadores
B-I	Pro-B	2 de 3: CD19; CD79a, CD22 No marcadores de madurez
B-II	Común	CD10
B-III	Pre-B	clgμ
B-IV	B- madura	slg (λ ó κ)

Anexo 4. Algoritmo de clasificación para Leucemia Linfoblástica de Células B basado de EGIL y EuroFLOW



Anexo 5. Criterios de respuesta.

Criterio	Características
Respuesta completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> • <5% de blastos en MO • Neutrófilos $\geq 1,000 \times 10^9/L$ • Plaquetas $\geq 100,000 \times 10^9/L$ • Sin requerimientos transfusionales por 72 horas • Sin evidencia de actividad neoplásica extramedular (incluyendo SNC)
Respuesta completa con recuperación plaquetaria incompleta (RCp)	<ul style="list-style-type: none"> • <5% de blastos en MO • Neutrófilos $\geq 1,000 \times 10^9/L$ • Plaquetas $< 100,000 \times 10^9/L$ • Sin requerimientos transfusionales por 72 horas • Sin evidencia de actividad neoplásica extramedular (incluyendo SNC)
Respuesta completa con conteo celular incompleto (RCi)	<ul style="list-style-type: none"> • <5% de blastos en MO • Neutrófilos $< 1,000 \times 10^9/L$ • Plaquetas $\geq 100,000 \times 10^9/L$ • Sin requerimientos transfusionales por 72 horas • Sin evidencia de actividad neoplásica extramedular (incluyendo SNC)