



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**“SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE SE SOMETEN A TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE  
2018 A 2023”**

Tesis que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

**Presenta:**

Rosa Adriana Alvidrez González

**Director de la tesis:**

Víctor Itaí Urbalejo Cenicerros.

Ciudad de México, 15 de agosto del 2024



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, fuente de toda sabiduría y amor:*

*En humildad y gratitud, dedico este logro a Ti.  
Gracias por bendecirme con talentos y oportunidades, por darme la fortaleza para  
perseverar y por sostenerme en cada paso de este camino.  
Que este trabajo sea un testimonio de mi fe en Ti y de mi reconocimiento a Tu  
amor incondicional. Que cada logro y cada victoria sean un reflejo de Tu gloria y  
bondad.*

*A Papá y Mamá:*

*Con inmensa gratitud y amor, dedico este trabajo a ustedes, quienes han sido mi  
mayor fuente de inspiración y apoyo incondicional.  
Gracias por enseñarme el valor del esfuerzo, la perseverancia y la dedicación.  
Gracias por ser mis mejores maestros y por mostrarme el camino con su ejemplo de  
vida. Los amo profundamente.*

*A mis queridos Hermanos y mi sobrino Cesar Manuel:*

*Con todo mi cariño y gratitud, les dedico esta tesis. Gracias por su apoyo constante, sus  
palabras de aliento y por ser una fuente de inspiración en mi vida. Su compañía y  
comprensión han sido fundamentales en este camino. A mi sobrino, gracias por traer  
alegría y motivación a mis días. Este logro también es suyo.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Víctor Urbalejo y a Omar por su invaluable orientación, paciencia y dedicación a lo largo de este proceso. Su conocimiento y experiencia han sido fundamentales para la realización de este trabajo.

A mis profesores y adscritos, gracias por compartir su conocimiento, por su dedicación y por su apoyo constante a lo largo de estos años. Cada una de sus enseñanzas ha contribuido de manera significativa a mi formación académica y personal.

A Mistral, Andrés, Wendell y Mari Ana, gracias por estar siempre a mi lado durante este viaje académico. Este logro no habría sido posible sin ustedes.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a Christian gracias por tu amor incondicional, tu constante apoyo y tu comprensión a lo largo de este viaje

Mi querida mascota Blue. Aunque no pueda entender estas palabras, su presencia ha sido una fuente constante de alegría y consuelo para mí. Tu compañía ha llenado mi vida de felicidad y tu lealtad ha sido inquebrantable.

Y finalmente al Instituto Nacional de Cancerología y todo su personal por compartir su vasto conocimiento y experiencia, y por guiarme en el camino hacia convertirme en un médico compasivo y competente.

## RESUMEN

### Introducción:

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una proliferación clonal de células linfoides en una etapa inicial de su desarrollo. En México, la LLA ocupa el décimo lugar en frecuencia de cáncer, con 7,457 casos nuevos y 5,126 muertes reportadas en Globocan 2022, y una incidencia anual de 4.2 casos por cada 100,000 personas. Aproximadamente el 80-90% de los adultos diagnosticados alcanzan una primera respuesta completa (CR1) con quimioterapia de inducción. Sin embargo, estas remisiones son generalmente temporales, y la supervivencia libre de leucemia a cinco años para pacientes con LLA recurrente es solo del 30-40%. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas sigue siendo una de las pocas terapias con potencial curativo para ciertos trastornos sanguíneos, tanto benignos como malignos.

Objetivo: Explorar los aspectos sociodemográficos y la supervivencia global de pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda que han recibido un trasplante de médula ósea. Este estudio tiene como objetivo abordar la falta de información precisa sobre la caracterización y los resultados de este tratamiento en la población mexicana atendida en el Instituto Nacional de Cancerología.

Métodos: El diseño del estudio comprende una investigación retrospectiva, descriptiva, transversal y observacional centrada en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, utilizando el registro histórico del Instituto Nacional de Cancerología, abarcando el período desde enero de 2018 hasta diciembre de 2023.

Resultados: . Se realizó un estudio retrospectivo en 222 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) analizando su distribución demográfica, características fenotípicas y citogenéticas, así como los regímenes de inducción utilizados. Se observó una tendencia hacia el uso del protocolo CALGB-10403 en pacientes jóvenes (AYA) y del régimen HyperCVAD en adultos. Los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) mostraron una supervivencia global de 51 meses, en comparación con 102 meses en quienes no lo recibieron, aunque sin significancia estadística. En subgrupos de alto riesgo, el TCPH no alcanzó sugirió mejores resultados, especialmente en pacientes con EMR positiva al término de la inducción.

Conclusiones y perspectivas: Este estudio resalta la importancia de las características demográficas, fenotípicas y citogenéticas en la LLA y cómo influyen en la elección del tratamiento y los resultados. Aunque no todas las diferencias fueron estadísticamente significativas, se identificaron tendencias clave que sugieren un beneficio potencial del TCPH en subgrupos de alto riesgo. Los hallazgos subrayan la necesidad de un enfoque terapéutico personalizado y de más investigación para optimizar las estrategias de tratamiento en pacientes con LLA, especialmente en aquellos con riesgo citogenético elevado o mutaciones de TKA.

## **ABSTRACT**

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a clonal proliferation of lymphoid cells at an early stage of their development. In Mexico, ALL ranks tenth in cancer frequency, with 7,457 new cases and 5,126 deaths reported by Globocan 2022, and an annual incidence of 4.2 cases per 100,000 people. Approximately 80-90% of adults diagnosed achieve a first complete response (CR1) with induction chemotherapy. However, these remissions are generally temporary, and the five-year leukemia-free survival rate for patients with recurrent ALL is only 30-40%. Hematopoietic progenitor cell transplantation remains one of the few therapies with curative potential for certain blood disorders, both benign and malignant.

Aim: To explore the sociodemographic aspects and overall survival of patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia who have received a bone marrow transplant. This study aims to address the lack of precise information on the characterization and outcomes of this treatment in the Mexican population treated at the National Cancer Institute.

Methods: The study design includes a retrospective, descriptive, cross-sectional, and observational investigation focused on patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, using the historical registry of the National Cancer Institute, covering the period from January 2018 to December 2023.

Results: A retrospective study was conducted on 222 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), analyzing their demographic distribution, phenotypic and cytogenetic characteristics, as well as the induction regimens used. A trend was observed toward the use of the CALGB-10403 protocol in young patients (AYA) and the HyperCVAD regimen in adults. Patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) had an overall survival of 51 months, compared to 102 months in those who did not receive it, although this was not statistically significant. In high-risk subgroups, HSCT did not reach statistical significance but suggested better outcomes, especially in patients with positive MRD at the end of induction.

### Conclusions and perspectives.

This study highlights the importance of demographic, phenotypic, and cytogenetic characteristics in ALL and how they influence treatment choices and outcomes. Although not all differences were statistically significant, key trends were identified, suggesting a potential benefit of HSCT in high-risk subgroups. The findings underscore the need for a personalized therapeutic approach and further research to optimize treatment strategies in ALL patients, especially those with high cytogenetic risk or TKA mutations.

# INDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>INDICE DE ILUSTRACIONES</b> .....	<b>7</b>
<b>INDICE DE TABLAS</b> .....	<b>8</b>
<b>ABREVIATURAS Y SIGLAS</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>REVISIÓN DE LA LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
<b>HISTORIA</b> .....	12
<b>FACTORES DE RIESGO Y PREDISPOSICIÓN</b> .....	14
<b>MECANISMO/FISIOPATOLOGÍA</b> .....	15
<b>DIAGNOSTICO</b> .....	20
EMR Y TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS .....	29
<b>RIESGO</b> .....	31
RIESGO CITOGENÉTICO .....	33
INFILTRACIÓN A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	33
<b>TRATAMIENTO</b> .....	35
TRATAMIENTO DE LLA B. ....	36
LLA B CROMOSOMA FILADELFIA NEGATIVO. ....	36
TRATAMIENTO PARA AYA PH NEGATIVO.....	37
TRATAMIENTO PARA ADULTOS <60 AÑOS PH NEGATIVO .....	38
TRATAMIENTO PARA ADULTOS >60 AÑOS PH NEGATIVO .....	39
LLA PH-LIKE .....	41
LLA CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO .....	45
IMATINIB TKI DE PRIMERA GENERACIÓN .....	45
TKI DE SEGUNDA GENERACIÓN .....	46
PONATINIB TKI DE TERCERA GENERACIÓN .....	46
BLINATUMOMAB EN COMBINACIÓN CON TKI'S .....	47
TRATAMIENTO DE LLA T .....	47
TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS .....	49
BLINATUMOMAB PRE-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS .....	53
ESCALAS DE RIESGO EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS .....	54
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>60</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>61</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>62</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>63</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>73</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>86</b>
<b>CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO</b> .....	<b>92</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>101</b>

## INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Resumen del panorama genómico de la LLA hipodiploide. ....	17
Ilustración 2. Procedimientos diagnósticos de la Leucemia linfoblástica aguda. ...	20
Ilustración 3.Morfología de LLA.....	24
Ilustración 4 Clasificación morfológica de la FAB de LLA.....	25
Ilustración 5. Esquema de diferentes metodos de deteccion EMR.....	27
Ilustración 6 Algoritmo de tratamiento en LLA Ph negativo.....	36
Ilustración 7. Algoritmo de tratamiento en LLA Ph positivo.....	45
Ilustración 8. Proceso de selección de pacientes con diagnostico LLA en el INCAn del 2018 a 2023.....	73
Ilustración 9. Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte completa de pacientes con LLA.....	78
Ilustración 10 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de pacientes con LLA(excluidos quienes no terminaron induccion).....	78
Ilustración 11. Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de los pacientes con LLA sometidos a TCPH vs sin TCPH.....	79
Ilustración 12 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B sometidos a TCPH vs sin TCPH.....	80
Ilustración 13 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B con EMR Negativo al termino de inducción sometidos a TCPH vs Sin TCPH.....	80
Ilustración 14 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B con EMR positivo al final de la inducción sometidos a TCPH vs sin TCPH.....	81
Ilustración 15 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B clasificación de Moorman de muy alto riesgo sometidos a TCPH vs sin TCPH.....	82
Ilustración 16 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B clasificación de Moorman de alto riesgo sometidos a TCPH vs sin TCPH.....	82
Ilustración 17 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B clasificación de Moorman con mutaciones en TKA sometidos a TCPH vs sin TCPH.....	83
Ilustración 18 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B clasificación de Moorman con riesgo estándar sometidos a TCPH vs sin TCPH.....	84
Ilustración 19 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B clasificación de Moorman con riesgo estándar sometidos a TCPH vs sin TCPH.....	84

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Historia de TCPH .....	13
Tabla 2. Principales subtipos genéticos de LLA B .....	16
Tabla 3. Clasificación de LLA según OMS .....	22
Tabla 4. Clasificación de LLA según ICC 2022 .....	23
Tabla 5. Subgrupos de LLA B según inmunofenotipo .....	26
Tabla 6. Subgrupos de LLA T según inmunofenotipo.....	26
Tabla 7. Comparación de técnicas para medir la enfermedad residual en la leucemia linfoblástica aguda.....	29
Tabla 8. Factores pronósticos de LLA .....	32
Tabla 9 Clasificación revisada del riesgo genético para adultos con LLA.....	33
Tabla 10 Clasificación de la enfermedad en el SNC según el sistema de clasificación de Children’s Oncology Group.....	34
Tabla 11 Ensayos clínicos que utilizan inmunoterapia en la población de adultos mayores con LLA Ph- .....	41
Tabla 12 Ensayos clínicos en curso para LLA Ph-like con fusiones de clase ABL o reordenamientos de CRLF2/JAK .....	42
Tabla 13 Tratamiento de la LLA B Ph- en adultos con recaída o refractaria .....	43
Tabla 14. Regímenes de tratamiento de primera línea con múltiples agentes y resultados específicos para LLA -T .....	48
Tabla 15 Ensayos clínicos en curso para LLA B y T Ph- R/R .....	49
Tabla 16 Indicaciones de Alo TCPH en LLA en pacientes adultos .....	50
Tabla 17 Conclusiones de estudios clave sobre Alo-TCPH en CR1.....	52
Tabla 18 EBMT Risk Score .....	54
Tabla 19. HCT-CI Risk Score.....	56
Tabla 20 PAM Revisado y Su Asociación con la Mortalidad a 2 Años .....	57
Tabla 21. DRI score y su interpretación.....	58
Tabla 22. Criterios de respuesta en LLA .....	59
Tabla 23. Tipos de variables .....	65
Tabla 1 Características clínicas y demográficas de los pacientes con LLA n=222 del instituto nacional de cancerología del 2018 a 2023.....	97

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

1. **ALO-TCPH:** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico
2. **ALT:** Alanina aminotransferasa
3. **AYA's:** Adultos jóvenes.
4. **ASTCT:** La Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular
5. **CALGB:** The Cancer and Leukemia Group B
6. **RC1:** Primera respuesta completa
7. **RC2:** Segunda respuesta completa
8. **CRp:** Remisión completa con recuperación parcial de plaquetas
9. **CRi:** Remisión completa con recuperación incompleta.
10. **DLI:** Infusión de linfocitos del donante
11. **DLCO:** capacidad de difusión del monóxido de carbono
12. **DHL:** lactato deshidrogenasa
13. **EBMT:** European Society for Blood and Marrow Transplantation
14. **EICH:** Enfermedad Injerto contra Huésped
15. **EMR:** Enfermedad medible residual
16. **FAB:** Franco-Americana-Británica
17. **FEV1:** volumen espiratorio forzado en 1 segundo
18. **FISH:** Hibridación fluorescente in situ
19. **HTC-CI:** Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index
20. **HLA:** Antígeno leucocitario humano
21. **H&E:** Hematoxilina y eosina
22. **HTLV-1:** Virus linfotrópico de células T humanas tipo 1
23. **ICC:** International Consensus Classification
24. **IC:** Índice de confianza
25. **IG:** Inmunoglobulina
26. **IT:** Intratecal
27. **LCR:** Líquido cefalorraquídeo
28. **LL:** Linfoma linfoblástico
29. **LLA:** Leucemia linfoblástica aguda
30. **LLC:** Leucemia linfocítica crónica
31. **LMA:** Leucemia mieloide aguda
32. **LMC:** Leucemia mieloide crónica
33. **MSD:** Matched sibling donor
34. **MUD:** Matched unrelated donor
35. **NOS:** Not Otherwise Specified (No especificado de otra manera)
36. **NGS:** Secuenciación de última generación
37. **OMS:** Organización Mundial de la Salud
38. **ORR:** Tasa de Respuesta Global
39. **PAM:** Pretransplant Assessment for Mortality
40. **PCR:** Reacción de cadena de polimerasa
41. **Ph:** Cromosoma Filadelfia

- 42. **PL:** Punción lumbar
- 43. **qPCR:** Reacción de cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real
- 44. **RA:** Riesgo alto
- 45. **RE:** Riesgo estándar
- 46. **RMA:** Riesgo muy alto
- 47. **RT:** Radioterapia
- 48. **R/R:** Recaída/refractario
- 49. **SG:** Supervivencia global
- 50. **SLE:** Supervivencia libre de enfermedad
- 51. **SLR:** Supervivencia libre de recaída
- 52. **SMD:** Síndrome mielodisplásico
- 53. **SNC:** Sistema Nervioso central
- 54. **TCPH:** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
- 55. **TCR:** Receptor de célula T
- 56. **TKI:** Inhibidor de tirosina quinasa
- 57. **TMO:** Trasplante de médula ósea
- 58. **VEB:** Virus como el Epstein-Barr

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se distingue por una proliferación clonal de células linfoides en una etapa inicial de su desarrollo, capaces de infiltrarse en la médula ósea, el torrente sanguíneo y otros sitios fuera de la médula. De las cuales el 80-85% son leucemias linfoblásticas aguda de linaje B y el otro 15-20% corresponde a leucemias linfoblásticas de linaje T. La tasa de incidencia anual ajustada por edad en el mundo es de 5.3 por cada 10,000 personas mientras en los Estados Unidos es de 1,73 por cada 100,000 personas, con una edad media de 14 años. En 2021, se reportaron 5,690 nuevos casos de LLA en adultos y niños en Estados Unidos.(1) En cambio, en México la LLA ocupa el décimo lugar en frecuencia de causas de cáncer reportándose en Globocan 2022 con 7,457 casos nuevos, así como 5,126 muertes, con una incidencia anual de 4.2 casos por cada 100,000 personas. La incidencia es ligeramente más alta en hombres que en mujeres, con una proporción de aproximadamente 1.2 a 1. La tasa de incidencia varía según la edad, mostrando un máximo en niños de 1 a 4 años, seguido de un descenso pronunciado durante la infancia (de 5 a 14 años), la adolescencia y la adultez temprana (de 15 a 39 años), para luego alcanzar su punto más bajo entre los 25 y 45 años. (2)

Alrededor del 80-90% de los adultos diagnosticados con LLA logran alcanzar una primera respuesta completa (CR1) como respuesta a la quimioterapia de inducción. Sin embargo, estas remisiones suelen ser temporales y, hasta hace poco, pocos pacientes lograban ser salvados después de una recaída. Para aquellos pacientes con LLA recurrente, la supervivencia libre de leucemia a cinco años se mantenía en tan solo un 30-40%, con resultados aún más desfavorables en el caso de pacientes de edad avanzada, así como en aquellos con factores pronósticos adversos en el momento del diagnóstico. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas continúa siendo una de las pocas terapias con potencial curativo para ciertos trastornos sanguíneos, tanto benignos como malignos. (3)

## REVISIÓN DE LA LITERATURA

### Historia

La historia de la leucemia se remonta a unos 200 años atrás. En 1811, Peter Cullen describió un caso de esplenitis aguda con sangre anormalmente lechosa. En 1825, Alfred Velpeau identificó los síntomas de la leucemia y notó la presencia de pus en los vasos sanguíneos. Más tarde, en 1844, Alfred Donné observó una interrupción en la maduración de los glóbulos blancos. John Bennett llamó a la enfermedad leucocitemia en 1845 debido a la acumulación microscópica de leucocitos purulentos. Ese mismo año, Rudolf Virchow señaló un desequilibrio entre los glóbulos blancos y rojos y presentó el término leukämie en 1847. En 1846, Henry Fuller realizó el primer diagnóstico microscópico de un paciente con leucemia en vida. (4)

Aunque la leucemia fue identificada como una enfermedad sistémica en 1845 y considerada una entidad patológica, no se publicó ningún informe significativo sobre una terapia eficaz hasta 1948, más de 100 años después. (5)

En 1948, el Dr. Farber propuso el primer tratamiento lógico para la leucemia aguda al observar que los niños que recibían ácido fólico empeoraban. Correctamente dedujo que bloquear el metabolismo del ácido fólico podría impedir el crecimiento de las células leucémicas. (6)

En las décadas de 1950 y 1960, se desarrollaron varios agentes quimioterapéuticos, como la 6-mercaptopurina y la vincristina, que lograron mejorar las tasas de remisión. Durante las décadas de 1970 y 1980, se implementaron esquemas de tratamiento combinados, lo que resultó en un aumento significativo en las tasas de supervivencia. Se introdujeron protocolos como el "Régimen de Mantenimiento". (7)

En 1988, se lanzó el protocolo CALGB 8811, uno de los primeros esquemas de tratamiento intensivo para adultos con LLA, que utilizó múltiples agentes quimioterapéuticos, incluyendo daunorubicina y vincristina, logrando así mejorar la supervivencia. A lo largo de los años 90, el CALGB siguió refinando sus protocolos, enfocándose en intensificar la terapia y en el uso de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para pacientes de alto riesgo. (8)

Año	Hito	Descripción
1940s	<b>Inicios de la investigación</b>	Comienzan los estudios sobre la médula ósea y su función en la producción de células sanguíneas.
1956	<b>Primer trasplante</b>	El Dr. E. Donnall Thomas realiza el primer trasplante de médula ósea en un paciente con leucemia, aunque sin éxito a largo plazo.
1968	<b>Trasplante de donante no emparentado</b>	Se realiza el primer trasplante de médula ósea de un donante no relacionado en un paciente con anemia aplásica, abriendo nuevas posibilidades.
1970s	<b>Desarrollo de técnicas de recolección</b>	Se introducen métodos como la aspiración de médula ósea y la obtención de células madre de sangre periférica, mejorando el procedimiento.
1983	<b>Trasplante alogénico exitoso</b>	Se lleva a cabo el primer trasplante alogénico en un paciente con leucemia linfoblástica aguda, mostrando la efectividad del tratamiento.
1980s	<b>Avances en compatibilidad HLA</b>	Se desarrollan métodos para identificar antígenos HLA, permitiendo una mejor compatibilidad entre donantes y receptores, lo que reduce el rechazo.
1990s	<b>Inmunosupresores más efectivos</b>	Se introducen nuevos tratamientos inmunosupresores, como ciclosporina y metotrexato, que ayudan a prevenir la enfermedad injerto contra huésped (EICH).
2000s	<b>Uso de células madre hematopoyéticas</b>	Se amplía el uso de TCPH, que se convierten en una opción crucial para el tratamiento de diversas neoplasias hematológicas.
2010s	<b>Terapias avanzadas y personalizadas</b>	Se desarrollan enfoques como la terapia CAR-T, que muestra resultados prometedores en leucemias refractarias y trasplantes haploidénticos para aumentar las opciones de tratamiento.

Tabla 2. Historia de TCPH (9)

## **Factores de riesgo y predisposición**

Se han reconocido diversos factores de riesgo y condiciones que predisponen a la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Entre los principales, se destacan el origen étnico caucásico, el ser del sexo masculino, tener un gemelo diagnosticado con LLA, así como la exposición a radiación ionizante. También se incluye la radioterapia o quimioterapia previa, y la exposición a ciertas toxinas, como micotoxinas e hidrocarburos, en particular el benceno. Además, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el uso de drogas se han relacionado de manera muy poco frecuente. DOI: (10)

Los factores relacionados con la susceptibilidad genética incluyen principalmente el Síndrome de Down, la Anemia de Fanconi, la Ataxia telangiectasia y el Síndrome de Bloom. Las mutaciones germinales infrecuentes en los genes PAX5, ETV6 y TP53, junto con variantes polimórficas en ARD5B, CDKN2A y IKZF1 (el gen que produce Ikaros), se han relacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar leucemia. (2)

La evidencia creciente de estudios epidemiológicos indica que el aumento en la tasa de leucemia podría estar vinculado a una respuesta inmune anormal a infecciones tempranas. Se ha propuesto que los virus juegan un papel en la patogénesis de la LLA. Virus como el Epstein-Barr (EBV) y el Virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) son considerados factores de riesgo para la LLA. Los datos sugieren que una respuesta inmune deficiente a patógenos comunes durante la infancia, ya sean infecciones bacterianas o virales, podría ser clave en el desarrollo de la leucemia. (11)

### **Mecanismo/Fisiopatología**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se desarrolla a partir de una serie de anomalías genéticas que se adquieren de manera secuencial. Estos subgrupos genéticos representan diferentes etapas de la diferenciación de linfocitos B y T.

Las anomalías genéticas incluyen reordenamientos estructurales del ADN, variaciones en el número de copias y cambios nucleotídicos, que interrumpen el control normal del crecimiento celular, la proliferación, la supervivencia y la diferenciación linfoide. La mayoría de estas anomalías resultan en perfiles de expresión génica específicos que reflejan patrones de desarrollo linfoide. Además, algunas de ellas afectan la señalización de tirosina quinasas, las vías mediadas por citoquinas, oncogenes y supresores de tumores, la señalización de Ras y la remodelación de la cromatina. La frecuencia y distribución de estas anomalías varían según la fase de la enfermedad, ya sea en el diagnóstico o en la recaída, contribuyendo a la resistencia al tratamiento. (12) (13)

### **Genética de la leucemia linfoblástica aguda**

#### **Leucemia linfoblástica B**

La LLA de células B incluye subtipos genéticos con alteraciones cromosómicas significativas, como aneuploidías y reordenamientos, que desregulan proteínas a través de genes quiméricos o la sobreexpresión por potenciadores fuertes. Estos genes suelen codificar factores de transcripción hematopoyéticos, modificadores epigenéticos, receptores de citoquinas o tirosinas quinasas. Identificar estos subtipos es esencial para la estratificación del riesgo, y eventos secundarios, como alteraciones en el número de copias y mutaciones de secuencia, también juegan un papel en la leucemogénesis. (2)

A continuación, se muestra una tabla que resume los principales subtipos genéticos de LLA estirpe B, así como mutaciones asociadas y su pronóstico.

	Frecuencia	Mutaciones	Pronóstico
<b>Hiperploidia alta (ganancia de <math>\geq 5</math> cromosomas)</b>	25% niños; 3% AYAs y adultos	Vía de señalización RTK-RAS, modificadores de histonas	Favorable
<b>Casi haploide (25-30 cromosomas)</b>	2% niños; <1% AYAs y adultos	Activación de RAS, IKZF3	Desfavorable
<b>Hipodiploide bajo (31-39 cromosomas)</b>	<1% niños; 5% AYAs; >10% adultos	TP53, IKZF2, RB1	Muy desfavorable
<b>Reordenamientos de MLL (KMT2A)</b>	>80% lactantes; <1% niños; 4% AYAs; 15% adultos	Reordenamiento de MLL (KMT2A), pocas mutaciones adicionales (vía de señalización PI3K-RAS)	Muy desfavorable
<b>Translocación ETV6-RUNX1, t(12;21)(q13;q22)</b>	30% niños; <5% AYAs y adultos	ETV6-RUNX1	Favorable
<b>Translocación TCF3-PBX1, t(1;19)(q23;p13)</b>	5% niños, AYAs y adultos	TCF3-PBX1	Favorable
<b>Variante TCF3-HLF de t(1;19)(q23;p13)</b>	<1% LLA	TCF3-HLF	Desfavorable
<b>Cromosoma Filadelfia BCR-ABL1, t(9;22)(q34;q11)</b>	2-5% niños, 6% AYAs; >25% adultos	Gen de fusión BCR-ABL1, deleciones comunes de IKZF1, CDKN2A, CDKN2B y PAX5	Desfavorable (mejora con inhibidores de tirosina quinasa)
<b>LLA tipo cromosoma Filadelfia-like</b>	10% niños; 25-30% AYAs; 20% adultos	Reordenamientos de CRLF2 (aprox. 50%), genes de tirosina quinasa clase ABL (12%) y JAK2 (10%); mutaciones de EPOR (3-10%); mutaciones que activan las vías de señalización JAK-STAT (10%) y RAS (2-8%)	Desfavorable
<b>LLA desregulada por DUX4 y ERG</b>	5-10% LLA	Reordenamiento y sobreexpresión de DUX4, deleciones de ERG	Favorable, incluso con coexistencia de mutaciones de IKZF1 (aprox. 40% de los pacientes)
<b>LLA reordenada por MEF2D</b>	4% niños; 7% AYAs y adultos	MEF2D fusionado con BCL9 (evento de fusión más frecuente), HNRNPUL1, SS18, FOXJ2, CSF1R o DAZAP1	Desfavorable
<b>LLA reordenada por ZNF384</b>	5% niños; 10% AYAs y adultos	ZNF384 reordenado con un regulador transcripcional o modificador de la cromatina (EP300, CREBBP, TAF15, SYNRG, EWSR1, TCF3, ARID1B, BMP2K o SMARCA2)	Intermedio

Tabla 3. Principales subtipos genéticos de LLA B adaptado de(2)

La hipodiploidía, que se refiere a tener menos de 46 cromosomas, se encuentra en el 5-8% de los casos de LLA. Esta condición se puede dividir en varias categorías según el número de cromosomas: hipodiploidía alta con 40-44 cromosomas, hipodiploidía baja con 31-39 cromosomas y casi haploidía con 25-30 cromosomas.

La LLA casi haploide suele diagnosticarse en niños y adolescentes y se asocia con recuentos de leucocitos por debajo de  $50 \times 10^9/l$  y una proporción de sexos casi igual. En contraste, LLA con hipodiploidía baja puede aparecer a cualquier edad y es igualmente común en hombres y mujeres, con recuentos de leucocitos generalmente por debajo de  $50 \times 10^9/l$ . En adultos con hipodiploidía, las tasas de supervivencia general también son extremadamente bajas, entre el 20-30%. (14)

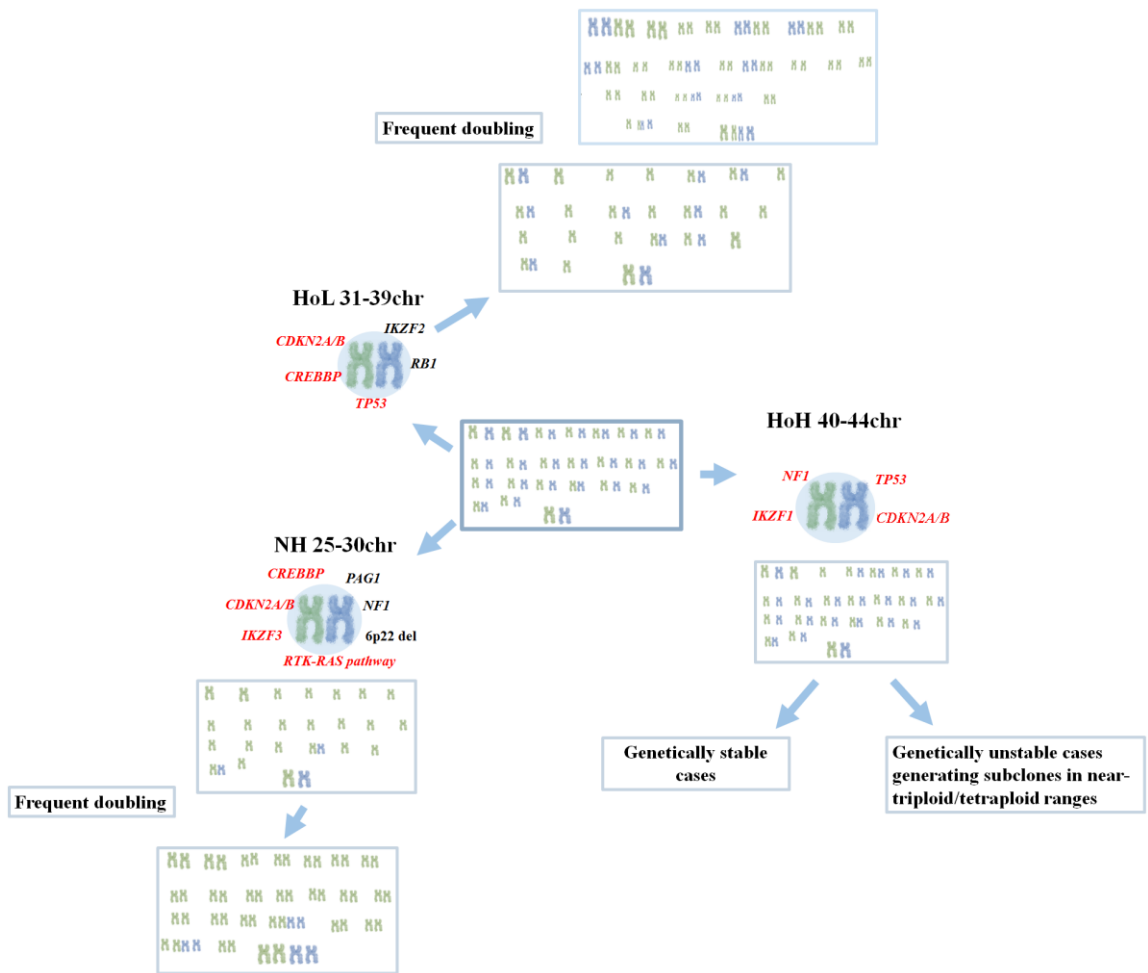


Ilustración 1 Resumen del panorama genómico de la LLA hipodiploide. Se presentan los perfiles cromosómicos de la LLA casi-haploide, la hipodiploidía baja y la hipodiploidía alta, destacando los objetivos mutacionales en negro y rojo. (14)

En los casos de LLA casi-haploide, se han encontrado microdeleciones recurrentes que afectan a los genes *CDKN2A* y *CDKN2B* en un 22-50% de los pacientes así

como mutaciones y deleciones en otros genes importantes como NF1 (44%), IKZF3 (13%) y PAG1 (10%), deleciones en el grupo de genes de histonas en 6p22 (19%), el gen CREBBP es el más afectado: se encuentra deleciones y mutaciones en el 32% de los pacientes con casi haploidia. Además, las alteraciones que activan las vías de señalización RTK y RAS, como NRAS, KRAS, MAPK1, FLT3 y PTPN11, también son comunes, presentes en el 70% de los casos. (15)

En la LLA con hipodiploidía baja, los cromosomas X/Y, 14, 18 y 21 se mantienen en la mayoría de los casos. Además, es común encontrar disomías en los cromosomas 1, 5, 6, 8, 10, 11 y 19, siendo la disomía del cromosoma 1 casi universal en estos casos. En contraste, los cromosomas 3, 4, 7, 13, 15, 16 y 17 suelen estar en monosomía en la mayoría de los casos. (14) Son muy frecuentes las mutaciones en el gen TP53 en aproximadamente el 90% de los casos de hipodiploidia baja en niños y adultos. Además, las mutaciones o deleciones en los genes IKZF2 (53%), RB1 (41%) y CDKN2A/CDKN2B (24%) son comunes en este grupo de pacientes. (16)

El cromosoma Filadelfia (Ph) también puede encontrarse en pacientes con LLA. Aunque es raro en niños con una incidencia del 2 al 5%, esta variante, conocida como LLA positiva para Ph, es el subgrupo genético más común en adultos con LLA, con una incidencia general del 20 al 25%. La frecuencia de este cromosoma aumenta con la edad y representa más del 50% de los casos de LLA en pacientes mayores de 50 años. (17)

Durante décadas, la LLA positiva para Ph se consideró la forma de leucemia con el peor pronóstico, tanto en niños como en adultos, debido a su baja respuesta a la quimioterapia convencional de múltiples fármacos. El Alo-TCPH era la única opción de curación, pero solo un pequeño número de pacientes lograba superar la enfermedad debido a la edad avanzada y a la pobre respuesta al tratamiento estándar. Sin embargo, la situación cambió cuando los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) se empezaron a utilizar no solo para la leucemia mieloide crónica (LMC) sino también para la LLA positiva para Ph. Antes de la introducción de los

inhibidores de tirosina quinasa (TKI), la respuesta a la quimioterapia sistémica era limitada y la tasa de supervivencia a largo plazo para los adultos con LLA positiva para Ph era bastante baja, alrededor del 10 al 20%, en la actualidad con esquemas libres de quimioterapia como ponatinib y blinatumomab muestran tasas de respuesta completa de 86% de supervivencia a 2 años 93%.(18) (19)

### **Leucemia linfoblástica T**

La leucemia linfoblástica aguda de células T es causada por un proceso en el que se acumulan mutaciones genéticas, alterando el control normal del crecimiento celular. Esta enfermedad muestra alta heterogeneidad genética con anomalías cromosómicas en casi todos los pacientes. La activación de la señalización NOTCH es la principal vía oncogénica en el 80% de los casos. Además, la pérdida de genes supresores en el locus CDKN2A coopera con la señalización NOTCH para promover la oncogénesis. Translocaciones cromosómicas en el 50% de los casos colocan genes de factores de transcripción bajo potenciadores específicos de células T, mientras que mutaciones y deleciones en AZH2 y SUZ12, así como en PHF6, están presentes en una proporción significativa de pacientes. (20)

El subtipo desregulado LYL1/LMO2 está relacionado con la sobreexpresión de genes LYL1, LMO2, SPI1, MEF2C y HOXA, y fusiones SET::NUP214 y NUP98. Un nuevo subtipo con mutaciones en GATA3 afecta el desarrollo de linfocitos. El subtipo de reordenamiento de SPI1, asociado con fusiones TCF7::SPI1 y STMN1::SPI1, eleva la expresión de SPI1 y tiene un mal pronóstico. El subtipo desregulado HOXA incluye reordenamientos de KMT2A, MLLT10 y HOXA10, y sobreexpresión de genes HOXA. Las LLA desreguladas por TLX3 y TLX1 se caracterizan por reordenamientos de TLX3 o TLX1, presentes en el 20-30% de los casos, fusionados con BCL11B o TRA/B. Las mutaciones en proteínas ribosomales como RPL3 y CNOT3 son comunes en LLA T. También, mutaciones relacionadas con la terapia y recaídas, como en NT5C2, causan resistencia a la 6-

mercaptopurina, y mutaciones en CREBBP, NSD1 y NR3C1 generan resistencia a los glucocorticoides. (21)

## Diagnostico

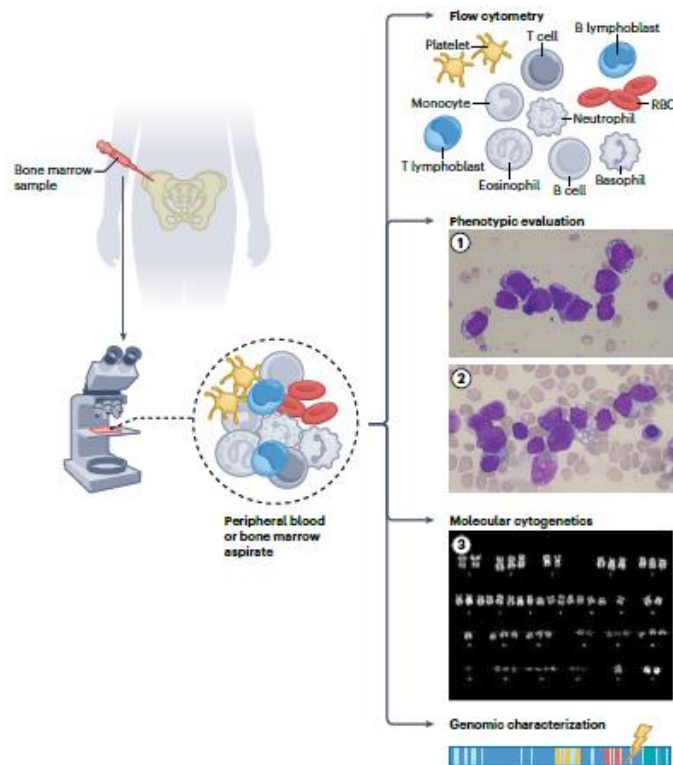


Ilustración 2. Procedimientos diagnósticos de la Leucemia linfoblástica aguda. Tomado de (22)

La identificación de linfoblastos mediante microscopía evalúa la infiltración en sangre y médula ósea y se diagnostica LLA cuando la presencia de linfoblastos B o T constituye  $\geq 20\%$  de las células de la médula ósea, según lo determinado por citometría de flujo y/o evaluación microscópica citológica. Mientras que la inmunofenotipificación es crucial para la evaluación de linajes y la detección de enfermedad mínima residual. El análisis cromosómico debe incluir citogenética

convencional y técnicas complementarias como FISH o RT-PCR para detectar translocaciones específicas. Avances en la secuenciación de nueva generación podrían eventualmente reemplazar estas técnicas diagnósticas.

**Clasificación.**

La forma en que clasificamos la LLA es esencial para entender cómo tratar y qué esperar para cada paciente. Esta clasificación se basa en cómo se ven las células morfológicamente en microscopio, en qué tipo de células linfoides se originan (ya sea B o T), los cambios genéticos específicos que tienen y otras características que pueden influir en cómo responden al tratamiento y cuánto pueden vivir los pacientes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y un grupo internacional de expertos en cánceres de la sangre han desarrollado sistemas actualizados para clasificar la LLA en diferentes tipos, usando criterios como la forma de las células, los marcadores específicos en su superficie, los cambios en sus genes y otras características biológicas. Estos sistemas nos ayudan a entender mejor la diversidad de esta enfermedad y nos permiten adaptar el tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente, según su perfil genético y clínico. (23) (24) Así, esta clasificación no solo guía a los médicos en la elección de tratamientos efectivos, sino que también impulsa la investigación para mejorar constantemente nuestras estrategias contra la LLA y así ofrecer mejores resultados a quienes enfrentan esta enfermedad.

<b>OMS 2022</b>
<b>Leucemia/Linfoma linfoblástico B</b>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B, NOS
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
Leucemia/Linfoma linfoblástico B iAMP21
Leucemia/Linfoma linfoblástico B fusión de BCR:ABL

Leucemia/Linfoma linfoblástico B con BCR::ABL-like
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con rearreglo de KMT2A
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión de ETV6::RUNX1
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con ETV6::RUNX1-like
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión de TCF3::PBX1
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión de IGH::IL3
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión de TCF::HLF
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con otras anomalías genéticas definitorias.
<b>Leucemia/Linfoma linfoblástico T</b>
Leucemia/Linfoma linfoblástico T NOS
Leucemia/Linfoma linfoblástico Precursor temprano T

Tabla 4. Clasificación de LLA según OMS (23)

<b>ICC 2022</b>
<b>B-ALL (Leucemia linfoblástica aguda de células B)</b>
B-ALL con anomalías genéticas recurrentes
- B-ALL con t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1
- B-ALL con t(v;11q23.3)/reordenamiento KMT2A
- B-ALL con t(12;21)(p13.2;q22.1)/ETV6::RUNX1
- B-ALL hiperdiploide
- B-ALL hipodiploide baja
- B-ALL con near haploide
- B-ALL con t(5;14)(q31.1;q32.3)/IL3::IGH
- B-ALL con t(1;19)(q23.3;p13.3)/TCF3::PBX1
- B-ALL tipo BCR::ABL1-like, clase ABL-1
- B-ALL tipo BCR::ABL1-like, activado JAK-STAT
- B-ALL tipo BCR::ABL1-like, NOS
- B-ALL con iAMP21
- B-ALL con reordenamiento MYC
- B-ALL con reordenamiento DUX4
- B-ALL con reordenamiento MEF2D
- B-ALL con reordenamiento ZNF384
- B-ALL con reordenamiento NUTM1
- B-ALL con reordenamiento HLF
- B-ALL con UBTF::ATXN7L3/PAN3,CDX2 ("CDX2/UBTF")
- B-ALL con IKZF1 N159Y

- B-ALL con PAX5 P80R

Entidades provisionales (ver Tabla 3):

- B-ALL tipo ETV6::RUNX1-like

- B-ALL con alteración de PAX5

- B-ALL con ZEB2 mutado (p.H1038R)/IGH::CEBPE

- B-ALL tipo ZNF384 rearranged-like

- B-ALL tipo KMT2A rearranged-like

**T-ALL (Leucemia linfoblástica aguda de células T)**

- Precursor temprano de ALL, activado por BCL11B

- Precursor temprano de ALL, NOS

- T-ALL, NOS

*Tabla 5. Clasificación de LLA según ICC 2022 (24)*

### **Manifestaciones Clínicas.**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) suele aparecer repentinamente, aunque en algunos casos puede desarrollarse gradualmente en unos meses. Los síntomas suelen relacionarse con la cantidad de células leucémicas y el nivel de compromiso de la médula ósea y, en caso de infiltración, con sitios extramedulares como ganglios linfáticos, hígado, bazo y meninges. Los síntomas principales incluyen fatiga y debilidad por anemia, infecciones debido a neutropenia o fiebre paraneoplásica, y trastornos hemorrágicos. Los pacientes con LLA/T a menudo presentan una masa mediastinal, a veces con líquido pleural, lo que puede causar dificultades respiratorias y síntomas del síndrome de la vena cava superior. La LLA T también puede afectar otros órganos como los tejidos orbitales, los testículos, las amígdalas, y la LLB de células B puede presentarse con lesiones cutáneas, linfadenopatía en cabeza y cuello, o lesiones óseas. Una citometría hemática completa puede mostrar anemia, trombocitopenia, neutropenia y leucopenia o leucocitosis. La hiperleucocitosis ( $>100 \times 10^9$  por litro) se observa en hasta el 18% de los niños y entre el 10% y el 30% de los adultos. (22)

## Morfología

Desde el punto de vista morfológico, los linfoblastos suelen ser células pequeñas a medianas con una alta proporción núcleo-citoplasma. Presentan un contorno nuclear ligeramente irregular y a menudo escotado, con cromatina finamente dispersa y nucléolos visibles, pero no prominentes. El citoplasma es mínimamente basofílico, con vacuolización variable y sin granularidad significativa. Nunca se observan bastones de Auer. La morfología de los linfoblastos es similar tanto en la sangre periférica como en la médula ósea, aunque es más fácil apreciar blastos con formación de pseudópodo citoplasmático unipolar (uropodo), conocidos como células en forma de espejo de mano, en los frotis de aspirados y son casi indistinguibles por linaje. (25)

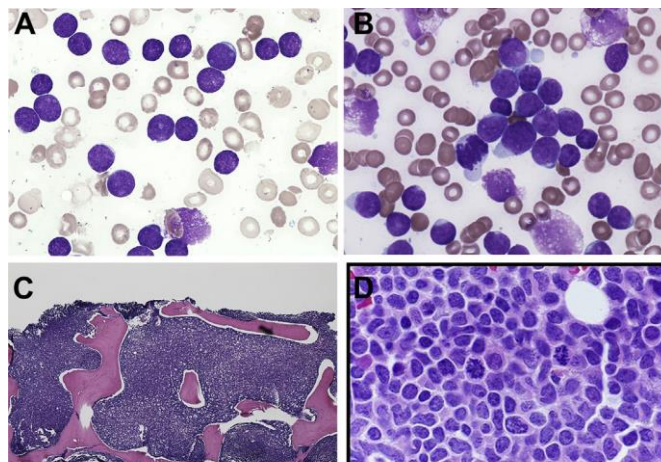


Ilustración 3. Linfoblastos en sangre periférica (A) y médula Ósea (B) a 100x. (C) Biopsia de médula ósea hipercelular con H&E a 20X. (D) Aumento de actividad mitótica teñido con H&E a 40x. Tomado de: (87)

## Clasificación de la FAB

La clasificación FAB (Franco-Americana-Británica) de la LLA es un sistema que categoriza esta enfermedad según las características morfológicas y citológicas de los blastos leucémicos en el momento del diagnóstico. Fue desarrollada en la década de 1970 y sigue siendo una referencia importante en el diagnóstico y tratamiento de la LLA. (26)

### L1

Frecuencia: Es el subtipo más común en niños, representando el 85% de los casos, y se encuentra en el 25% al 30% de los casos en adultos.

Morfología: Los blastos son homogéneos y de pequeño tamaño. El núcleo es regular con cromatina homogénea. Los nucléolos son pequeños o ausentes y el citoplasma es escaso con basofilia leve a moderada.(27)

### L2

Frecuencia: Predomina en adultos, constituyendo el 70% de los casos, y se encuentra en el 14% de los casos en niños.

Morfología: Los blastos son más grandes y heterogéneos. El núcleo es irregular, la cromatina es heterogénea y los nucléolos son grandes.(27)

### L3

Frecuencia: Es un subtipo raro, presente en menos del 1% al 2% de los casos.

Morfología: Los blastos son grandes con nucléolos prominentes y cromatina homogénea y moteada. El citoplasma es abundante y presenta vacuolación citoplasmática notable (tipo burbuja) que cubre el núcleo.(27)

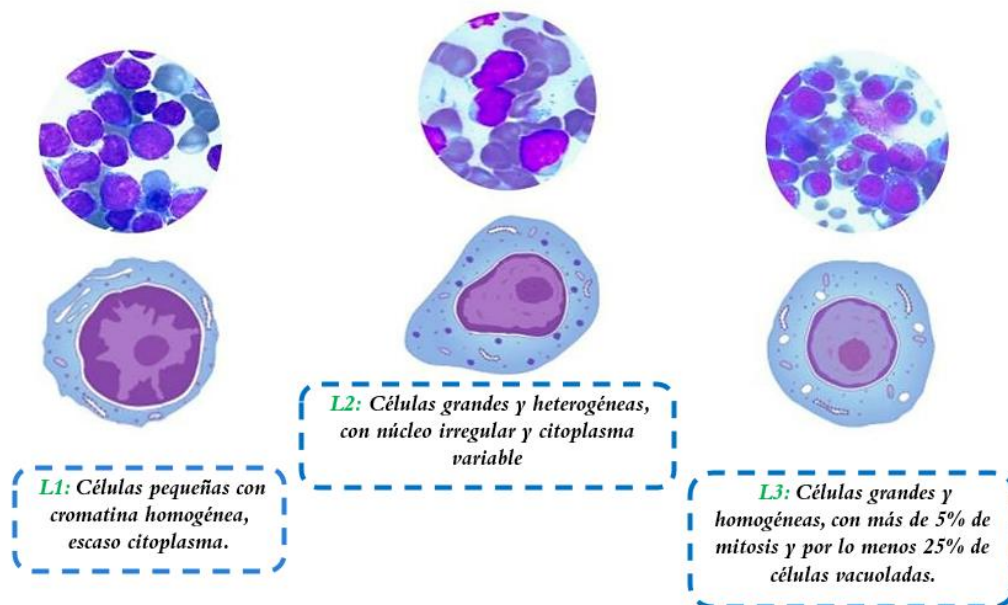


Ilustración 4 Clasificación morfológica de la FAB de LLA(26)

## Inmunofenotipo

El inmunofenotipo es una herramienta esencial en el diagnóstico y tratamiento de las leucemias, ya que ayuda a identificar el tipo específico de células malignas. Esta técnica utiliza anticuerpos especiales que se adhieren a los antígenos en la superficie de las células sanguíneas, revelando si las células cancerosas son de origen linfocítico o mielocítico, y si pertenecen a la línea de los linfocitos B o T. Los laboratorios están adoptando cada vez más citómetros de flujo con capacidades de ocho a doce colores para mejorar sus capacidades de análisis. Esta estandarización permite un análisis más uniforme del fenotipo celular en la citometría de flujo, siguiendo las directrices establecidas por la OMS. (28)

Subtipo	Características	Frecuencia (%)
<b>Pro-B</b>	CD19+,CD22+,CD79a+, TdT+, CD10-, cyμ-, mlg-	Niños 5% Adultos 11%
<b>B común</b>	CD19+,CD22+,CD79a+,TdT+, CD10+, cyμ-, mlg-	Niños 60%, Adultos 50%
<b>Pre-B</b>	CD19+, CD22+, CD79a+, TdT+, CD10+, cyμ+, mlg-	Niños 16%, adultos 9%

Tabla 6. Subgrupos de LLA B según inmunofenotipo (22)

Subtipo	Características	Frecuencia (%)	Pronóstico
<b>T temprano</b>	Inmunofenotipo: cCD3+, CD5+/-, CD4-, CD8-, con al menos un marcador mielocítico: CD34+ y/o CD33+, CD13+, CD117+ Mutaciones comunes: NRAS, FLT3, ETV6, RUNX1, GATA3, DNMT3A y EZH2	Niños 10%, adultos 40-50%	Pobre
<b>Inmaduro (Pre-T/Pro-T)</b>	Inmunofenotipo: cCD3+, CD7+, TdT+, CD2- (pre-T), CD2+ (pro-T); CD5- (pre-T); CD5+(pro-T), CD4-, CD8-, CD1a-, sCD3-, CD34+/-	Niños 15%, adultos 25%	Pobre
<b>Cortical temprano</b>	Inmunofenotipo: cCD3+, CD7+, TdT+, CD2+, CD5+, CD28+, CD4/ CD8+, CD1a+, sCD3-, CD34- Mutaciones comunes <i>TLX1/TLX3, WT1, PHF6, NUP214::ABL1, PTPN2, NOTCH1</i> and <i>CDKN2A</i>	25-35%	Favorable
<b>Cortical Tardío(maduro)</b>	Inmunofenotipo CD5+, CD28+, CD4+ o CD8+, CD1a-, sCD3+, CD34- Mutaciones comunes <i>TAL1, LMO1/LMO2, PTEN, NOTCH1</i> and <i>CDKN2A</i>	30-40%	Pobre

Tabla 7. Subgrupos de LLA T según inmunofenotipo (22)

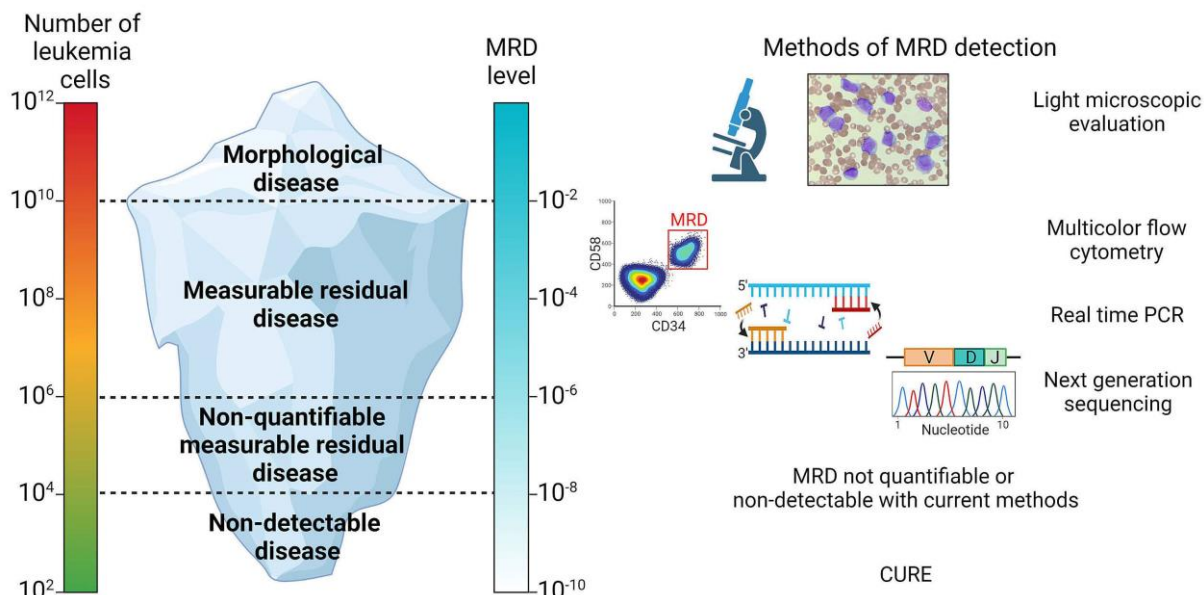


Ilustración 5. Los niveles de enfermedad en la leucemia linfoblástica aguda pueden visualizarse como un "iceberg", donde los niveles de EMR varían según el método de detección utilizado. Cada tiene diferentes niveles de sensibilidad y capacidad para detectar la enfermedad residual. (30)

### Enfermedad mínima/medible residual (EMR)

La Enfermedad medible residual, antes conocida como enfermedad mínima residual, se refiere a la pequeña cantidad de células leucémicas que persisten en el organismo después del tratamiento y que no son detectables mediante métodos convencionales de diagnóstico, como el examen morfológico.

La detección de EMR se realiza mediante técnicas altamente sensibles, como la citometría de flujo multiparamétrica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa o por secuenciación de última generación (NGS).

La EMR se evalúa mediante aspirados de médula ósea en distintos momentos del tratamiento. Un nivel de corte del 0.01% de ERM (1 célula EMR por cada 10,000 células) es crucial para el pronóstico, ya que niveles iguales o superiores indican un mayor riesgo de recaída y menor supervivencia. Por lo tanto, la monitorización de la ERM es fundamental para ajustar las estrategias terapéuticas. (29)

#### Citometría de flujo multicolor.

En la leucemia, el inmunofenotipo puede revelar características clave como la sobreexpresión o subexpresión de ciertos antígenos, la presencia de antígenos en

momentos inusuales, o la expresión de antígenos que normalmente no se encuentran en el mismo tipo de células. Estos detalles ayudan a diferenciar las células leucémicas de las normales. Es fundamental recopilar esta información durante el diagnóstico para seguir la evolución de la enfermedad durante el tratamiento. Para identificar los linfoblastos B leucémicos, se utilizan marcadores comunes como CD10, CD19, CD45, CD34 y CD38. También se pueden usar marcadores adicionales como CD33, CD13 y CD15, así como CD9, CD73 y CD81, para ayudar a identificar los linfoblastos B leucémicos. (Shaver, 2017) En la LLA T, se emplean marcadores como CD34, TdT, CD7, CD3 citoplasmático y CD1a para detectar la enfermedad residual mediante citometría de flujo. Sin embargo, esta técnica para linfoblastos T está menos desarrollada en comparación con la que se utiliza para los linfoblastos B en LLA. (Van, 2012) Para EMR en LLA, el umbral recomendado actual para decisiones clínicas es del 0.01% ( $10^{-4}$ ) (30)

#### Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qPCR)

Las fusiones génicas son impulsores oncogénicos importantes que se encuentran en aproximadamente el 40% de los casos de LLA tipo B y en algunos casos de LLA tipo T. La qPCR puede rastrear las fusiones BCR-ABL1, E2A-PBX1, KMT2A y CRLF2 en LLA-B, así como las transcripciones TAL1, TLX1 y TLX3 en LLA-T. Ofrece una sensibilidad de  $10^{-4}$  a  $10^{-5}$  (31) Por otro lado la qPCR alelo-específica (ASO-qPCR) es un procedimiento laborioso que se basa en la identificación de secuencias V(D)J específicas en una muestra de un paciente con diagnóstico de leucemia y puede tener una sensibilidad entre  $10^{-4}$  y  $10^{-5}$ . (32)

#### Secuenciación de última generación (NGS)

La sensibilidad de NGS para EMR alcanza aproximadamente 0.0001% ( $10^{-6}$ ) en la médula ósea; sin embargo, la importancia clínica de detectar MRD por debajo del umbral tradicional de  $10^{-4}$  no se ha definido en todos los escenarios clínicos. (33)

	Citometría de flujo multicolor	qPCR para genes de fusión	ASO-qPCR para genes de IG/TCR	NGS
<b>Sensibilidad</b>	10-4	10-4 a 10-5	10-4 a 10-5	10-6
<b>Aplicabilidad</b>	>90%	40-50%	90-95%	>90%
<b>Ventajas</b>	Rápido Económico	Sensible Se utiliza para fusiones específicas	Sensible Aplicable a casi todos los pacientes Estandarizado	Muy sensible Aplica a casi todos los pacientes No sesgado por Clon (rastrea múltiples clones y su evolución) Aprobado FDA en EE. UU
<b>Limitaciones</b>	Sensibilidad variable Requiere experiencia técnica Se necesitan células frescas Menos estandarizado Los cambios inmunofenotípicos pueden llevar a resultados falsos negativos	No aplicable a todos los pacientes	Consume mucho tiempo Costoso Depende de una muestra previa a tratamiento Requiere amplia experiencia	Costoso Tiempo de resultado más largo Requiere muestra de diagnóstico previo a tratamiento

*Tabla 6. Comparación de técnicas para medir la enfermedad residual en la leucemia linfoblástica aguda. ASO: oligonucleótido alelo específico; IG: inmunoglobulina; NGS: secuenciación de última generación; qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa TCR: receptor de células T. (30)*

### EMR y trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Diversos estudios han demostrado que alcanzar un estado negativo para EMR antes del trasplante mejora tanto la supervivencia libre de recaída como la supervivencia general. En un metaanálisis donde se incluyeron 21 estudios donde lo que buscaban era definir el impacto de EMR en el pronóstico de los pacientes con LLA previo al alo-TCPH donde mostraron una tasa de recaída significativamente mayor en pacientes con EMR positiva a comparación con aquellos con EMR negativa previa a trasplante (HR = 3.26; P < 0.05). La presencia de EMR positiva antes del trasplante fue un predictor negativo considerable para la supervivencia libre de recaída (HR = 2.53; P < 0.05), la supervivencia libre de eventos (HR = 4.77; P < 0.05) y la supervivencia global (SG) (HR = 1.98; P < 0.05). (34)

En otro estudio donde solo incluyeron 43 pacientes en donde evalúan EMR por qPCR después de alo-TCPH donde a 36 meses la SG es de 80% para los pacientes que se trasplantaron con remisión de la enfermedad con PCR negativo, comparado

con la SG de 49% en los pacientes que tenían PCR positivo previo al trasplante, con incidencia acumulada de recaída de 0% y 46% respectivamente. ( $p=0.027$ )

Además, la tasa de recaída en los pacientes que dieron negativo en la PCR al día +100 después del trasplante fue significativamente baja (7%), en contraste con la de aquellos que resultaron positivos en la PCR (80%,  $p=0,0006$ ). (35)

La detección precisa y sensible de la EMR después del trasplante alogénico de células hematopoyéticas puede permitir la prevención de recaídas evidentes mediante intervenciones tempranas. Estas intervenciones incluyen la reducción o suspensión de la terapia inmunosupresora, la infusión de linfocitos del donante (DLI), la inhibición específica de las tirosina quinasas y las terapias basadas en anticuerpos. (36)

### **Técnicas de Genética**

El análisis genómico de la LLA en la práctica clínica se lleva a cabo con frecuencia a través de las llamadas "técnicas de bajo rendimiento" las cuales son las técnicas convencionales de citogenética como hibridación in situ con fluorescencia (FISH) y métodos moleculares como RT-qPCR. Los cambios en el número de copias en todo el genoma pueden ser detectados mediante hibridación genómica comparativa basada en arrays o perfilado de arrays de SNP. La secuenciación del transcriptoma ha revelado nuevos subtipos de LLA y está siendo adoptada rápidamente como una herramienta diagnóstica estándar. La secuenciación del genoma completo, la NGS dirigida y el mapeo óptico del genoma han mejorado aún más las pruebas genéticas, especialmente para subtipos emergentes y mutaciones específicas. Estas tecnologías basadas en ADN pueden aplicarse a pacientes individuales o pequeños grupos y, aunque están en proceso de validación, muestran alta concordancia con las citogenéticas y FISH. Sin embargo, con la modernización de las investigaciones diagnósticas y pronósticas, las tecnologías de secuenciación de nueva generación están emergiendo como el

futuro en la práctica clínica, se espera que estas tecnologías reemplacen pronto a las pruebas convencionales en el diagnóstico rutinario. (28)

## **Riesgo**

La estratificación del riesgo en la LLA es fundamental para adaptar el tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente, mejorando así sus posibilidades de recuperación. Este proceso detallado y cuidadoso implica analizar diversos factores clínicos, biológicos y genéticos. Clasificar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo es esencial para decidir la intensidad y el tipo de tratamiento que cada uno necesita. De esta manera, se puede maximizar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos secundarios, ofreciendo una atención más personalizada y adecuada a cada situación única. Para aquellos pacientes con riesgo estándar, es decir que no cumplen con ningún factor de riesgo adverso constituyen alrededor de entre el 50% y el 60% de todos los casos.

Estos pacientes tienen una supervivencia global a 5 años superior al 50%-60%, y en algunos casos seleccionados de buen pronóstico, puede llegar al 70%-80%. En cambio, aquellos con algún factor predictor desfavorable y/o una mala respuesta al tratamiento con EMR positivo, se clasifican como de alto riesgo con una supervivencia global a 5 años del 40% al 50%. (37)

Identificar a qué grupo de riesgo pertenece cada paciente es esencial para crear un plan de tratamiento adecuado y eficaz. Los pacientes clasificados como de alto riesgo pueden beneficiarse de tratamientos más intensivos, como el TCPH y otras terapias innovadoras. En contraste, los pacientes de riesgo estándar suelen responder bien a la quimioterapia, obteniendo resultados positivos con un menor riesgo de complicaciones graves relacionadas con el tratamiento. (37)

A continuación, se muestra una tabla con los factores pronósticos en LLA.

	Riesgo favorable	Riesgo adverso
<b>Características clínicas y demográficas</b>		
Edad	1 año a <10 años	<1 año o >10 años
Sexo	Femenino	Masculino
Raza	Blanca, asiáticos	Negra, hispanos
<b>Características clínicas, biológicas o genéticas de la Leucemia</b>		
Involucro a SNC	No	Si
Cuenta en sangre al diagnóstico	<50x10 <sup>9</sup> células por L para LLA B <100x10 <sup>9</sup> células por L para LLA T	>50x10 <sup>9</sup> células por L para LLA B >100x10 <sup>9</sup> células por L para LLA T
Inmunofenotipo	Linaje B → B común, Pre-B Linaje T → T Cortical	Linaje T → Pro/pre-T, T madura Linaje B → Pro-B
Características citogenéticas	Hiperdiploidia, ETV-RUNX, TCF3-PBX1 y Trisomías de cromosomas 4,10 o 17.	Hipodiploidia, BCR-ABL1 cromosoma Filadelfia positivo, rearrreglos de MLL(KMT2A), TCF3-HLF, cariotipo complejo (>de 5 anormalidades cromosómicas) NOTCH1/FBWX7 no mutados y RAS/PTEN anormales
Características genómicas	Rearreglo de DUX4	Mutaciones o deleciones de IKZF1, cromosoma Filadelfia-like, rearrreglo de MEF2D
<b>Respuesta al tratamiento</b>		
EMR	<0.01% después de la inducción <0.01%/positivo después/durante la consolidación y antes/después del trasplante alogénico	≥0.01% después de la inducción ≥0.01%/positivo después/durante la consolidación y antes/después del trasplante alogénico
Sensibilidad a corticoesteroides	Recuento de blastos en sangre periférica <1 × 10 <sup>9</sup> /L al final de la prefase	Recuento de blastos en sangre periférica ≥1 × 10 <sup>9</sup> /L al final de la prefase
Eliminación temprana/incompleta de blastos (morfología de la médula ósea)	Blastos en la médula ósea del día 8-15 o al final de la inducción <5%	Blastos en la médula ósea del día 8-15 o al final de la inducción ≥5%
Tiempo hasta la respuesta completa	Al primer ciclo	>1 ciclo

Tabla 9. Factores pronósticos de LLA (37) (2)

### Riesgo citogenético

El ensayo internacional UKALLXII/ECOG-ACRIN E2993 incluyó a 1229 pacientes con leucemia linfoblástica aguda BCR-ABL12 B-ALL, de 14 a 65 años. De estos, el 93% logró remisión, pero el 41% recayó en una mediana de 13 meses, con una supervivencia global a cinco años del 42%. Se realizó subtipificación genómica en 282 muestras, identificando:

- 29.5% con resultados favorables (SG a 5 años del 65-80%): Rearreglo de DUX4, ETV6-RUNX1/-like, TCF3-PBX1, PAX5 P80R, hiperdiploide alto.
- 50.2% con genotipos de alto riesgo (SG a 5 años del 0-27%): Ph-like, KMT2A-AFF1, hipodiploide bajo/casi haploide, rearrreglos de BCL2/MYC.
- 20.3% con genotipos de riesgo intermedio (SG a 5 años del 33-45%): PAX5alt, ZNF384/-like, rearrreglos de MEF2D (38)

<b>Grupo de riesgo genético</b>	<b>Definición</b>
<b>Riesgo estándar (RE)</b>	LLA B con ZNF384-r, Hiperdiploidia y otras anormalidades
<b>Riesgo alto (RA)</b>	KMT2A-r
<b>Riesgo muy alto (RMA)</b>	Baja hipodiploidia, cariotipo complejo, anormalidades en JAK-STAT
<b>Fusiones de activación de tirosina quinasa</b>	BCR-ABL1, fusiones de clase ABL

Tabla 10 Clasificación revisada del riesgo genético para adultos con (39)

### Infiltración a sistema nervioso central

En adultos con LLA la incidencia de infiltración del sistema nervioso central (SNC) en el momento del diagnóstico es aproximadamente entre el 5% y el 11%. Sin la profilaxis dirigida SNC las tasas de recaídas a dicho sitio oscilan entre el 30% y el

40%, lo que justifica el uso rutinario de la profilaxis dirigida al SNC como un componente estándar en el manejo de la LLA. Con las medidas de tratamiento profiláctico las tasas de recaídas en el SNC han disminuido a entre el 4% y el 15%. (40)

A lo largo del tiempo, se han creado diversas estrategias para tratar la enfermedad del sistema nervioso central. Estas incluyen la quimioterapia sistémica en dosis altas, la quimioterapia intratecal (IT) y diferentes intervenciones de radioterapia (RT), como la irradiación craneal y la irradiación craneoespinal. (41)

<b>Grado de enfermedad en SNC al diagnóstico</b>	<b>Definición</b>
<b>CNS-1</b>	No hay blastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (independientemente del recuento de leucocitos o eritrocitos en el LCR)
<b>CNS-2</b>	a. <5 leucocitos por $\mu\text{L}$ + blastos + <10 eritrocitos por $\mu\text{L}$ * b. <5 leucocitos por $\mu\text{L}$ + blastos + >10 eritrocitos por $\mu\text{L}$ c. $\geq 5$ leucocitos por $\mu\text{L}$ + blastos + $\geq 10$ eritrocitos por $\mu\text{L}$ ; leucocitos en LCR <2 $\times$ leucocitos en sangre periférica
<b>CNS-3</b>	a. $\geq 5$ leucocitos por $\mu\text{L}$ + blastos + <10 eritrocitos por $\mu\text{L}$ b. $\geq 5$ leucocitos por $\mu\text{L}$ + blastos + $\geq 10$ eritrocitos por $\mu\text{L}$ ; leucocitos en LCR >2 $\times$ leucocitos en sangre periférica c. Evidencia clínica de enfermedad en el SNC†

*Tabla 11 Clasificación de la enfermedad en el SNC según el sistema de clasificación de Children's Oncology Group*

*\*Constituye una punción lumbar traumática.*

*† Incluye parálisis de nervios craneales u otros déficits neurológicos evidentes no atribuibles a otras causas*

*Nota: Se considera que el recuento de eritrocitos en el LCR es bajo (<10 eritrocitos por  $\mu\text{L}$ ) o alto (>10 eritrocitos por  $\mu\text{L}$ ) (40)*

Los factores de riesgo para involucro de SNC al momento del diagnóstico incluyen recuentos hiperleucocitosis más de 30,000/ $\mu$ L en LLA B y más de 100,000/ $\mu$ L en LLA T, niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) por encima de tres veces el límite superior normal, citogenética de riesgo adverso como el cromosoma filadelfia y LLA linaje celular T. (40)

La forma en que se presenta clínicamente la implicación leucémica en el SNC puede variar enormemente. Los pacientes pueden no mostrar síntomas o presentar indicios de aumento de la presión intracraneal, neuropatías craneales focales, cambios en el estado mental o signos de compromiso de la médula espinal, dependiendo de la zona afectada. Para diagnosticar, se realiza una punción lumbar (PL) para obtener líquido cefalorraquídeo (LCR), que es el procedimiento mínimo necesario. Debido a la baja cantidad de células en las muestras de LCR, la citología tiene una alta especificidad (95%), pero una sensibilidad más baja que por lo general es menos del 50%, en cambio la citometría de flujo se ha convertido en una herramienta más sensible para detectar la afectación del SNC en pacientes con leucemia, en comparación con la citología tradicional. Además, se realizan imágenes del SNC, generalmente una resonancia magnética con contraste, en pacientes que presentan síntomas o signos neurológicos. La LLA puede afectar el SNC a través de la infiltración de los nervios craneales, la afectación de las leptomeninges y, con menos frecuencia, lesiones en el tejido cerebral. Para aquellos con síntomas oculares, también se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva.(42)

### **Tratamiento**

El tratamiento de primera línea para la LLA generalmente se estructura en cuatro fases a lo largo de 2 a 3 años: inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento a largo plazo. Además, se administra tratamiento dirigido para prevenir recaídas a SNC. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas se

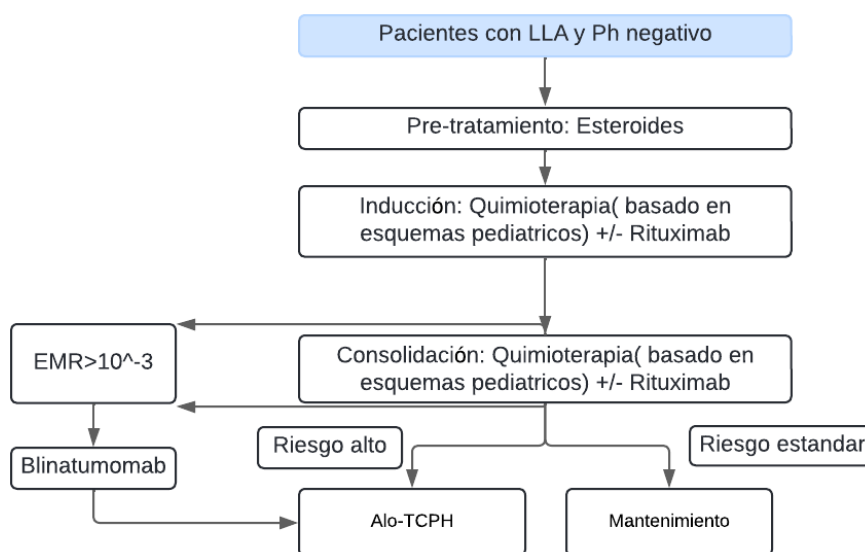
reserva para pacientes con enfermedad de alto riesgo o enfermedad residual mínima persistente. La adopción de regímenes inspirados en tratamientos pediátricos para pacientes mayores, inicialmente en adolescentes y adultos jóvenes (AYAs) y luego en pacientes de hasta 50-60 años, ha incrementado la supervivencia global a 5 años a más del 50%, alcanzando incluso el 70-80% en subgrupos de la enfermedad con pronóstico favorable.

En contraste de pacientes mayores de 60 años, con una supervivencia global a 5 años inferior al 20%.<sup>(2)</sup>

Los algoritmos de tratamiento de LLA en adultos varía según la presencia del cromosoma filadelfia, donde la terapia inspirada en protocolos pediátricos es el tratamiento estándar.

### Tratamiento de LLA B.

#### LLA B Cromosoma Filadelfia negativo.



*Ilustración 6 Algoritmo de tratamiento en LLA Ph negativo*

Los adolescentes y AYA's (de 15 a 39 años) con LLA deben ser tratados con regímenes basados en protocolos pediátricos, y estos mismos regímenes pueden ser considerados para adultos en buena condición física hasta los 55 años. Los

adultos mayores de 60 años deben recibir tratamientos menos intensivos. Aquellos que alcancen una remisión completa negativa para la EMR después de la inducción deben continuar con la terapia de consolidación y mantenimiento. Para los pacientes con características de alto riesgo, en especial aquellos con LLA tipo Ph-like, se debe contemplar el trasplante alogénico de células hematopoyéticas como parte de la consolidación.(43)

#### Tratamiento para AYA Ph negativo

En el estudio CALGB10403 en cuya metodología utilizo mismas dosis de tratamiento del esquema AALL0232 del Children's Oncology Group, donde se incluyo a 318 pacientes, de los cuales solo 295 fueron elegibles y evaluables para respuesta. Con una mediana de edad fue 24 años y como resultados se obtuvo una mediana de SLE de 78.1 meses, más del doble del control histórico (30 meses), y SLE a 3 años de 59% (IC 95%, 54%-65%), la mediana de SG no se alcanzó y la SG a 3 años fue del 73%(IC del 95%, 68%-78%). (44)

Es conocido que la asparaginasa presenta un mayor riesgo de complicaciones hepáticas, pancreáticas y trombóticas en adultos, especialmente en aquellos con sobrepeso por lo que se están explorando nuevos enfoques para reducir las toxicidades y mejorar la adherencia al tratamiento. Un régimen modificado del estudio CALGB 10403 probó la pegaspargasa en dosis reducidas ( $\leq 1000$  IU/m<sup>2</sup>) en pacientes adultos, logrando niveles terapéuticos efectivos y significativamente menores tasas de toxicidades graves. (45)

En América Latina se desarrolló un estudio para valorar seguridad y eficacia de CALGB 10403 modificado en esta población, donde se incluyeron 95 pacientes con mediana de edad de 23 años, los cuales 87.8% lograron respuesta completa después de inducción, durante el seguimiento 28.3% recayó. La OS a 2 años fue de 72.1% y la mortalidad asociada a tratamiento 9.5%, lo que confirma que es un esquema de tratamiento seguro y eficaz en población latinoamericana.(46) Por otro

lado, el estudio GRALL-R 2005 demostró que al añadir rituximab a la quimioterapia en pacientes con LLA B Ph negativo y CD20 positivo, la SLE mejoró al 65% a los seis años, mientras que la SG alcanzó el 60%(47)

Actualmente se están implementando mas estrategias de tratamiento como en el ensayo clínico fase 3 del Children's Oncology Group AALL1732 que esa evaluando el uso de Inotuzumab Ozogamicina un anticuerpo monoclonal conjugado anti CD22, en combinación con quimioterapia en pacientes de alto riesgo recién diagnosticados con LLA y Ph negativo con rango de edad entre 1 a 24 años. (NCT03959085) Venetoclax, también está siendo investigado en combinación con regímenes de quimioterapia basados en pediátricos para AYA's recién diagnosticados (NCT05386576 y NCT05157971).

#### Tratamiento para adultos <60 años Ph negativo

El ensayo de fase III ECOG-ACRIN E1910, incluyó pacientes de entre 30 y 70 años con mediana de edad 51 años, reveló una mejora significativa en la supervivencia global al añadir blinatumomab a un régimen de quimioterapia intensiva en aquellos pacientes con MRD indetectable. Sin impacto en el incremento de las toxicidades ni las muertes. En los pacientes mayores de 55 años, se omitió el uso de pegaspargasa. Los pacientes que recibieron blinatumomab no alcanzaron la mediana de supervivencia, mientras que el grupo con solo quimioterapia tuvo una mediana de 71.4 meses. La Supervivencia global en este estudio el 85% de los pacientes con blinatumomab estaban vivos, en comparación con el 68% de los tratados solo con quimioterapia. La supervivencia libre de recaída a 3 años fue de 80% vs 64%. El análisis de subgrupos mostró que el beneficio de supervivencia de blinatumomab era mayor en pacientes menores de 55 años. Para los pacientes con MRD positivo, la mediana de supervivencia no se alcanzó en aquellos que recibieron blinatumomab, mientras que fue de solo 22.4 meses en el grupo con

quimioterapia estándar. Estos resultados han establecido un nuevo estándar de tratamiento para la LLA adulta Ph-. (48)

La incorporación de blinatumomab a otros regímenes como Hyper-CVAD o Inotuzumab más mini-hyperCVD también ha demostrado llevar a remisiones duraderas. En el ensayo de fase II GIMEMA LAL2317, el 93% de los pacientes lograron una remisión MRD negativa y una supervivencia del 71% al añadir blinatumomab a un régimen de quimioterapia pediátrico. Futuros estudios deberán determinar la mejor forma de integrar blinatumomab, el número de ciclos adecuados y el papel del trasplante alogénico en pacientes EMR positivos tras la el tratamiento con blinatumomab. (49)

#### Tratamiento para adultos >60 años Ph negativo

La LLA en estos pacientes a menudo presenta alteraciones genéticas de alto riesgo que confieren resistencia a la quimioterapia convencional. Además, las comorbilidades comunes en los pacientes mayores dificultan la aplicación de tratamientos con la misma intensidad que en los pacientes más jóvenes. Fármacos como la asparaginasa y la vincristina resultan más tóxicos en personas mayores, lo que lleva a evitarlos o reducir sus dosis. Los regímenes de tratamiento prolongados y la necesidad de visitas hospitalarias frecuentes son desafíos adicionales para muchos adultos mayores.

Diversos estudios han subrayado la alta mortalidad durante la fase de inducción en pacientes mayores con LLA cuando se emplean regímenes estándar intensificados, lo que ha llevado a la modificación de varios protocolos de inducción. En el estudio LLA96 del grupo PETHEMA, la inducción de adultos mayores ( $\geq 55$  años) con un régimen de cinco medicamentos resultó en una tasa de mortalidad del 70% durante la inducción y una baja tasa de remisión completa del 30%. Posteriormente, este protocolo fue ajustado, eliminando la asparaginasa y la ciclofosfamida de la inducción, lo que mejoró la tasa de mortalidad durante la inducción al 22%. (50)

De manera similar, en el ensayo UKALL14, se observó una notable disminución de la mortalidad durante la inducción en pacientes mayores de 55 años mediante la reducción de las dosis de asparaginasa pegilada y antraciclinas. (51)

En pacientes mayores de 60 años con ciclofosfamida en dosis fraccionadas, vincristina, doxorubicina y dexametasona (Hyper-CVAD) mostró una tasa de remisión completa alentadora del 84% con una tasa de mortalidad durante la inducción del 10%, sin embargo el 34% de los pacientes falleció posteriormente en remisión, siendo la mayoría de estos decesos resultado de complicaciones infecciosas. (52)

Esta situación subraya la necesidad de equilibrar la intensidad del tratamiento con la capacidad de los pacientes mayores para tolerar los efectos secundarios, y destaca la importancia de estrategias personalizadas para minimizar riesgos y mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes vulnerables.

Número del ensayo clínico	Régimen	Pacientes (n)	Contexto de la enfermedad	Edad media (años; rango)	CR o ORR (%)	PFS	OS
<b>NCT01371630</b>	Inotuzumab + mini-hyperCVD	52	Recién diagnosticados	68 (64–72)	98	49% a los 3 años	55% a los 3 años
<b>NCT01564784</b>	Inotuzumab	60	Recaída/refractarios	65 (55–78)	70	4.9 meses (mediana)	5.6 meses (mediana)
<b>NCT03249870</b>	Inotuzumab + quimioterapia menos intensiva	131	Recién diagnosticados	69	88.5 (CR/CRp)	64.9% a 1 año	72.5% a 1 año
<b>NCT03460522</b>	Inducción con Inotuzumab + consolidación con quimioterapia	43	Recién diagnosticados	64 (56–80)	100 (CR/CRi)	73% a los 2 años	77% a los 2 años

<b>NCT03739814</b>	Inducción con Inotuzumab + consolidación con blinatumomab	33	Recién diagnosticados	71 (60–84)	97	85% a 1 año (EFS)	75% a 1 año
<b>NCT02143414</b>	Blinatumomab	29	Recién diagnosticados	75 (66–84)	66 (CR/CRi)	37% a los 3 años (DFS)	34% a los 3 años

Tabla 12 Ensayos clínicos que utilizan inmunoterapia en la población de adultos mayores con LLA Ph- adaptado de : (43)  
**CRp**: Remisión Completa con Recuperación Parcial de Plaquetas **CRi**: Remisión Completa con Recuperación Incompleta  
**ORR**: Tasa de Respuesta Global

### LLA Ph-Like.

Es una subcategoría única y de alto riesgo de LLA-B que representa entre el 15 y el 30% de los casos, con una mayor incidencia en las poblaciones de adolescentes y adultos jóvenes (20-30%), especialmente entre los pacientes de origen hispano. Esta entidad se reconoce por tener un perfil de expresión génica que se asemeja al de la LLA BCR::ABL1 positiva, pero carece del gen de fusión BCR::ABL1 y de la característica t (9;22).(53) El panorama genómico de la LLA Ph-like incluye una amplia variedad de alteraciones genéticas, como fusiones de clase ABL o reordenamientos de Jak2, lo que ha llevado a la incorporación de agentes dirigidos en el tratamiento de este subtipo desafiante de LLA. (54)

Varios estudios están investigando la seguridad y eficacia del dasatinib o el ruxolitinib en pacientes recién diagnosticados o en recaída con LLA Ph-like con fusiones de clase ABL o reordenamientos de CRLF2/JAK, respectivamente. Es importante señalar que estos ensayos incluyeron solo a poblaciones pediátricas y de adolescentes y adultos jóvenes en el escenario de tratamiento inicial, y su eficacia en la población adulta sigue siendo incierta. (43) Actualmente no hay una recomendación clara para el uso de trasplante alogénico de células hematopoyéticas en adultos con LLA Ph-like en primera remisión completa (CR1)

Alteración Ph-like	Agente	Estado de la enfermedad	Rango de edad (años)	Ensayo clínico (protocolo)	Fase del ensayo
<b>Fusión de clase ABL</b>	Dasatinib	Recién diagnosticado	1–18	NCT03117751 (SJCRH Total XVII)	3
<b>Fusión de clase ABL</b>	Dasatinib	Recién diagnosticado	1–30	NCT01406756 (COG AALL1131)	3
<b>Fusión de clase ABL</b>	Dasatinib	Recaída	≥ 10	NCT02420717 (MDACC)	1/2
<b>Vía CRLF2/JAK</b>	Ruxolitinib	Recién diagnosticado	1–18	NCT03117751 (SJCRH Total XVII)	3
<b>Vía CRLF2/JAK</b>	Ruxolitinib	Recién diagnosticado	1–21	NCT02723994 (COG AALL1521)	2
<b>Vía CRLF2/JAK</b>	Ruxolitinib	Recién diagnosticado	18–39	NCT03571321	1
<b>Vía CRLF2/JAK</b>	Ruxolitinib	Recaída	≥ 10	NCT02420717 (MDACC)	1/2

Tabla 13 Ensayos clínicos en curso para LLA Ph-like con fusiones de clase ABL o reordenamientos de CRLF2/JAK Adaptado de (43)

### Tratamiento de la LLA B Ph- en adultos con recaída o refractaria

La introducción de Inotuzumab y blinatumomab en el tratamiento de LLA en recaída/refractaria ha mejorado significativamente los resultados de supervivencia en comparación con la quimioterapia estándar sola.

El ensayo clínico fase III TOWER donde se incluyeron pacientes con LLA R/R los cuales aleatoriamente se asignaron a recibir blinatumomab (271 pacientes) o quimioterapia(134 pacientes ) resultando con una mediana de supervivencia global fue de 7.7 meses en el grupo de blinatumomab y de 4.0 meses en el grupo de quimioterapia, las tasas de remisión dentro de las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento fueron significativamente más altas en el grupo de blinatumomab que en el grupo de quimioterapia, tanto en lo que respecta a la remisión completa con recuperación hematológica completa (34% frente a 16%,  $P<0.001$ ) como en lo que respecta a la remisión completa con recuperación hematológica completa, parcial o incompleta (44% frente a 25%,  $P<0.001$ ). (55)

En un ensayo multicéntrico de fase 3 (INO-VATE) que incluyó a 218 pacientes adultos con LLA de células B positivas para CD22, se comparó Inotuzumab con la

quimioterapia de rescate estándar. Las tasas de respuesta general y de(43) EMR negativa fueron significativamente más altas con Inotuzumab en comparación con la quimioterapia (80.7% frente a 29.4%,  $P < 0.001$ , y 78.4% frente a 28.1%,  $P < 0.001$ , respectivamente). Además, más pacientes que recibieron Inotuzumab pudieron someterse a un trasplante de células madre hematopoyéticas (39.6% frente a 10.5 %;  $P < 0.001$ ). La duración mediana de la remisión y la supervivencia libre de progresión fueron significativamente más largas con Inotuzumab (4.6 frente a 3.1 meses;  $P = 0.03$ , y 5.0 frente a 1.8 meses;  $P < 0.001$ , respectivamente). La mediana de supervivencia global fue de 7.7 meses frente a 6.2 meses. Estos resultados fueron confirmados posteriormente con un seguimiento más prolongado en 326 pacientes, mostrando tasas de supervivencia global a 2 años de 23% frente a 10% ( $P = 0.01$ ) a favor de Inotuzumab. (56)

Número del ensayo clínico	Régimen (estudio)	Pacientes (N)	Edad mediana (años; rango)	CR (%)	Negatividad de MRD (%)	OS (mediana; meses)
NCT01371630	Mini-Hyper-CVD + Venetoclax	22	46 (20–70)	43	45	7.1
NCT02013167	Blinatumomab (TOWER)	271	41 (18–80)	44	82	7.7
NCT01207388	Blinatumomab (BLAST Trial)	113	45 (18–76)	44	78	36.5
NCT01564784	Inotuzumab (INO-VATE)	164	47 (18–78)	80.7	78.4	7.7
NCT01371630	Inotuzumab mini-HyperCVD	67	34 (17–87)	78	82	14
NCT01371630	Inotuzumab mini-HyperCVD + Blinatumomab	45	42 (18–79)	67	85	37
NCT02614066	Brexucabtagene autoleucel	55	40 (28–52)	71	97	25.4
NCT02435849	Tisagenlecleucel	97	11(3-24)	66	98	NA

Tabla 14 Tratamiento de la LLA B Ph- en adultos con recaída o refractaria (43)

## Terapia CAR-T

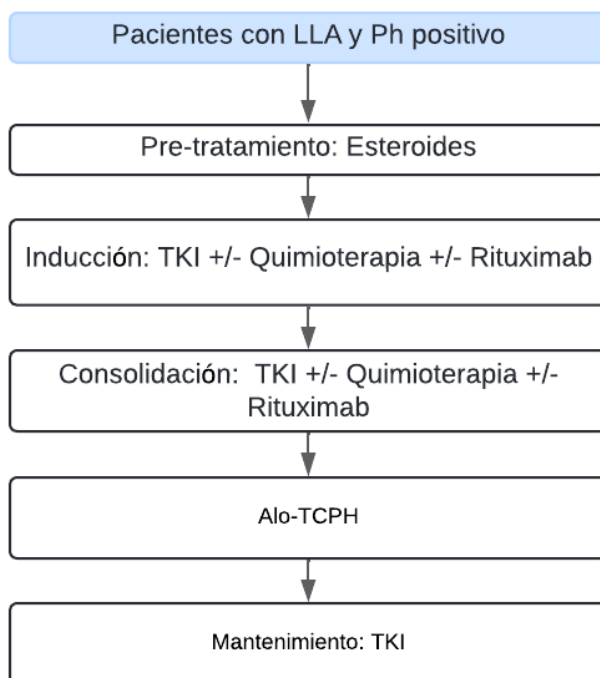
Las terapias con células CAR T han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la LLA B en recaída o refractaria.

Tisagenlecleucel, una terapia de células CAR T dirigida contra CD19, ha sido aprobada para tratar la LLA B en recaída o refractaria en pacientes pediátricos y jóvenes adultos de hasta 25 años. Por otro lado, el brexucabtagene autoleucel, otra terapia CAR dirigida contra CD19, ha sido aprobado para adultos con LLA B en recaída o refractaria, según los resultados del ensayo ZUMA-3. En este estudio, el brexucabtagene mostró una tasa de respuesta del 71% (97% negativo para EMR), con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 11.6 meses y una mediana de supervivencia global de 25.4 meses. De los pacientes incluidos, el 45% había recibido blinatumomab previamente y el 42% había pasado por un trasplante de células madre hematopoyéticas. Los pacientes que habían recibido blinatumomab previamente tuvieron una tasa de CR del 60% frente al 80% en aquellos que no lo habían recibido. En cuanto a los que habían recibido un trasplante, la tasa de CR fue del 70%, mientras que en los que no lo habían recibido fue del 72%. (57)

UCART22, un producto CAR T-células alogénico dirigido contra CD22, se está estudiando actualmente en el estudio fase 1 de escalamiento de dosis BALLI-01 (NCT04150497).

Aunque estas terapias CAR T han demostrado ser efectivas, presentan desafíos. El alto costo de los productos y el tiempo prolongado de fabricación son barreras significativas que limitan el número de pacientes que pueden beneficiarse de estos tratamientos innovadores.

## LLA Cromosoma Filadelfia Positivo



*Ilustración 7. Algoritmo de tratamiento en LLA Ph positivo*

En la era previa a los inhibidores de tirosina quinasa; la tasa de respuesta completa era menor en comparación con los pacientes con LLA Ph negativo, con tasas de CR inferiores al 70% y una supervivencia global a largo plazo inferior al 20%. La quimioterapia intensiva seguida de Alo-TCPH se convirtió en el estándar de tratamiento para los pacientes con LLA Ph positivo, pero la disponibilidad de donantes y la mortalidad relacionada con el tratamiento limitan su viabilidad en la población adulta, haciendo énfasis en la necesidad de nuevas estrategias en el manejo de la Ph+ ALL. (58)

### Imatinib TKI de primera generación

Imatinib combinado con hyper-CVAD fue evaluado inicialmente en 54 pacientes con LLA Ph positivo, incluyendo tanto a aquellos que recibían tratamiento de primera línea como a los que tenían enfermedad R/R. La incorporación de imatinib

resultó en una tasa de RC del 93% y una tasa de SG a 5 años del 43%. 30% de los pacientes se sometieron a alo-TCPH(59)

El estudio UKALLXII/ECOG2993 mostró que la adición de imatinib a la quimioterapia intensiva, tanto durante la fase de inducción como de manera secuencial, resultó en una tasa de remisión completa del 92% significativamente superior al 82% observado en la cohorte que no recibió imatinib ( $P = 0.004$ ). La supervivencia global a 4 años también fue mayor con el régimen que incluía imatinib (38% frente al 22%;  $P = 0.003$ ). El uso de imatinib facilitó que una mayor proporción de pacientes pudiera someterse a alo-TCPH (71% frente al 50%), lo que podría explicar en parte el aumento en la supervivencia observado en este contexto. (60)

#### TKI de segunda generación

Dasatinib, combinado con hyper-CVAD, se ha utilizado para el tratamiento inicial de la LLA con Ph positivo. En un seguimiento a largo plazo de un ensayo de fase 2, de los 72 pacientes tratados con edad media de 55 años, 96% lograron RC y 65% alcanzaron una respuesta molecular mayor con niveles indetectables de transcripción de BCR-ABL1. La SG a 5 años fue del 46%. Solo el 17% pacientes se sometieron a Alo-TCPH en la RC1 lo que sugiere que es posible obtener buenos resultados en LLA Ph positivo sin necesidad de Alo-TCPH, especialmente en aquellos pacientes que logran respuestas moleculares profunda (61) Combinar dasatinib o nilotinib con quimioterapia intensiva resultó en tasas comparables de Rc del 96% al 100%, respuesta molecular del 60% al 83%, y supervivencia a largo plazo entre el 45% y el 46%. (19)

#### Ponatinib TKI de tercera generación

Ponatinib, un TKI de tercera generación, ha demostrado una notable eficacia contra las leucemias Ph positivas incluyendo aquellas con la mutación T315I.

La combinación de ponatinib con quimioterapia intensiva se evaluó como tratamiento inicial para la LLA Ph positiva en un estudio de seguimiento a largo plazo con hyper-CVAD y se trataron 86 pacientes con una edad media de 46 años, y todos los pacientes con enfermedad activa lograron RC sin muertes tempranas. La tasa global de respuesta molecular fue del 84%, alcanzando el 74% a los tres meses. Un 22% de los pacientes se sometieron a alo-TCPH en RC1. La tasa de SG a cinco años se estimó en 73%. (62) Un metaanálisis que incluyó 26 ensayos clínicos corroboró la efectividad de ponatinib. Los pacientes tratados con ponatinib mostraron tasas más altas de respuesta molecular y SG a tres años en comparación con aquellos tratados con TKIs de generaciones primera y segunda generación, con un 79% frente al 34% en respuesta molecular y un 79% frente al 50% en OS (19)

#### Blinatumomab en combinación con TKI's

Un análisis retrospectivo de pacientes con LLA positiva para Ph mostró que la combinación de blinatumomab con TKIs fue muy eficaz, alcanzando una tasa de respuesta molecular del 75% y una tasa de SG al año del 73%. (19)

Se llevó a cabo un ensayo de fase 2 para evaluar la combinación de ponatinib y blinatumomab sin quimioterapia en el tratamiento de primera línea en LLA Ph positivo, donde 30 pacientes con mediana de edad de 57 años habían sido tratados. La tasa de respuesta completa con recuperación hematológica incompleta fue del 95%, y las tasas de respuesta molecular tras un ciclo y en general fueron del 61% y 86%, respectivamente. SH (63)

#### Tratamiento de LLA T

Ensayo	Pacientes con LLA T(n)	Supervivencia libre de enfermedad	Supervivencia global
COG AALL0434	1596	85.3%, a 5 años	89.5%, a 5 años

<b>UKALL XII/ECOG 2993</b>	356	58%, a 5 años	48%, a 5 años
<b>NOPHO-ALL2008</b>	278	74%, a 5 años	75%, a 5 años
<b>GRAALL-2003</b>	76	63%, a 3.5 años	60% a 5 años
<b>CALGB 10403</b>	71	65%, a 3 años	68%, a 3 años
<b>MDACC Hyper-CVAD</b>	38	55%, a 5 años	48%, a 5 años
<b>CALGB 8811</b>	31	57%, a 3 años	69%, a 3 años
<b>DFCI 01-175</b>	18	87%, a 4 años	76%, a 4 años

Tabla 15. Regímenes de tratamiento de primera línea con múltiples agentes y resultados específicos para LLA -T (64)

En adultos con LLA-T de reciente diagnóstico, la quimioterapia estándar actual permite alcanzar una RC en el 80-90% de los casos. Los subtipos de bajo riesgo suelen tener un pronóstico favorable, mientras que los subtipos de alto riesgo tienen peores resultados, con una SG a 5 años del 39%

Nelarabina, un análogo de antimetabolito, está aprobado para LLA T en recaída/refractaria en adultos, con tasas de RC del 31-36% y una tasa de SG a 1 año del 24-28% . (65) La combinación de nelarabina con ciclofosfamida y etopósido ha mostrado resultados prometedores en comparación con la monoterapia en pacientes pediátricos y adultos . El grupo que recibió la combinación logró una RC en el 62% de los casos, frente al 40% en el grupo de monoterapia, y presentó una tasa de SG a 24 meses del 53% frente al 8% del grupo de monoterapia, el 88% de los pacientes que respondieron a la terapia combinada fueron aptos para alo-TCPH y tanto la combinación con nelarabina como el alo-TCPH se asociaron con una mejora en la OS. (66) Recientes estudios han demostrado también la actividad de la inhibición de BCL2 y BCL XL en LLA R/R sugiriendo que la combinación de venetoclax con navitoclax o con quimioterapia podría ser una estrategia adicional para tratar la enfermedad refractaria o en recaída. La combinación de venetoclax y navitoclax con quimioterapia a baja dosis mostró eficacia en la LLA R/R mientras limita las toxicidades (NCT03181126) Este ensayo de fase I incluyó a 47 pacientes, con una edad mediana de 29 años y una mediana de 4 líneas previas de tratamiento. De los 47 pacientes altamente refractarios tratados, 60% lograron una respuesta, con un 57% EMR negativo. La duración mediana de la respuesta en

todos los respondedores fue de 4.2 meses y la supervivencia global mediana fue de 9.7 meses para pacientes con LLA de células B y 6.6 meses para pacientes con LLA de células T .(67)

Tabla 16 Ensayos clínicos en curso para LLA B y T Ph- R/R (43)

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Existen dos tipos principales de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, autólogo que implica el uso de las propias células madre del paciente para rescatar la médula ósea después de la administración de

Ensayo clínico (protocolo)	Régimen	Rango de edad (años)	Enfermedad
NCT04065399 (AUGMENT-101)	SNDX-5613	≥ 30 días	LLA R/R con MLL/KMT2Ar o NPM1m
NCT05016947 (DFCI 21-196)	Venetoclax + InO + Dexametasona	≥ 18	LLA B CD22+ R/R
NCT03504644 (EA9152)	Venetoclax + Vincristina	≥ 18	LLA B o T R/R
NCT05192889 (RAVEN)	Venetoclax + Navitoclax	4-30	LLA B o T R/R
NCT03181126 (M16-106)	Venetoclax + Navitoclax + Quimioterapia	≥ 4	LLA B o T R/R
NCT04521231	Blinatumomab subcutáneo	≥ 18	LLA B R/R
NCT02879695	Blinatumomab + Nivolumab +/- Ipilimumab	≥ 60	LLA B o MPAL R/R
NCT05182385 (GMALLBLIVEN)	Venetoclax + Blinatumomab	≥ 18	LLA B R/R o MRD positivo
NCT05657652	Venetoclax + cladribina + citarabina	13-65	LLA B R/R
NCT03705507	Selumetinib + dexametasona	Grupo P: < 18 Grupo A: ≥ 18	LLA B o T R/R con mutaciones activadoras de la vía RAS
NCT05149378	Venetoclax + azacitidina	15-65	LLA T R/R
NCT05038644	XmAb18968	≥ 18	LLA T R/R
NCT03817320	Ixazomib oral + Quimioterapia	≤ 21	LLA R/R
NCT04315324	OBI-3424	≥ 18	LLA T R/R
NCT03384654	Daratumumab + Quimioterapia	1-30	LLA T R/R
NCT05289687	Daratumumab	≥ 18	LLA T MRD positivo
NCT05038644	XmAb18968 (CD3-CD38)	≥ 18	LLA T R/R

quimioterapia mieloablativa, cuyo objetivo de este tipo de trasplante es erradicar

las células neoplásicas residuales que han demostrado resistencia intermedia a las dosis estándar de quimioterapia. En cambio, el TCPH alogénico implica la infusión de células progenitoras de un donante relacionado o no relacionado donde el sistema inmunológico del donante juega un papel crucial en la eliminación de la enfermedad mediante el efecto injerto contra leucemia o tumor. Los pacientes suelen recibir terapia inmunosupresora adicional con inhibidores de calcineurina, micofenolato mofetil y/o otros medicamentos (metotrexato, globulina antitumoral) para prevenir lo que se conoce como EICH (68)

En el 2022 se trasplantaron 46,143 pacientes de los cuales el 41.2% fueron alogénicos y 58.8% autólogos reportado en 689 centros europeos el cual el 17% de todos los trasplantes alogénicos correspondió a pacientes con diagnóstico de LLA. (69)

En México se reportó en el 2021, 525 trasplantes de médula ósea, de los cuales 56.7% fueron autólogos y 43.2% alogénicos en 33 centros de la república mexicana. (70)

*Tabla 17 Indicaciones de Alo TCPH en LLA en pacientes adultos (71)*

La ASTCT y la EBMT han publicado recientemente guías y declaraciones sobre las indicaciones del TCH en pacientes pediátricos y adultos con LLA, las cuales son basadas de múltiples publicaciones prospectivas y retrospectivas.

El estudio MRC UKALL XII/ECOG E2993 es un ensayo clínico relevante que ha

Subtipo de LLA	
<b>LLA B cromosoma Ph negativo</b>	RC1: Riesgo alto Riesgo estándar con EMR positivo al final de inducción RC2: Todos independientemente de estadificación de riesgo R/R: Opción clínica
<b>LLA B similar a cromosoma Ph</b>	RC1: EMR persistente, (CRLF2, IKZF1 o JAK2) RC2: Todos R/R: Opción clínica
<b>LLA B cromosoma Ph positivo</b>	RC1: Pacientes sin respuesta molecular a los 3 meses después del diagnóstico con cualquier TKI RC2: Todos R/R: Opción clínica
<b>LLA T</b>	RC1: Características moleculares de alto riesgo (NOTCH1/FBXW7, N/K-RAS, PTEN). Precursor temprano Riesgo estándar con EMR positivo final de inducción RC2: Todos R/R: Opción clínica

tenido una gran influencia en el tratamiento de la LLA en adultos.

El objetivo principal del estudio fue comparar la OS de pacientes con tratamiento a base de quimioterapia de inducción intensiva seguida de un trasplante de células hematopoyéticas alogénico, con la quimioterapia convencional en adultos con LLA en RC1. Como resultados de un total de 1913 pacientes la SG a 5 años de toda la cohorte fue de 39%, de los cuales pacientes Ph negativo tuvo una SG a 5 años de 43% frente al 22% de pacientes Ph positivo. Aquellos pacientes LLA Ph negativo con donante tuvieron una SG a 5 años de 53% vs aquellos que no tuvieron donante con 45% (p=.01). También se comparó quimioterapia estándar contra trasplante autólogo donde la SLE a 5 años fue de 41% en pacientes con quimioterapia frente al 32% en pacientes que se sometieron a Auto-TCPH. La SG a 5 años fue de 46% en el brazo de quimioterapia frente al 37% en paciente sometidos a Auto-TCPH. La mortalidad no relacionada a recaída fue de 16% para el brazo de Auto-TCPH frente al 8% de los pacientes que se trataron solo con quimioterapia. El estudio MRC UKALL XII/ECOG E2993 ha proporcionado evidencia sólida que respalda el uso del TCPH alogénico como una estrategia de tratamiento estándar para adultos con LLA en primera remisión completa, particularmente para aquellos con características de alto riesgo. (72)

Estudio	Número de pacientes	Características de alto riesgo	Supervivencia global	Conclusión
<b>LALA-87</b>	161	Filadelfia positivo, LLA indiferenciada, edad >35, Leu >30, tiempo a RC >4 semanas	SG a 5 años en el grupo de alto riesgo 44% frente 20% para el grupo de riesgo estándar. Valor P = 0.03	Beneficio de supervivencia con alo TCPH para pacientes de alto riesgo
<b>LALA-94</b>	259	LLA B con cualquiera de los siguientes: EMR positivo después inducción, t(4,11) u otras anomalías en 11q23, Leu >30	En el grupo de alto riesgo, SG a 5 años fue 38% para todo el grupo y 51% para los pacientes que recibieron Alo-TCPH	Beneficio de supervivencia con alo TCPH para pacientes de alto riesgo
<b>GOELALA02</b>	156	Edad >35, Leu >30, t(9;22), t(4;11), t(1,19), EMR positivo al final de inducción	OS a 6 años 75% vs 39% pacientes con donador frente pacientes sin donador en el grupo de alto riesgo	Beneficio de supervivencia con alo TCPH para pacientes de alto riesgo

<b>MRC/ECOG</b>	562	Edad >35, Leu >30 para LLA B y >100 para LLA T, Filadelfia positivo	Pacientes de alto riesgo tuvieron una SG a 5 años de 41% frente 35% para pacientes con donador contra pacientes sin donador , valor P = 0.2. Pacientes de riesgo estándar tuvieron una SG a 5 años de 62% versus 52% con donador y sin donador respectivamente, valor P = 0.02	Beneficio de supervivencia con alo TCPH para pacientes de riesgo estándar basado en factores de riesgo convencionales. Mostró un beneficio significativo en SLE con alo TCPH en el grupo de alto riesgo
<b>HOVON trial</b>	138	Tiempo a RC >4 semanas, t(9;22), t(4;11), t(1;19), inmunofenotipo pro-B, Leu >30 para LLA B y >100 para LLA T	SG a 5 años 61% versus 47% para el grupo con donador frente al grupo sin donador respectivamente (HR: 0.70; 95% CI 0.46–1.05; P = 0.08), sin diferencia obvia en el valor pronóstico de la disponibilidad de Donador entre pacientes de riesgo estándar y alto	Beneficio de supervivencia con alo TCPH más pronunciado para pacientes de alto riesgo

*Tabla 18 Conclusiones de estudios clave sobre Alo-TCPH en CR1 (73)*

Pero con los avances de tratamiento en la LLA Ph positivo actualmente se está cuestionando el beneficio adicional del trasplante de células hematopoyéticas al lograr remisiones moleculares profundas con inhibidores de tirosina quinasa más potentes. Pacientes tratados con HCVAD más un TKI sin HSCT, la tasa de supervivencia a 4 años es del 66% para aquellos que logran una respuesta molecular a los 3 meses, sugiriendo que el TCPH podría no ser necesario para estos pacientes. La supervivencia global a 5 años de los pacientes tratados con HCVAD más ponatinib que no se sometieron a TCPH fue del 83%. En contraste, los pacientes que no alcanzan al menos una respuesta molecular mayor pueden beneficiarse del TCPH en RC1(74)

Para tomar la decisión de realizar un alo-TCPH tras alcanzar una RC en LLA Ph positivo, se deben considerar varios factores: la elegibilidad clínica del paciente, ya que muchos pueden ser mayores o tener comorbilidades que incrementan la toxicidad; el logro de una remisión molecular completa; la disponibilidad de TKIs de nueva generación, como ponatinib, o anticuerpos monoclonales, como blinatumomab o inotuzumab, en caso de progresión de la enfermedad o pérdida de respuesta molecular; el acceso al monitoreo del transcrito BCR-ABL1 y la EMR y las tasas locales de toxicidad y mortalidad asociadas alo TCPH. (75)

Aquellos pacientes que se someten a Alo-TCPH que tienen LLA Ph positivo deben continuar con el mantenimiento de TKI de forma indefinida. Se sugiere un monitoreo inicial con aspirado de médula ósea cada 3 meses durante los primeros 1-2 años, y luego monitorear BCR-ABL1 mediante qPCR en sangre periférica indefinidamente. (75)

#### Blinatumomab pre-trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Un ensayo pediátrico de fase III, que incluyó pacientes con LLA Ph negativa para en primera recaída y de alto riesgo, mostró una mejora en la EFS a 2 años cuando se añadió blinatumomab a la quimioterapia de consolidación antes de realizar el trasplante alogénico. (76)

El estudio RIALTO sobre pacientes pediátricos con sobre LLA B en R/R concluyo que blinatumomab es seguro, sin eventos adversos fatales, con un 73.5% de los pacientes logrando remisión completa después de 2 ciclos de blinatumomab y realizando un trasplante alogénico, resultando en una tasa de supervivencia a 1 año del 87% (76)

Lograr negatividad de EMR antes del TCPH alogénico se asocia con una mejor supervivencia, en el análisis del estudio BLAST indicó una SG estimada del 50% a 5 años en pacientes que se sometieron a TCPH alogénico tras alcanzar negatividad de EMR post-blinatumomab. (77)

Recientemente se publicó el efecto de blinatumomab pre trasplante en población adulta, donde se incluyeron 117 pacientes con LLA que se sometieron a alo-TCPH, con una media de seguimiento de 36 meses, de los cuales el 26.5% recibió blinatumomab pre trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas donde como resultado se obtuvo que la SG a 2 años fue de 65.4% en el grupo que recibió blinatumomab frente a 45.6% sin blinatumomab pre trasplante( $p=0.05$ ), la SLE a 2 años fue de 42.2% en el grupo de blinatumomab frente 17.3% en aquellos que no lo utilizaron, se reportó una mortalidad no relacionada con recaídas menor

en el grupo de blinatumomab con 3.2% frente a 43% el grupo sin este tratamiento (p=0.02) así mismo el grupo que recibió blinatumomab tuvo menor incidencia de EICH grado 2 a 4 en un 27.5% frente a 56.7% en el grupo comparativo (p=0.009) dicho estudio se concluye que el uso de blinatumomab antes de alo-TCPH se asocia a mejora en supervivencia global y SLE, así como una menor mortalidad no relacionada a recaídas. (78)

Escalas de riesgo en trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

**1) EBMT Risk Score (European Group for Blood and Marrow Transplantation Risk Score)**

Es una herramienta que se utiliza para evaluar el riesgo asociado con el trasplante de células madre hematopoyéticas. Este considera varios factores clínicos y del paciente para predecir la supervivencia y las tasas de mortalidad no relacionada con la recaída en pacientes que se someten a un TCPH.(79)

<b>Factor</b>	<b>Puntuación 0</b>	<b>Puntuación 1</b>	<b>Puntuación 2</b>
<b>Edad del Paciente</b>	Menos de 20 años	20-40 años	Mayor de 40 años
<b>Estado de la Enfermedad antes del Trasplante</b>	Primera remisión completa (CR1)	Segunda remisión completa (CR2) o más	Enfermedad activa o en recaída
<b>Tiempo desde el Diagnóstico hasta el Trasplante</b>	Menos de 12 meses	Más de 12 meses	
<b>Tipo de Donante</b>	Donante relacionado HLA-idéntico	Donante no relacionado	
<b>Combinación de genero</b>	Otro	Donadora femenina, receptor masculino	

Tabla 19 EBMT Risk Score(79)

Cada factor se pondera según su impacto en los resultados del trasplante. Los puntajes totales varían entre 0 y 7, con puntuaciones más altas que indican un mayor riesgo.

**0 puntos:** Supervivencia estimada a 5 años del 80%

**1 punto:** Supervivencia estimada a 5 años del 70%

**2 puntos:** Supervivencia estimada a 5 años del 60%

**3 puntos:** Supervivencia estimada a 5 años del 50%

**4 puntos:** Supervivencia estimada a 5 años del 40%

**5 puntos:** Supervivencia estimada a 5 años del 30%

**6 puntos:** Supervivencia estimada a 5 años del 20%

**7 puntos:** Supervivencia estimada a 5 años del 10% 1

## 2) HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index)

Es una herramienta utilizada para evaluar el riesgo de mortalidad no relacionada con la recaída en pacientes que van a someterse a un trasplante de células hematopoyéticas. Este índice tiene en cuenta diversas comorbilidades del paciente antes del trasplante y asigna una puntuación basada en la gravedad y el número de estas. (80)

Comorbilidad	Puntuación
<b>Enfermedad Cardiovascular</b>	
<b>Infarto de miocardio</b>	1
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	1
<b>Enfermedad coronaria grave</b>	1
<b>Enfermedad Pulmonar</b>	
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)</b>	1
<b>Requiere oxígeno</b>	3
<b>Diabetes Mellitus</b>	
<b>Sin daño a órganos</b>	1
<b>Con daño a órganos</b>	2
<b>Enfermedad Hepática</b>	

<b>Hepatitis crónica o cirrosis leve</b>	1
<b>Cirrosis moderada/grave</b>	3
<b>Enfermedad Renal</b>	
<b>Insuficiencia renal moderada</b>	2
<b>Necesidad de diálisis</b>	3
<b>Enfermedad Gastrointestinal</b>	
<b>Úlceras pépticas</b>	2
<b>Inflamación crónica del intestino</b>	2
<b>Enfermedad Autoinmune</b>	2
<b>Infección</b>	1
<b>Demencia</b>	2
<b>Anemia Hemolítica Autoinmune</b>	2

Tabla 20. HCT-CI Risk Score(80)

Puntuación Total	Mortalidad no relacionada con la recaída a 2 años
<b>0</b>	11%
<b>1</b>	17%
<b>2</b>	21%
<b>3</b>	31%
<b>4</b>	42%
<b>5</b>	50%
<b>6</b>	62%
<b>7</b>	74%
<b>8</b>	82%
<b>9</b>	88%

Según el puntaje se clasificara en riesgo donde 0 puntos se consideran bajo riesgo 1-2 puntos riesgo intermedio y  $\geq 3$  puntos alto riesgo

### 3) PAM Score revisado (Pretransplant Assessment for Mortality)

El puntaje PAM se introdujo en 2006 como un sistema clínico sencillo y efectivo para predecir la mortalidad, combina de manera única factores como la edad del paciente, el riesgo de enfermedad, variables relacionadas con el trasplante y ciertas medidas de comorbilidad para calcular el riesgo de mortalidad por cualquier causa en un período de 2 años. Las variables del trasplante consideradas en el puntaje PAM incluyen la relación con el donante, la compatibilidad HLA y el tipo de régimen de acondicionamiento. Por otro lado, las medidas de comorbilidad abarcan el FEV1, DLCO, la concentración de creatinina en suero y ALT en suero. Sin embargo, varios factores probablemente causaron una reducción en la capacidad del puntaje PAM para discriminar riesgos y en la asociación de la ALT, creatinina y DLCO con

la mortalidad. En la actualización del modelo PAM, se aplicó una clasificación de riesgo de enfermedad más reciente, se estratificaron los donantes no emparentados según su coincidencia HLA y se consideraron a los receptores de sangre de cordón umbilical como un grupo separado. (81)

Variable	Puntaje*
<b>Edad del paciente, años</b>	
<65	
≥65	7.6
<b>Tipo de donante</b>	
<b>HLA-compatible, relacionado</b>	
No emparentado, 10/10	3.4
No emparentado, 9/10	7.3
No emparentado, sangre de cordón	7.9
<b>HLA-incompatible, relacionado</b>	6.9
<b>Riesgo de enfermedad</b>	
<b>Bajo</b>	
Intermedio	5.4
Alto	13.2
Muy alto	17.0
<b>FEV1</b>	0.181 (100% FEV1)
<b>CMV del paciente/donante</b>	
/ -	
/+	5.4
+ / -	5.3
+ / +	3.5

*Tabla 21 PAM Revisado y Su Asociación con la Mortalidad a 2 Años*

Los resultados se interpretan de la siguiente manera:

Puntaje Bajo (0 - 10 puntos) Aproximadamente 10-20% de mortalidad a 2 años.

Puntaje Moderado (10.1 - 20 puntos): Aproximadamente 20-40% de mortalidad a 2 años.

Puntaje Alto (20.1 - 30 puntos) Aproximadamente 40-60% de mortalidad a 2 años.

Puntaje Muy Alto (>30 puntos) Más del 60% de mortalidad a 2 años.

#### **4) DRI (Disease Risk Index)**

Es una herramienta empleada para evaluar el riesgo de enfermedad en pacientes que se someten a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El DRI se utiliza para asignar a los pacientes a uno de los 4 grupos de riesgo de

supervivencia general según el tipo y el estado de la enfermedad en el momento del trasplante. (82)

Enfermedad	Etapa	Nuevo Grupo DRI	Supervivencia a 2 Años (%)
Linfoma de Hodgkin	CR	Bajo	66
LLC	CR	Bajo	-
Linfoma de Células del Manto	CR	Bajo	-
Linfoma No-Hodgkin Indolente	CR	Bajo	-
LMA Citogenética Favorable	CR	Bajo	-
Linfoma No-Hodgkin Indolente	PR	Bajo	-
LLC	PR	Bajo	-
LMC Fase 1/2	-	Bajo	-
LMC Fase Avanzada	-	Int	51
Linfoma de Células del Manto	PR	Int	-
Neoplasias Mieloproliferativas	Cualquier	Int	-
LMA Citogenética Intermedia	CR	Int	-
LLA CR1	CR	Int	-
Linfoma de Células T	CR	Int	-
Mieloma Múltiple CR/VGPR/PR	CR/VGPR/PR	Int	-
Linfoma No-Hodgkin Agresivo	CR	Int	-
SMD de Bajo Riesgo Citogenética Adversa	Temprano	Alto	-
Linfoma de Células T	PR	Int	-
SMD de Bajo Riesgo Citogenética Intermedia	Temprano	Int	-
Linfoma de Hodgkin	PR	Int	-
SMD de Bajo Riesgo Citogenética Intermedia	Avanzado	Int	-
Linfoma No-Hodgkin Indolente	Avanzado	Int	-
LLC	Avanzado	Int	-
SMD de Alto Riesgo Citogenética Intermedia	Temprano	Int	-
Linfoma No-Hodgkin Agresivo	PR	Int	-
Linfoma de Células T	Avanzado	Alto	33
LMA Citogenética Favorable	Avanzado	Alto	-
Linfoma de Hodgkin	Avanzado	Alto	-
SMD de Alto Riesgo Citogenética Intermedia	Avanzado	Alto	-
SDM de Alto Riesgo Citogenética Adversa	Temprano	Alto	-
LLA CR2	CR2	Alto	-
LMA Citogenética Adversa	CR	Alto	-
Linfoma de Células del Manto	Avanzado	Alto	-
SMD de Alto Riesgo Citogenética Adversa	Avanzado	Muy alto	-
Linfoma de Burkitt	CR	Alto	-
Mieloma Múltiple	Avanzado	Alto	-
LLA CR3	CR3	Alto	-
SMD de Bajo Riesgo Citogenética Adversa	Avanzado	Muy alto	-
LMA Citogenética Intermedia	Avanzado	Muy alto	-
LMC Fase Blástica	-	Muy alto	23
LLA Avanzada	Avanzada		

Tabla 22. DRI y su interpretación(82)

## Criterios de respuesta en LLA

<b>Categoría</b>	<b>Definición</b>
<b>Criterios de respuesta hematológica</b>	
<b>RC</b>	Blastos en MO <5% Ausencia de enfermedad extramedular Neu absolutos >1x10 <sup>9</sup> /L Cuenta de plaquetas >100x10 <sup>9</sup> /L (Independencia transfusional) Si está disponible EMR<1%
<b>RCi</b>	Todos los criterios de RC excepto trombocitopenia residual <100x10 <sup>9</sup> /neutropenia <1x10 <sup>9</sup> /L Si está disponible EMR<1%
<b>Morfológico</b>	Blastos en MO <5% Ausencia de enfermedad extramedular Si está disponible EMR<1%
<b>RP</b>	Relevante solo en el contexto de ensayos clínicos de fase 1 y 2; todos los criterios hematológicos de RC; disminución del porcentaje de blastos en médula ósea del 5% al 25%; y disminución del porcentaje de blastos en médula ósea en al menos un 50% del valor pretratamiento. Si está disponible EMR<1%
<b>Falla</b>	Ninguno de los anteriores
<b>Criterios de respuesta EMR(variante 1)</b>	
<b>EMR RC</b>	EMR no detectable
<b>Falla EMR</b>	EMR > 0.01% X10 <sup>-4</sup>
<b>Otros</b>	
<b>Negativo</b>	EMR negativo con sensibilidad insuficiente
<b>Positivo</b>	EMR positivo >0.01% cuantificable EMR positivo >0.01% no cuantificable EMR positivo, no cuantificable
<b>Criterios de respuesta EMR(variante 2)</b>	
<b>EMR RC</b>	EMR no detectable
<b>EMR persistente</b>	Cualquier EMR cuantificable.

Tabla 23. Criterios de respuesta en LLA (37)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica que afecta a todas las edades, especialmente a niños. El trasplante de médula ósea (TMO) es una terapia efectiva, especialmente en recaídas o cuando los tratamientos convencionales fallan. Sin embargo, los resultados clínicos y las tasas de supervivencia varían entre diferentes poblaciones.

A nivel mundial, se ha investigado la epidemiología y los factores de supervivencia en pacientes con LLA sometidos a TMO, revelando la influencia de variables como la edad, el estadio de la enfermedad y el tipo de donante. La mayoría de estos estudios se han realizado en países desarrollados, dejando un vacío en el conocimiento sobre estos factores en América Latina.

En México, la LLA causa una alta morbilidad y mortalidad, pero faltan datos precisos sobre la epidemiología, el manejo clínico y los resultados del TMO en pacientes mexicanos. Esta falta de información dificulta entender cómo las particularidades de la población mexicana afectan la eficacia del trasplante y la supervivencia.

Las diferencias en infraestructura y recursos para realizar TMO en México, comparado con países desarrollados, también pueden impactar los resultados del tratamiento. Sin estudios locales exhaustivos, es difícil implementar protocolos de tratamiento adaptados a las necesidades específicas de los pacientes mexicanos.

Es crucial realizar investigaciones detalladas para llenar estas brechas de conocimiento. Comprender la epidemiología de la LLA y los resultados del TMO en México mejorará el tratamiento y la supervivencia de los pacientes, proporcionando información valiosa a la comunidad científica internacional y permitiendo el desarrollo de enfoques terapéuticos más personalizados y efectivos.

## **JUSTIFICACIÓN**

En México, no se han realizado estudios exhaustivos sobre la supervivencia global de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) sometidos a trasplante de médula ósea (TMO). Esta falta de datos específicos dificulta la optimización de tratamientos y la planificación de recursos en salud pública.

Comprender mejor la supervivencia de estos pacientes permitirá correlacionar grupos de riesgo con sus respectivos pronósticos, facilitando la personalización de tratamientos y la toma de decisiones clínicas informadas. Esto es esencial para maximizar los beneficios del TMO y mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, especialmente en un contexto de recursos limitados.

Además, generar datos locales contribuye al conocimiento global sobre la LLA y su tratamiento, fomentando colaboraciones internacionales y participaciones en estudios multicéntricos. Esto puede llevar a la implementación de políticas de salud más efectivas, incluyendo programas de detección temprana y seguimiento post-trasplante, mejorando los resultados de salud a nivel nacional.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### Pregunta de investigación

¿Cuál es la supervivencia global en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que se someten a trasplante de médula ósea?

### Hipótesis

La supervivencia global de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y que no reciben trasplante de médula ósea será menor en comparación con aquellos pacientes que sí se someten a este procedimiento.

### Objetivo general

Explorar los aspectos sociodemográficos y la supervivencia global de pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda que han recibido un trasplante de médula ósea. Este estudio tiene como objetivo abordar la falta de información precisa sobre la caracterización y los resultados de este tratamiento en la población mexicana atendida en el Instituto Nacional de Cancerología.

### Objetivos específicos.

1. Analizar las características clínicas de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que no han sido sometidos a trasplante de médula ósea y compararlas con aquellas de pacientes que sí lo han recibido.
2. Evaluar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que han sido sometidos a trasplante de médula ósea en comparación con aquellos que no lo han recibido.
3. Investigar la correlación entre los factores de riesgo citogenéticos y la supervivencia global en ambos grupos de pacientes.
4. Identificar y caracterizar los principales obstáculos que interfieren con la realización de un trasplante de médula ósea.
5. Describir las complicaciones asociadas con los diferentes tratamientos administrados a los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se llevo a cabo un estudio retrospectivo y descriptivo que involucró la revisión de los expedientes médicos de pacientes diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda y tratados en el Instituto Nacional de Cancerología durante el período comprendido entre el 01 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2023. Este estudio abarcó una recopilación exhaustiva de datos sociodemográficos, clínicos, laboratoriales, patobiológicos y de tratamiento, desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de evaluación de la respuesta al tratamiento de inducción o hasta el momento del fallecimiento, lo que ocurra primero.

Diseño del estudio: El diseño del estudio comprende una investigación retrospectiva, descriptiva, transversal y observacional centrada en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, utilizando el registro histórico del Instituto Nacional de Cancerología, abarcando el período desde enero de 2018 hasta diciembre de 2023. Se recopilarán los datos pertinentes de los expedientes clínicos de los pacientes para su análisis.

### Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores o iguales a 16 años.
2. Deben tener un diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda de tipo B o T.
3. Se seleccionarán pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento de quimioterapia al momento de su ingreso al Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes <16 años.
2. Pacientes con otra neoplasia concomitante al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
3. Pacientes con expediente incompleto.
4. Pacientes tratados previamente en otras instituciones de salud.
5. Pacientes con diagnóstico de Linfoma/Linfoblástico B o T.

Criterios de eliminación.

1. Pacientes que hayan perdido seguimiento durante el tratamiento.

Recopilación de datos.

Se llevó a cabo la revisión de los expedientes clínicos a través de la plataforma INCANET, donde se recopilarán los datos correspondientes a las variables de interés para el estudio. La información obtenida será registrada en una base de datos que será analizada utilizando el software SPSS versión 22.

### Operacionalización de variables.

En la siguiente tabla se resume la operacionalización de variables empleada para el estudio.

Tabla 24. Tipos de variables

Variable	Definición	Tipo de Variable	Indicador	Valores
Expediente	Número de expediente del paciente	Nominal	Numero de expediente en INCAN	Múltiples
Nombre	Nombre completo del paciente	Nominal	Nombre completo del paciente	Múltiples
Fecha de diagnóstico	Fecha del reporte histopatológico o citometría de flujo	Continua	Fecha de diagnostico	Múltiples
Edad al diagnóstico	Edad del paciente en el momento del diagnóstico	Continua	Años cumplidos	16-100
Grupo de edad	Categorización de la edad del paciente	Ordinal	<40, 41-59, >60	16-100
Género	Género del paciente	Nominal	Fenotipo	Hombre/Mujer
Diagnóstico	Diagnóstico específico de la LLA	Nominal	Inmunofenotipo	B-cell LLA, T-cell LLA
Leucocitos al diagnóstico	Nivel de leucocitos en la sangre del paciente al diagnóstico	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Hemoglobina al diagnóstico	Nivel de hemoglobina en la sangre del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Plaquetas al diagnóstico	Nivel de plaquetas en la sangre del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Perfil Viral al diagnóstico	Presencia de infecciones virales en el paciente	Nominal	Expediente clínico	Positivo/Negativo

Inmunofenotipo	Caracterización del fenotipo inmunológico de la LLA	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Presencia de CD20	Presencia de CD20 en la citometría de flujo	Nominal	Citometría de flujo Expediente clínico	Si/No
Porcentaje de Blastos	Porcentaje de blastos en la médula ósea	Continua	Citometría de flujo Expediente clínico	20-100%
Citogenética	Resultados de pruebas citogenéticas	Nominal	Estudio de citogenética Expediente clínico	Múltiples
Presencia de BCR ABL	Presencia de la translocación BCR-ABL en la LLA	Nominal	Estudio de citogenética Expediente clínico	Presente/Ausente
Comorbilidades	Condiciones médicas coexistentes del paciente	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Infiltración a sistema nervioso central	Presencia de infiltración de células cancerosas en el SNC	Nominal	citometría de flujo Expediente clínico	Si/No
Riesgo	Clasificación de riesgo de la LLA	Ordinal	Clasificación Moorman 2022 Expediente clínico	Estándar, alto, muy alto.
Tratamiento de primera línea	Tipo de tratamiento de primera línea recibido	Nominal	Quimioterapia, Inhibidores de TKI, etc. Expediente clínico	Múltiples
Respuesta a la inducción	Respuesta del paciente al tratamiento de inducción	Nominal	% de Blastos Expediente clínico	Respuesta completa Sin respuesta completa
EMR post inducción	Evaluación de la respuesta mínima residual (EMR) post-inducción	Nominal	Citometría de flujo Expediente clínico	Múltiples
Respuesta post consolidación	Respuesta del paciente al tratamiento de consolidación	Nominal	% de Blastos Expediente clínico	Respuesta completa Sin respuesta completa

EMR post consolidación	Evaluación de la respuesta mínima residual (EMR) post-consolidación	Nominal	Citometría de flujo Expediente clínico	Múltiples
Respuesta al final de tratamiento	Respuesta del paciente al finalizar el tratamiento	Nominal	% de Blastos Expediente clínico	Respuesta completa Sin respuesta completa
EMR al final del tratamiento	Evaluación de la respuesta mínima residual (EMR) al final del tratamiento	Nominal	Citometría de flujo Expediente clínico	Múltiples
Utilización de TKI	Uso de inhibidores de tirosina quinasa en el tratamiento	Nominal	Expediente clínico	Si/No
Respuesta molecular a 1 mes	Respuesta molecular del paciente al mes de tratamiento	Nominal	PCR para BCR ABL Expediente clínico	Detectable/No detectable
Respuesta Molecular a 3 meses	Respuesta molecular del paciente a los 3 meses de tratamiento	Nominal	PCR para BCR ABL Expediente clínico	Detectable/No detectable
Requerimiento de UCI en la Inducción	Necesidad de ingreso a UCI durante la inducción del tratamiento	Nominal	Expediente clínico	Si/No
Neutropenia febril en la inducción	Presencia de neutropenia febril durante la inducción	Nominal	Expediente clínico	Si/No
Complicaciones de primera línea	Complicaciones médicas durante el tratamiento de primera línea	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de Respuesta completa	Fecha en que se alcanzó una respuesta completa al tratamiento	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Recaída de la enfermedad	Presencia de recaída de la LLA	Nominal	Expediente clínico	Si/No
Fecha de Recaída de la enfermedad	Fecha en que se produjo la recaída de la LLA	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Tratamiento de segunda línea	Tipo de tratamiento de segunda línea recibido	Nominal	Expediente clínico	Múltiples

Complicaciones de segunda línea	Complicaciones médicas durante el tratamiento de segunda línea	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Líneas de tratamiento Pre Trasplante de médula ósea	Número de líneas de tratamiento antes del trasplante de médula ósea	Continua	Expediente clínico	1 o más
Mismatch	Corresponde a la incompatibilidad HLA entre donante y receptor	Nominal	Expediente clínico	Si/No
Fecha de HLA	Fecha en que se realizó la tipificación de HLA	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de consulta de primera vez en UTMO	Fecha en que el paciente consultó por primera vez en UTMO	Continua	Expediente clínico	Múltiples
ECOG al momento de HTCI	Índice de ECOG en el momento del HTCI	Continua	Expediente clínico	0-5
DRI score	Score de riesgo de trasplante (Disease Risk Index)	Nominal	Expediente clínico	Bajo, Intermedio, Alto, Muy alto
rPAM score	Score de riesgo de trasplante (revised Pre-transplant Assessment of Mortality)	Continua	Expediente clínico	0-30 puntos
HCT CI score	Score de riesgo de trasplante (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index)	Continua	Expediente clínico	0-26 puntos
EBMT Risk score	Score de riesgo de trasplante (European Society for Blood and Marrow Transplantation Risk Score)	Continua	Expediente clínico	0-6 Puntos
Anti HLA	Presencia de anticuerpos anti-HLA	Nominal	Expediente clínico	Positivo/Negativo
Ferritina Pre trasplante de médula ósea	Nivel de ferritina en sangre previo al trasplante de médula ósea	Nominal	Expediente clínico	Múltiples

ABO incompatibilidad	Incompatibilidad ABO entre donante y receptor	Nominal	Expediente clínico	Si/No
Rh incompatibilidad	Incompatibilidad Rh entre donante y receptor	Nominal	Expediente clínico	Si/No
Riesgo de CMV	Riesgo de citomegalovirus (CMV) en el receptor	Ordinal	Expediente clínico	Bajo, Intermedio, Alto
MUGA	Resultados de la ventriculografía isotópica (MUGA)	Nominal	FEVI en %. Expediente clínico	Múltiples
Fecha de valoración de nutrición	Fecha en que se realizó la valoración del estado nutricional del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de valoración de dental	Fecha en que se realizó la valoración dental del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de valoración de psicooncología	Fecha en que se realizó la valoración psicooncológica del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de valoración de psiquiatría	Fecha en que se realizó la valoración psiquiátrica del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de valoración de rehabilitación física	Fecha en que se realizó la valoración de rehabilitación física del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de valoración de MUGA	Fecha en que se realizó la valoración MUGA del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de valoración de Espirometría	Fecha en que se realizó la valoración de espirometría del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de valoración de infectología	Fecha en que se realizó la valoración de infectología del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de cosecha	Fecha en que se realizó la cosecha de células para el trasplante	Continua	Expediente clínico	Múltiples

Fecha de trasplante de médula ósea	Fecha en que se realizó el trasplante de médula ósea	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Tipo de trasplante de médula ósea	Tipo de trasplante de médula ósea realizado	Nominal	Expediente clínico	MRD, MMRD, Haplo
Estatus de la enfermedad pre trasplante de médula ósea	Estatus de la enfermedad antes del trasplante de médula ósea	Ordinal	Expediente clínico	CR1,CR2,CR2,C R4, Otro
Esquema de acondicionamiento empleado	Esquema de acondicionamiento utilizado para el trasplante	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Intensidad de esquema de acondicionamiento	Intensidad del esquema de acondicionamiento	Nominal	Expediente clínico	MAC/RIC
Complicaciones de trasplante de médula ósea	Complicaciones médicas durante el trasplante de médula ósea	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Estatus del paciente	Estatus actual del paciente (vivo, fallecido)	Nominal	Expediente clínico	Vivo, Finado, Alta voluntaria, perdido
Estatus de la enfermedad	Estatus actual de la enfermedad del paciente (remisión, enfermedad activa)	Nominal	Expediente clínico	Respuesta completa/recaída
Causa de muerte	Causa de muerte del paciente	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de defunción	Fecha de defunción del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de última consulta	Fecha de la última consulta médica del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Sobrevida global en meses	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte o última fecha de seguimiento	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Sobrevida libre de enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la recaída o última fecha de seguimiento	Continua	Expediente clínico	Múltiples

## Análisis estadístico

Las variables demográficas se presentaron en tablas de frecuencias, mientras que las variables continuas se resumieron mediante medias aritméticas acompañadas de desviaciones estándar, y las variables categóricas serán expresadas como proporciones y frecuencias.

Se generaron curvas de supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) mediante el método de Kaplan-Meier. Las diferencias entre estas curvas se evaluaron utilizando el método de Log-rank.

Para llevar a cabo los análisis estadísticos, se empleó el software SPSS versión 22 (SPSS Inc., Chicago, IL). Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como indicativo de significancia estadística en todas las pruebas.

Para investigar la asociación de los factores de riesgo, se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariada con el objetivo de evaluar los factores relacionados con desenlace adverso. El riesgo relativo se calculó como medida de asociación, y se proporcionarán intervalos de confianza del 95%.

## Recursos,Financiamiento y Factibilidad

### Recursos humanos

La supervisión del protocolo estuvo a cargo del Dr. Víctor Urbalejo, médico adscrito responsable de la clínica de Leucemia del Servicio de Hematología del INCan. La ejecución del protocolo fue llevada a cabo por el Dr. Víctor Itaí Urbalejo Ceniceros, el Dr Omar Eduardo Fernández Vargas y la Dra. Rosa Adriana Alvidrez González, médico residente en formación en Hematología. Juntos, fueron responsables de revisar los expedientes, analizar los resultados, discutir los hallazgos y garantizar la posterior publicación y difusión de los mismos.

## Recursos

- 1) Físicos: La ubicación principal para la realización de este estudio fue el Servicio de Hematología, específicamente la clínica de Leucemia Linfoblástica, dentro del Instituto Nacional de Cancerología.
- 2) Económicos: Este estudio no necesito de financiamiento externo para su ejecución. Se llevo a cabo mediante la revisión de expedientes de pacientes tratados en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología. Fue necesario contar con un equipo de cómputo capaz de soportar programas de análisis estadístico, así como acceso a internet.

## Factibilidad

Dado que el Instituto Nacional de Cancerología se especializa en el tratamiento de neoplasias malignas y es un centro hospitalario de tercer nivel, con un promedio anual de 40-60 pacientes nuevos diagnosticados con leucemia linfoblástica, se consideró que la realización de esta investigación fue factible.

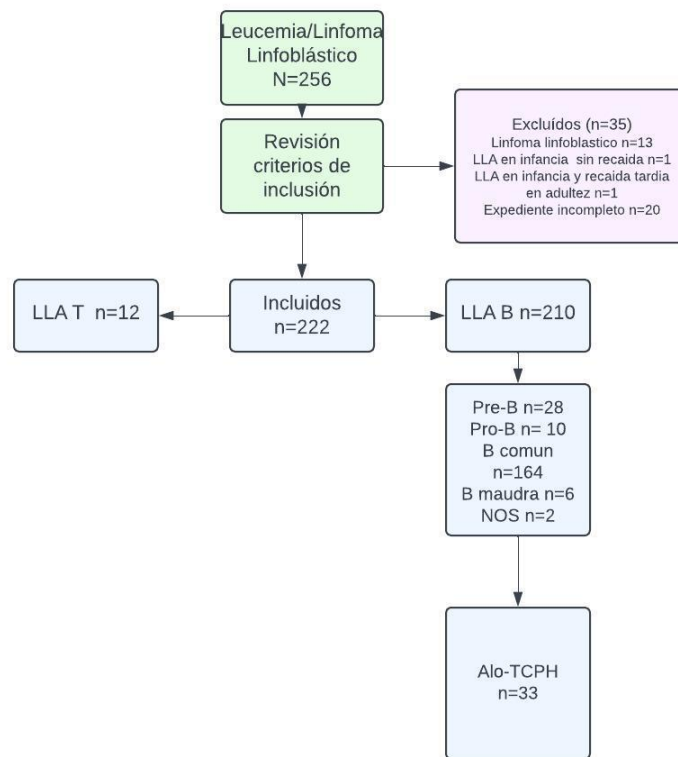
## Consideraciones éticas.

La investigación propuesta implicó la revisión de expedientes clínicos y, según las clasificaciones establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se considera de riesgo mínimo (de carácter retrospectivo basado en expedientes clínicos). Dado que la recopilación de datos se realizó exclusivamente a partir de expedientes clínicos disociados, no se consideró necesario obtener consentimiento informado para llevar a cabo esta investigación, se cumplió rigurosamente con la normativa vigente.

Se garantizó que la investigación refleje adecuadamente la visión, misión y valores tanto del Instituto Nacional de Cancerología como del Servicio de Hematología que forma parte de este, asegurando el respeto a los principios éticos y profesionales en cada etapa del proceso de investigación.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo donde se revisaron un total de 256 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma linfoblástico (LL) entre 2018 y 2023. De estos, 35 pacientes fueron excluidos por las siguientes razones; 13 pacientes fueron diagnosticados con LL, 16 pacientes tratados en su infancia sin recaídas en la adultez, un paciente fue diagnosticado con LLA B-PH+ pediátrica a la edad de 11 años y presentó una recaída tardía en la adultez, 4 pacientes tenían expediente clínico incompleto y 1 paciente tenía un protocolo de diagnóstico incompleto. Finalmente, se incluyeron 222 pacientes con LLA en el análisis.



*Ilustración 8. Proceso de selección de pacientes con diagnóstico LLA en el INCan del 2018 a 2023*

### Demográficos y distribución de grupos

En la cohorte de pacientes con LLA (n=222), la prueba de distribución gaussiana (Prueba de D'Agostino Pearson) mostró que ninguna variable pasó la prueba de

normalidad. La distribución por sexo fue equilibrada, con 110 mujeres (49.5%) y 112 hombres (50.5%). La mediana de edad fue de 32 años, con un rango entre 15 y 70 años. Al desglosar por grupos de edad, 151 pacientes (68.0%) pertenecían al grupo de adolescentes y adultos jóvenes (AYA) ( $\leq 40$  años), 60 pacientes (27.0%) al grupo de adultos (41-59 años) y 11 pacientes (5.0%) al grupo de adultos mayores ( $\geq 60$  años).

En cuanto al hemograma al diagnóstico, la mediana de leucocitos fue de  $8.3 \times 10^9$  células/L, con un rango entre 0.22 y  $572.7 \times 10^9$  células/L. La mediana de hemoglobina fue de 8.1 g/dL, con un rango entre 2.3 y 19.3 g/dL. La mediana de plaquetas fue de  $42.5 \times 10^9$  células/L, con un rango entre 1.0 y  $832.0 \times 10^9$  células/L. Los blastos en médula ósea presentaron una media de  $66.9\% \pm 28.63\%$ . No se encontraron pacientes con VIH o VHB, y 2 pacientes tenían serología reactiva para VHC. Además, 54 pacientes (24.3%) presentaron enfermedad del SNC al diagnóstico.

### **Fenotipo y Características Moleculares**

De los 222 pacientes con LLA, 210 (94.6%) tenían fenotipo de células B y 12 (5.4%) de células T. Entre los pacientes con fenotipo B, 28 pacientes (13.3%) presentaban fenotipo pre-B, 10 pacientes (4.8%) pro-B, 164 pacientes (78.1%) B común, 6 pacientes (2.9%) B madura, y 2 pacientes (1.0%) no clasificados.

En términos de características moleculares en pacientes con LLA tipo B (n=210), 99 pacientes (47.1%) eran CD20% positivos y 31 pacientes (14.8%) eran BCR/ABL positivos. La hiperdiploidía se observó en 88 pacientes (41.9%), con un paciente (0.5%) presentando hipohaploidía (23-29 cromosomas), 16 pacientes (7.6%) con hipodiploidía baja (30-39 cromosomas) y 71 pacientes (33.8%) con hipodiploidía alta (40-44 cromosomas). Por otro lado el riesgo citogenético según la clasificación de Moorman , 70 pacientes (33.3%) fueron clasificados como de riesgo estándar,

20 pacientes (9.5%) como de alto riesgo, 89 pacientes (42.4%) como de muy alto riesgo y 31 pacientes (14.8%) presentaban anomalías del cromosoma TKA.

### **Distribución de regímenes de inducción en pacientes con LLA B**

En el análisis de los regímenes de inducción en pacientes con LLA B se observó la siguiente distribución: el 2.86% (n=6) no recibió terapia, incluyendo 16 pacientes (7.62%) que fallecieron antes de la inducción; el 30.48% (n=64) recibió HyperCVAD; el 12.38% (n=26) recibió BFM; el 50% (n=105) recibió CALGB-10403; el 4.29% (n=9) recibió POMP; el 1.43% (n=3) recibió Larson; el 2.38% (n=5) recibió St. Jude; el 0.48% (n=1) recibió EWALL; el 0.48% (n=1) recibió mercaptopurina; el 0.48% (n=1) no fue reportado; el 0.48% (n=1) recibió HGAEI; y el 0.48% (n=1) recibió TKI. Esta distribución muestra un mayor uso del régimen CALGB-10403, seguido de HyperCVAD y BFM, reflejando las preferencias terapéuticas en el tratamiento de LLA B.

En la cohorte de pacientes AYA (<40 años) (n=151), se observó que un paciente (0.66%) no recibió terapia, mientras que 17 pacientes (11.26%) fueron tratados con el régimen HyperCVAD. 24 pacientes (15.89%) recibieron el protocolo BFM, y 99 pacientes (65.56%) fueron tratados con el protocolo CALGB-10403, que fue el más utilizado en este grupo de edad. Además, 2 pacientes (1.32%) recibieron el tratamiento LARSON, 5 pacientes (3.31%) fueron tratados con el régimen de St. Jude, y un paciente (0.66%) recibió mercaptopurina. Finalmente, un paciente (0.66%) fue tratado con esquema institucional HGAEI y otro paciente (0.66%) fue tratado con esteroides.

En la cohorte de pacientes adultos de 41 a 59 años (n=60), se observó que la mayoría, 43 (71.67%), fueron tratados con el régimen HyperCVAD, 2 pacientes (3.33%) recibieron el protocolo BFM, mientras que 8 pacientes (13.33%) fueron tratados con CALGB-10403, 4 pacientes (6.67%) recibieron el régimen POMP, y un

paciente (1.67%) fue tratado con TKI. Finalmente, un paciente (1.67%) recibió el tratamiento LARSON, y otro paciente (1.67%) fue tratado con esteroides. Estos resultados destacan el predominio del régimen HyperCVAD en este grupo de edad, seguido por el protocolo CALGB-10403

Finalmente, en la cohorte de pacientes adultos mayores de 60 años o más (n=11), 2 pacientes (18.18%) no recibieron terapia, 3 pacientes (27.27%) fueron tratados con el régimen HyperCVAD, mientras que 5 pacientes (45.45%) recibieron el régimen POMP. Solo un paciente (9.09%) fue tratado con el protocolo EWALL. Estos datos sugieren que el régimen POMP fue el más utilizado en este grupo de edad, seguido por HyperCVAD.

En la cohorte de LLA B positiva para TKI (n=30), 26 pacientes (86.6%) recibieron tratamiento con TKI de los cuales 15 recibieron imatinib(57.6%), 9 dasatinib(34.6%) uno nilotinib(3.8%) y otro ponatinib(3.8%). En cuanto a los pacientes con LLA B-ALL CD20+ positiva, todos ellos (n=100) recibieron Rituximab durante la fase de inducción. Estos resultados reflejan el uso extendido de TKI en pacientes con positividad para Ph y la administración consistente de Rituximab en casos de CD20+ LLA B durante el tratamiento de inducción.

### **Pacientes sometidos a TCPH en pacientes con LLA B**

En la cohorte de pacientes con LLA B que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, se incluyeron 33 pacientes, lo que representa el 15.7% del total de pacientes con LLA B estudiada. Se realizó una comparación entre los pacientes que recibieron TCPH y aquellos que no lo recibieron. La edad mediana fue de 26 años para el grupo con TCPH frente a 33 años para el grupo sin TCPH, con una significancia estadística de  $p=0.0421$  (\*), según la prueba de Mann-Whitney. En cuanto a los leucocitos, la mediana fue de 8.0 en el grupo con TCPH y 8.22 en el grupo sin TCPH, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.9697$ ).

La hemoglobina mostró una mediana de 7.9 en el grupo con TCPH y 8 en el grupo sin TCPH, también sin significancia estadística ( $p=0.6350$ ). Por último, la mediana de plaquetas fue de 59 en el grupo con TCPH y 39 en el grupo sin TCPH, con un valor  $p$  de 0.5564.

En el análisis comparativo según los grupos de riesgo citogenético de los pacientes sometidos a TCPH 24 pacientes (73%) estaban clasificados en el grupo de riesgo muy alto, mientras que 9 pacientes (27%) no estaban en el grupo en este grupo, en contraste, entre los 189 pacientes que no recibieron HSCT, 69 (37%) estaban en el grupo muy alto riesgo y 120 (63%) no estaban en este grupo.

Además, en la evaluación de 11 pacientes mayores de 60 años con leucemia linfoblástica aguda que se sometieron TCPH, se encontró que 10 de ellos tenían fenotipo B y uno fenotipo T. La edad mediana de los pacientes era de 65 años, con un rango de 61 a 70 años. 19.18% de los pacientes ( $n=2$ ) presentaban afectación del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico, y 27.27% ( $n=3$ ) eran positivos para BCR/ABL. La presencia de CD20 se detectó en 5 pacientes (45%). En términos de clasificación de riesgo, el 45% ( $n=5$ ) de los pacientes fueron clasificados como de riesgo estándar, el 27% ( $n=3$ ) como de riesgo alto y 18% ( $n=2$ ) como de riesgo muy alto. Los tratamientos administrados incluyeron POMP en cinco pacientes (45%), HyperCVAD en tres (27%) y EGWALL (una combinación de Dasatinib y quimioterapia de baja dosis) en uno (9%). Un paciente falleció antes de iniciar la terapia y otro se perdió en el seguimiento. La respuesta a la inducción reveló que dos pacientes (18%) lograron una remisión completa, incluyendo una remisión molecular en un paciente de riesgo alto. La mediana de supervivencia global fue de 5.7 meses, y ninguno de los pacientes fue evaluado por el equipo de trasplante.

## Supervivencia global

En el análisis de la cohorte completa (n=222) se obtuvo una mediana de seguimiento de 16 meses (0-302 meses) de las cuales se registraron 91 muertes/eventos, teniendo como mediana de supervivencia global de 40 meses (ilustración 9).

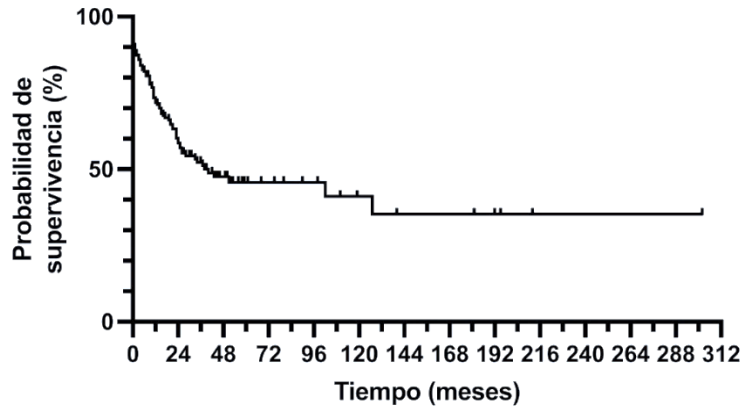


Ilustración 9. Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte completa (n=222) de pacientes con LLA. Mediana de supervivencia global 40 meses.

Se analizó de supervivencia para pacientes con LLA B sometidos a TCPH, de los cuales se excluyeron 22 pacientes que tuvieron un seguimiento corto (menos de un mes), no completaron la inducción o no recibieron terapia de inducción. A partir de este punto, el análisis se realizó para los 200 pacientes restantes, con una mediana de seguimiento de 16 meses y un rango de 1 a 302 meses. Se registraron 71 muertes o eventos. La mediana de supervivencia global para esta cohorte fue de 102 meses. (Ilustración 10)

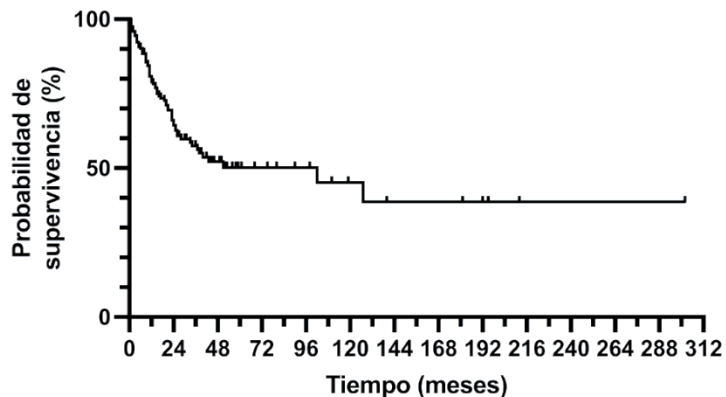


Ilustración 10 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global (n=220) de pacientes con LLA. Mediana de supervivencia global 102 meses.

De estos 220 pacientes se hizo la comparativa del grupo que se sometió a TCPH (n=33) frente al grupo que no recibió TCPH(n=167) registrándose 11 y 60 muertes/eventos respectivamente en cada grupo, donde en el grupo de TCPH 3 pacientes fallecieron por progresión/recaída de LLA, 7 pacientes por causas infecciosas y un paciente por EICH crónico. En cambio, en el grupo no sometido a TCPH las principales causas de muerte en 28 pacientes por progresión de la enfermedad, 34 pacientes por causas infecciosas, dentro de otras causas se encontraban, choque cardiogénico, hipovolémico, hemorragia y síndrome de lisis tumoral. Se estimó una mediana de supervivencia global de 51 meses en aquellos pacientes sometidos a TCPH frente a 102 meses en los pacientes que no se someten, con un valor de  $P=0.1406$  siendo estadísticamente no significativo. (ilustración 11)

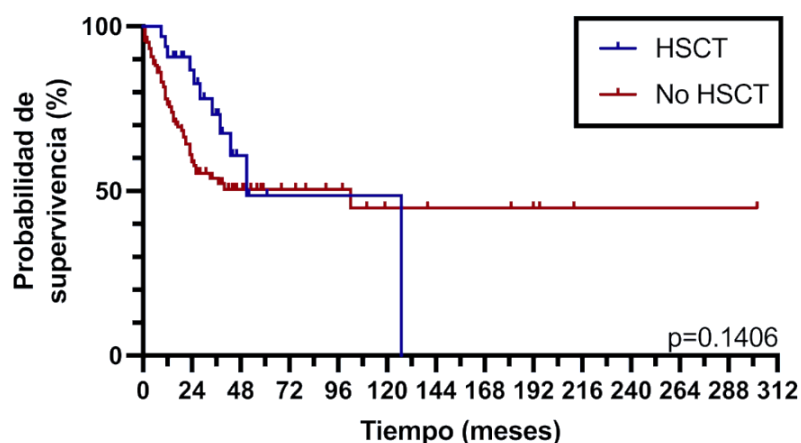


Ilustración 11. Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de los pacientes sometidos a TCPH(n=33) frente a lo que no lo recibió (n=167). Con mediana de supervivencia de 51 meses vs 102 meses respectivamente.

En cuanto al análisis de supervivencia global de solo la cohorte de LLA B que se somete a TCPH(n=33) frente al grupo que no se somete al mismo(n=158) obtenemos una mediana de supervivencia global de 51 meses frente a 40 meses respectivamente con un valor de  $P= 0.1195$  siendo no estadísticamente

significativo (ilustración 12). Donde se registran 11 muertes en el grupo de TCPH y 57 muertes en el grupo de aquellos que no reciben TCPH.

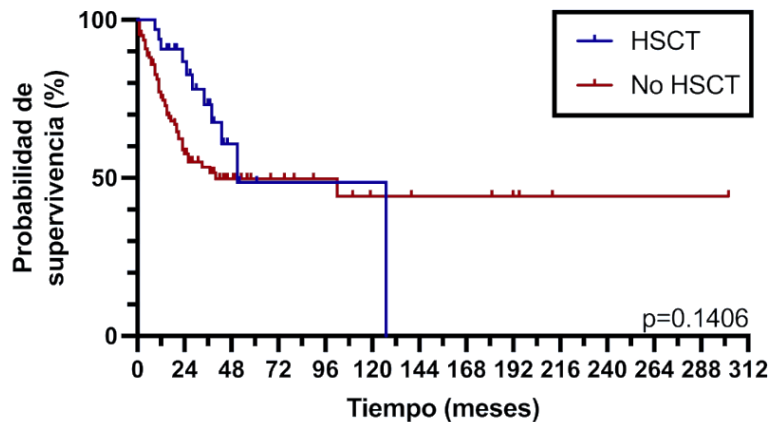


Ilustración 12 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B sometidos a TCPH (n=33) frente a lo que no lo recibió (n=158). Con mediana de supervivencia de 51 meses vs 40 meses respectivamente

En el análisis de la supervivencia global del grupo de LLA B sometidos a TCPH (n=19) frente aquellos que no se someten (n=103) y que tienen EMR negativa al término de la inducción se registraron 6 y 30 muertes respectivamente en cada grupo, con una mediana de supervivencia global de 127 meses en el grupo de TCPH, y una mediana de supervivencia global no alcanzada en el grupo que no recibe esta terapia con una P 0.63 siendo estadísticamente no significativa.

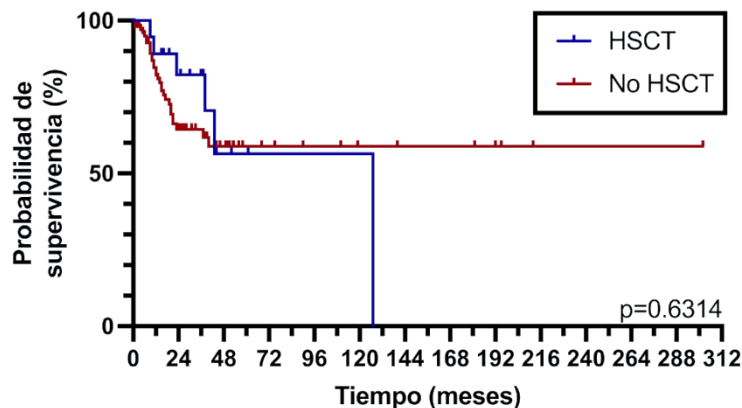


Ilustración 13 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B con EMR Negativa al término de inducción sometidos a TCPH (n=19) frente a lo que no lo recibió (n=103). Con mediana de supervivencia de 127 meses vs media de supervivencia no alcanzada respectivamente

Por otro lado se analizó a la cohorte de pacientes con LLA B que fueron tratados y que tuvieron EMR positivo al final de la inducción que se sometieron a TCPH (n=14) frente aquellos que no se sometieron (n=45) donde se registraron 5 y 22 muertes respectivamente en cada grupo con una mediana de supervivencia global de 51 meses en pacientes que reciben TCPH frente aquellos que no con 23 meses, con un valor de P 0.0642 siendo no estadísticamente significativo(ilustración 14)

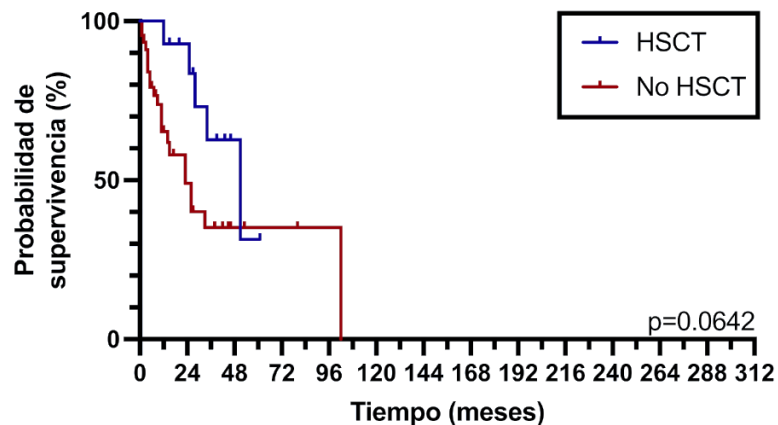


Ilustración 14 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B con EMR positivo al final de la inducción sometidos a TCPH(n=14) frente a lo que no lo recibió (n=45). Con mediana de supervivencia de 51 meses vs 23 meses respectivamente

En el análisis de la cohorte de LLA B y la clasificación de riesgo de Moorman en el grupo de pacientes de muy alto riesgo se comparó a aquellos que se sometieron a TCPH(n=24) frente a los que no (n=61) de los cuales se registraron 8 muertes en el grupo de TCPH de las cuales 6 pacientes fallecieron por causas infecciosas y 2 por progresión de la enfermedad, por otro lado se registraron 25 muertes en el grupo que no recibió TCPH de los cuales las principales causas de muerte fueron en 11 fue la progresión de la enfermedad y en 12 pacientes por causas infecciosas. Se obtuvo una mediana de supervivencia global no alcanzada en el grupo de TCPH frente a 23 meses en el grupo que no lo recibe con una P=0.0682 siendo estadísticamente no significativo(Ilustración 15)

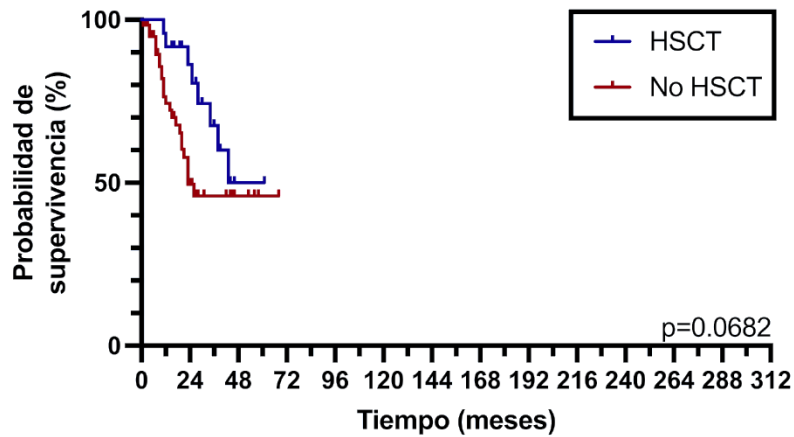


Ilustración 15 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B clasificación de Moorman de muy alto riesgo sometidos a TCPH(n=24) frente a lo que no lo recibió (n=61). Con mediana de supervivencia no alcanzada vs 23 meses respectivamente.

Por otro lado el grupo de pacientes con LLA B con clasificación de Moorman de alto riesgo que incluyo un total de 20 pacientes(2 pacientes sometidos a TCPH y 18 pacientes que no lo recibieron) sin registrarse muertes en el grupo de TCPH mientras que en el grupo que no lo recibió se registraron 7 muertes, donde se obtiene una mediana de supervivencia no alcanzada para el grupo de TCPH frente a 33 meses en el grupo que no recibe este tratamiento, con un valor de  $P=0.3300$  siendo estadísticamente no significativo.(ilustración 16)

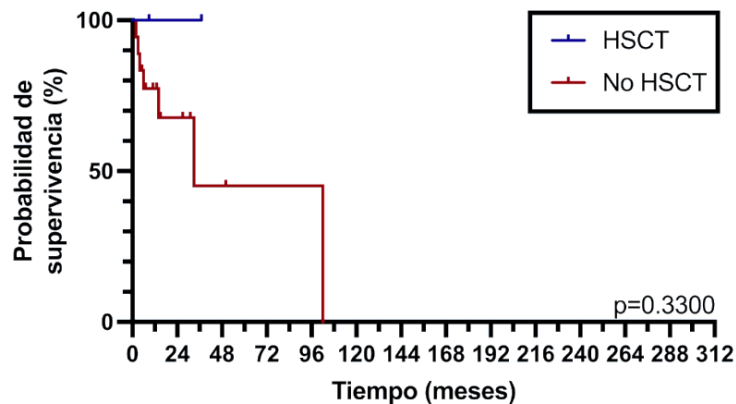


Ilustración 16 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B clasificación de Moorman de alto riesgo sometidos a TCPH(n=2) frente a lo que no lo recibió (n=18). Con mediana de supervivencia no alcanzada vs 33 meses respectivamente

A su vez se analizó al grupo de pacientes con LLA B con clasificación de Moorman con mutaciones de tirosina cinasa de las cuales 3 pacientes recibieron TCPH y 26 no lo recibieron, con 10 muertes registradas en el grupo sin este tratamiento siendo 7 pacientes fallecidos por progresión de la enfermedad y el resto por causas infecciosas y cero muertes en el grupo de TCPH. Teniendo una mediana de supervivencia no alcanzada en aquellos que reciben trasplante de medula ósea vs 37 meses los que no se someten al mismo con una  $p=0.1997$  siendo no estadísticamente significativo.(ilustración 17)

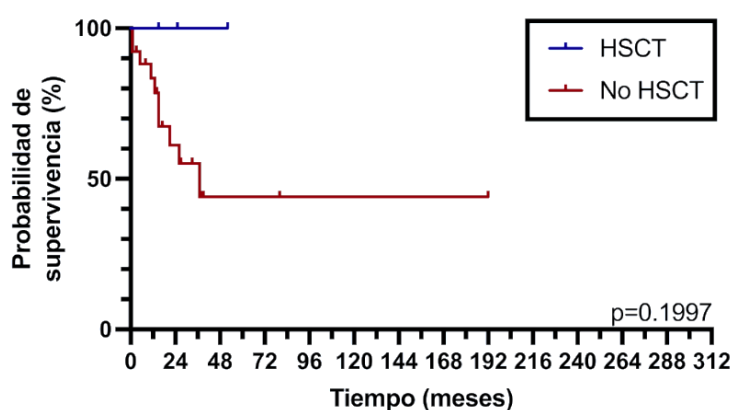
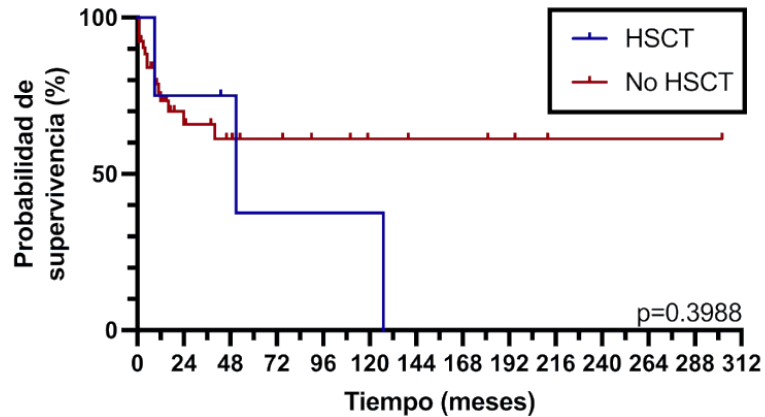


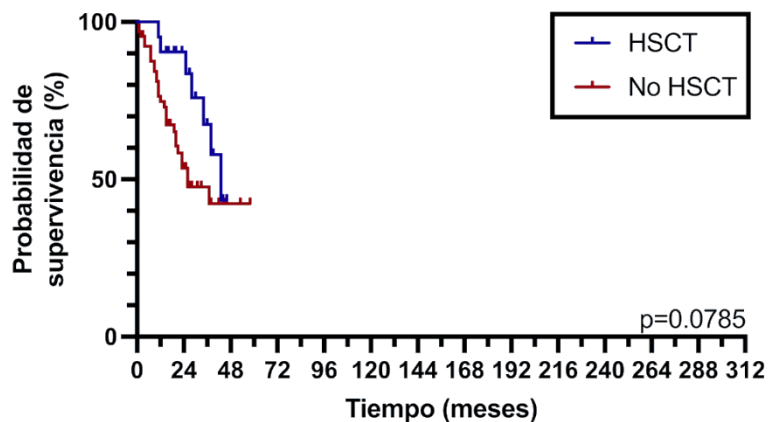
Ilustración 17 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B clasificación de Moorman con mutaciones en TKA sometidos a TCPH(n=3) frente a lo que no lo recibió (n=26). Con mediana de supervivencia no alcanzada vs 37 meses respectivamente

Por otro lado, el análisis de cohorte de LLA B con clasificación de Moorman de riesgo estándar de los cuales 4 se sometieron a TCPH y 53 pacientes no se sometieron se registraron 3 muertes en el grupo de TCPH principalmente por causas infecciosas y 15 muertes en el grupo que no recibió dicho tratamiento donde igualmente predominaron las causas infecciosas. Obteniendo una mediana de seguimiento de 51 meses en el grupo de TCPH frente a el grupo que no lo recibe el cual no se alcanza la mediana de supervivencia con un valor de  $P= 0.3988$  siendo no estadísticamente significativo. (ilustración 18)



*Ilustración 18 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B clasificación de Moorman con riesgo estándar sometidos a TCPH(n=4) frente a lo que no lo recibió (n=53). Con mediana de 51 meses vs supervivencia no alcanzada respectivamente*

Analizando específicamente la supervivencia global en pacientes con LLA B con hipodiploidia comparado con aquellos que se metieron a TCPH 28 pacientes contra 66 pacientes que no recibieron esta terapia mostrando una mediana de supervivencia de 43 meses y 26 meses respectivamente con un valor de  $P=0.078$ (ilustración 19)



*Ilustración 19 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B clasificación de Moorman con riesgo estándar sometidos a TCPH(n=28) frente a lo que no lo recibió (n=66). Con mediana de 43 meses vs 26 meses respectivamente*

Finalmente se hizo un análisis de pacientes con LLA B por grupos según el número de líneas de tratamiento recibidas pre TCPH contra aquellos sin TCPH donde se agruparon de la siguiente manera: un grupo con 1-2 líneas de tratamiento pre TCPH con un número de 25 pacientes incluidos de los cuales se registraron 5 muertes, un grupo de pacientes con >3 líneas de tratamiento pre TCPH incluyendo 8 pacientes registrándose 6 fallecimientos y finalmente el grupo de pacientes sin TCPH el cual incluyó 158 pacientes reportándose 57 fallecimientos, donde se estima una mediana de supervivencia global de 127 meses, 36 meses y 40 meses respectivamente con un valor de P 0.0687 al comparar estos tres grupos, sin embargo cuando se hace solo la comparación del grupo de 1-2 línea pre TCPH contra el grupo de pacientes que no recibieron TCPH el valor de P es 0.0296 siendo estadísticamente significativo. (ilustración 20)

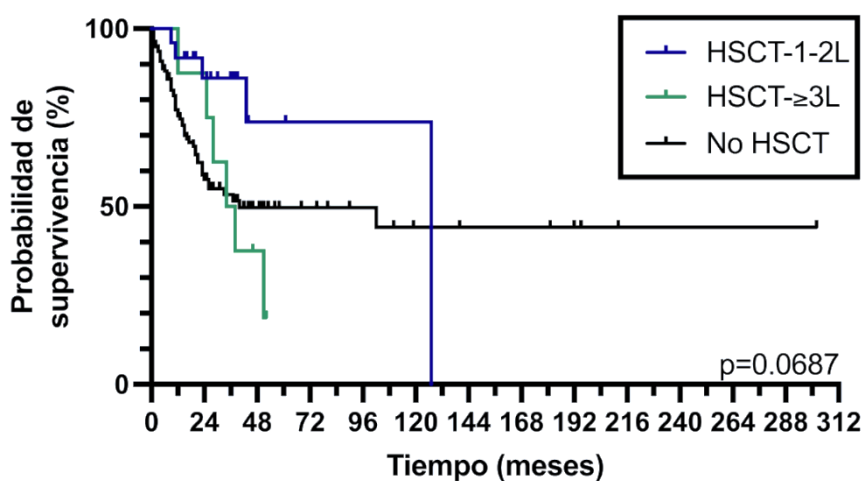


Ilustración 20 Curva de Kaplan Meier de la supervivencia global de la cohorte de pacientes con LLA B según la línea de tratamiento pre trasplante vs pacientes que no recibieron TCPH, con mediana de supervivencia global 127 meses, 36 meses y 40 meses respectivamente.

## DISCUSIÓN

El análisis de esta cohorte de 222 pacientes con LLA proporciona una visión integral de las características demográficas, fenotípicas, moleculares y los resultados de supervivencia relacionados con los diferentes regímenes de tratamiento y la intervención del TCPH. Este estudio refleja la complejidad y diversidad de la LLA, así como los desafíos en la gestión de esta enfermedad, especialmente en subgrupos con características de alto riesgo.

La distribución equitativa por sexo en esta cohorte, con un 49.5% de mujeres y un 50.5% de hombres, es un dato relevante que demuestra que la LLA afecta de manera similar a hombres y mujeres en población mexicana muy similar a la distribución reportada en ensayos extranjeros siendo ligeramente predominante en el sexo masculino a razón de 1.2 a 2(2). Este equilibrio en la distribución por sexo permite analizar los resultados sin un sesgo de género significativo, lo que contribuye a una mejor comprensión de la enfermedad desde una perspectiva poblacional.

Se observó una mediana de edad de 32 años. La clasificación en grupos de edad destacó que la mayoría de los pacientes (68%) pertenecían al grupo de AYA's mientras que los adultos y adultos mayores constituían el 27% y el 5%, respectivamente. Este hallazgo es coherente con la literatura existente, que señala que la LLA es más común en edades tempranas(22) embargo, no deja de ser significativo que un 27.0% de los pacientes sean adultos y un 5.0% adultos mayores.

En cuanto al análisis fenotípico de toda la cohorte, la mayoría de los pacientes presentaron fenotipo de células B (94.6%) y el resto linaje T (5.4%), lo que es coherente incluso superando a la prevalencia global reportada donde LLA B se reporta en un alrededor de 80% en contraste a un 20% linaje T.(83) Además, el 47.1% de los pacientes con fenotipo B fueron positivos para CD20, encontrándose en los rangos equiparables reportados en literatura extranjera donde pacientes con

LLA B se tiene presencia de CD20 en un 30 a 50%(84) lo que tiene implicaciones terapéuticas importantes dado el papel del Rituximab en el tratamiento de estos casos. Es notable que el 14.8% de los pacientes presentaran la translocación BCR/ABL, siendo un porcentaje menor al que se observa en otras poblaciones(25%)(2) una característica que se asocia con un pronóstico menos favorable y que refuerza la necesidad de una terapia dirigida con TKI.

La hipodiploidia se observó en un 41.9% de la población estudiada estando dentro del grupo de hipodiploidia alta el mayor porcentaje con 33.8% siendo este un factor citogenético más frecuente en nuestra población en comparación con población estadounidense o europeo donde se reporta <5% en adultos.(15)

Continuando con características moleculares en nuestra población con la clasificación de Moorman el 42.4% se clasifico como pacientes de muy alto riesgo hallazgo que nos puede encaminar a una estrategia terapéutica adecuada para este grupo como se discutirá más adelante.

En el grupo de adultos mayores es relevante destacar que la mayoría de los pacientes (90.9%) presentó un fenotipo B, lo cual es consistente con la distribución fenotípica observada en LLA en general. Sin embargo, la presencia de un caso con fenotipo T en este grupo pone de relieve la heterogeneidad de la enfermedad incluso en cohortes pequeñas, lo que puede influir en la selección de terapias y el pronóstico sobre todo en esta población. Los regímenes de acondicionamiento de alta intensidad, como la ciclofosfamida combinada con irradiación corporal total, se han relacionado con un mayor riesgo de toxicidad en adultos mayores y, más recientemente, en pacientes que presentan un alto riesgo de toxicidad según evaluaciones de comorbilidad validadas. Para hacer posible el trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes de mayor edad o con condiciones médicas delicadas, se desarrollaron regímenes de acondicionamiento menos intensivos . (3)

La clasificación de riesgo reveló una distribución en la que el 45% de los pacientes fueron clasificados como de riesgo estándar, el 27% como de riesgo alto y el 18%

como de riesgo muy alto. Los resultados de la inducción mostraron que solo dos pacientes (18%) lograron una remisión completa, con un caso de remisión molecular en un paciente de alto riesgo. Estos resultados subrayan la dificultad de alcanzar remisiones en pacientes mayores, quienes pueden tener una respuesta subóptima al tratamiento estándar debido a factores como la resistencia a la quimioterapia y la presencia de comorbilidades que imposibiliten dar un esquema adecuado de tratamiento, donde se reporta una mediana de supervivencia global de 5.7 meses. Llama la atención que ningún paciente recibió alguna valoración por el equipo de TMO, cabe recalcar que finalmente solo 2 pacientes lograron una RC con indicación de esta. La falta de evaluación por el equipo de trasplante para todos los pacientes plantea preocupaciones sobre la accesibilidad y la idoneidad del TCPH en esta población, lo que parece estar relacionado con la selección de pacientes basada en el riesgo, estatus de la enfermedad y la condición física.

En términos de tratamiento, se observó una diversidad en los regímenes de inducción, con una preferencia marcada por el protocolo CALGB-10403 en los pacientes más jóvenes, reflejando la tendencia a utilizar esquemas más agresivos en esta población, siendo consistente con literatura latinoamericana ya reportada dando buenos resultados en cuanto a seguridad y eficacia(46). En contraste, los pacientes mayores de 60 años recibieron con mayor frecuencia el régimen POMP, lo que podría indicar una consideración hacia la toxicidad y tolerancia en este grupo etario. Esta variabilidad en los tratamientos administrados resalta la necesidad de personalizar las estrategias terapéuticas según las características individuales del paciente, incluyendo la edad, el fenotipo y las características moleculares de la LLA. El análisis de la supervivencia global (SG) en toda la cohorte reveló una mediana de seguimiento de 16 meses, con una mediana de OS de 40 meses. Este resultado refleja la naturaleza agresiva de la LLA, a pesar de los avances terapéuticos recientes. En la comparación específica entre los pacientes que recibieron TCPH y aquellos que no lo hicieron, se identificó una mediana de OS de 51 meses para el grupo sometido a TCPH, frente a 102 meses para el grupo que no recibió este

tratamiento. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa posiblemente por el número de pacientes registrados para el análisis, estos datos sugieren una tendencia hacia mejores resultados en el grupo no sometido a TCPH, lo que podría estar relacionado con la selección de pacientes para el trasplante, por lo que se analiza por subgrupos para determinar el rol del TCPH en estos escenarios.

Por lo tanto al evaluar la supervivencia en subgrupos específicos, como aquellos con enfermedad mínima residual (EMR) negativa al final de la inducción, los resultados mostraron que los pacientes sometidos a TCPH tuvieron una mediana de OS de 127 meses, en comparación con una OS no alcanzada en el grupo que no recibió TCPH lo que puede sugerir que estos pacientes se benefician de la reserva del TCPH, puesto que se sabe que pacientes con EMR negativo posterior a inducción las tasas de recaída a 3 meses son de aproximadamente 10% en comparación con el 71% de riesgo de recaída a tres meses(85) considerándose este último uno de los parámetros más importantes para considerar clasificar a nuestros pacientes en riesgo alto. Aunque la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa, estos resultados pueden indicar menor beneficio del TCPH en pacientes con EMR negativa, a diferencia de lo observado en la cohorte de pacientes con LLA B con EMR positiva al término de inducción donde se observa una media de supervivencia global de 51 meses en quienes si se someten a un TCPH diferencia con los 23 meses del brazo de pacientes que no lo recibieron, lo que en este escenario se apoya el tratamiento de consolidación con TCPH.

Un estudio multicéntrico que incluyó a 1,648 pacientes con LLA Ph- evaluó el MRD se identificaron a 120 pacientes, de los cuales 89 pertenecían al grupo de bajo riesgo o estándar y 31 al de alto riesgo, según criterios convencionales, y los asignaron al grupo de alto riesgo basado en EMR, De estos pacientes, el 47% recibió un alo TCPH donde reportan supervivencia global a 5 años, siendo del 54% en el grupo que recibió el trasplante y del 33% en el grupo que no lo recibió (P = 0.06).(86)

Finalmente, el análisis de la supervivencia en función del riesgo citogenético según la clasificación de Moorman destacó que, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, los pacientes con muy alto riesgo y alto riesgo incluidos aquí los pacientes con hipodiploidia que recibieron TCPH tendieron a tener una mejor supervivencia en comparación con aquellos que no lo recibieron. Coincidiendo con la información internacional que tenemos disponible acerca de LLA B y las indicaciones de TCPH según el riesgo reforzando la importancia de la clasificación de riesgo en la toma de decisiones terapéuticas y sugiere que el TCPH podría ofrecer un beneficio particular en este subgrupo de pacientes con LLA.

A diferencia del grupo de pacientes con riesgo estándar donde no se reporta mayor beneficio de TCPH frente aquellos pacientes que no lo recibieron con una mediana de supervivencia de 57 meses en grupo TCPH contra la mediana de supervivencia no alcanzada en el grupo sin TCPH. Dentro del grupo con mutaciones en TKA llama la atención que nuestra cohorte que compara TCPH vs no recibirlo se da una tendencia a ser mejor en cuanto medianas de supervivencia no alcanzada frente a 37 meses en el grupo que no se trasplanta aunque no es estadísticamente significativo, difiere de la información arrojada por literatura internacional donde incluso en la actualidad y con el avance del tratamiento de pacientes Ph positivo y los esquemas libres de quimioterapia, la consolidación con TCPH puede diferirse hasta una recaída. Se llevó a cabo un ensayo de fase 2 que evaluó la combinación de ponatinib y blinatumomab sin quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con LLA positiva para Ph. El estudio incluyó a 30 pacientes con una mediana de edad de 57 años. Tras un seguimiento promedio de 10 meses, las tasas estimadas de SLE y SG a 2 años fueron del 93% en ambos casos. Solo un paciente (3%) requirió un trasplante alogénico de células hematopoyéticas en RC1 debido a niveles persistentes del transcrito BCR::ABL1. No se observaron recaídas ni muertes relacionadas con la leucemia(63) Nuestros resultados sugieren que el TCPH puede ofrecer un beneficio en términos de supervivencia para pacientes con mutaciones en TKA, aunque esta observación no alcanzó significancia estadística

en nuestra cohorte probablemente por el número de pacientes. La comparación con la literatura internacional destaca la necesidad de enfoques personalizados en el manejo de la LLA Ph positiva, particularmente en la decisión de diferir o proceder con el TCPH. Los avances en los tratamientos dirigidos, como la combinación de ponatinib y blinatumomab, están comenzando a cambiar el paradigma del tratamiento de estos pacientes, ofreciendo la posibilidad de reducir la dependencia del TCPH y mejorar los resultados a largo plazo. Sin embargo, se requiere más investigación para determinar en qué subgrupos de pacientes el TCPH sigue siendo esencial y en cuáles se puede considerar su diferimiento sin comprometer la supervivencia a largo plazo

Y finalmente se analizó el impacto que se tiene en el número de línea recibido previo al TCPH donde se muestra una mediana de supervivencia global en pacientes con 1-2 líneas pre trasplante 127 meses, comparado con los 36 meses en el grupo de pacientes con > 3 líneas de tratamiento pre TCPH, haciendo la comparativa con el grupo de pacientes sin TCPH con una mediana de supervivencia global de 40 meses, siendo ligeramente superior en supervivencia que el grupo de más de tres línea de tratamiento, que aunque en comparación entre estos tres grupos no fue estadísticamente significativa, al comparar solo el grupo de 1-2 línea de tratamiento pre TCPH vs sin TCPH da esa tendencia hacia tener mejor sobrevida en medida que el paciente se exponga a menos líneas de tratamiento, seguramente por las toxicidades y comorbilidades que estas mismas le agregan a la enfermedad del paciente y la resistencia al mismo tratamiento.

## **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO**

Este estudio proporciona una visión integral de la LLA en una cohorte diversa, destacando la influencia de las características demográficas, fenotípicas y citogenéticas en la elección del tratamiento y los resultados clínicos. Aunque no todas las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas, los hallazgos sugieren tendencias importantes que podrían guiar la personalización del tratamiento en futuros estudios clínicos. La complejidad de la LLA y la diversidad de respuestas al tratamiento resaltan la necesidad de un enfoque terapéutico personalizado, particularmente en subgrupos de alto riesgo que podrían beneficiarse de estrategias más intensivas como el TCPH como pacientes con riesgo citogenético de Moorman de riesgo alto y muy alto. En este estudio se demostró que en pacientes con mutaciones de TKA también se benefician de un TCPH distinto a lo que la literatura internacional nos arroja esto puede ser debido a las diferencias en las características clínicas de los pacientes en los estudios comparativos con nuestra población.

Este estudio contribuye al entendimiento del rol del TCPH en el manejo de la LLA, proporcionando información valiosa que podría guiar las decisiones clínicas futuras. Sin embargo, los resultados también enfatizan la necesidad de seguir investigando para optimizar las estrategias de tratamiento, considerando no solo la efectividad del TCPH, sino también su perfil de riesgo y las características específicas de cada paciente.

1. Urbalejo Ceniceros VI, Luna Pérez MEM, Amador Medina LF, Delgado López N, Demichelis Gómez R, Espinoza Bautista KA, et al. Oncoguía de leucemia linfoblástica aguda 2023. *Latin american journal of clinical sciences and medical technology*. 2023 Mar 8;5(1):96–106.
2. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2020 Apr;395(10230):1146–62.
3. Prockop S, Wachter F. The current landscape: Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023 Sep;36(3):101485.
4. Kampen KR. The discovery and early understanding of leukemia. *Leuk Res*. 2012 Jan;36(1):6–13.
5. Freireich EJ. The History of Leukemia Therapy—A Personal Journey. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012 Dec;12(6):386–92.
6. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). *New England Journal of Medicine*. 1948 Jun 3;238(23):787–93.
7. Beutler E. The treatment of acute leukemia: past, present, and future. *Leukemia*. 2001 Apr 1;15(4):658–61.
8. Green MR, George SL, Schilsky RL. Tomorrow's Cancer Treatments Today: The First 50 Years of the Cancer and Leukemia Group B. *Semin Oncol*. 2008 Oct;35(5):470–83.
9. Paolo Piccaluga P. Introductory Chapter: A Brief History of Acute Leukemias Treatment. In: *Acute Leukemias*. IntechOpen; 2021.
10. Schmidt JA, Hornhardt S, Erdmann F, Sánchez-García I, Fischer U, Schüz J, et al. Risk Factors for Childhood Leukemia: Radiation and Beyond. *Front Public Health*. 2021 Dec 24;9.
11. Fujita TC, Sousa-Pereira N, Amarante MK, Watanabe MAE. Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis. *Mol Biol Rep*. 2021 Jan 13;48(1):817–22.
12. Hetzel S, Mattei AL, Kretzmer H, Qu C, Chen X, Fan Y, et al. Acute lymphoblastic leukemia displays a distinct highly methylated genome. *Nat Cancer*. 2022 May 19;3(6):768–82.
13. Iacobucci I, Kimura S, Mullighan CG. Biologic and Therapeutic Implications of Genomic Alterations in Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med*. 2021 Aug 25;10(17):3792.

14. Safavi S, Olsson L, Biloglav A, Veerla S, Blendberg M, Tayebwa J, et al. Genetic and epigenetic characterization of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2015 Dec 15;6(40):42793–802.
15. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013 Mar 20;45(3):242–52.
16. Saiki R, Ogawa S. Adult Low-Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia Evolves from *TP53* -Mutated Clonal Hematopoiesis. *Blood Cancer Discov*. 2023 Mar 1;4(2):102–5.
17. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Jan 24;20(1):4.
18. Foà R, Chiaretti S. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 23;386(25):2399–411.
19. Jabbour E, Haddad FG, Short NJ, Kantarjian H. Treatment of Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia—From Intensive Chemotherapy Combinations to Chemotherapy-Free Regimens. *JAMA Oncol*. 2022 Sep 1;8(9):1340.
20. Jang W, Park J, Kwon A, Choi H, Kim J, Lee GD, et al. CDKN2B downregulation and other genetic characteristics in T-acute lymphoblastic leukemia. *Exp Mol Med*. 2019 Jan 11;51(1):1–15.
21. Müller J, Walter W, Haferlach C, Müller H, Fuhrmann I, Müller ML, et al. How T-lymphoblastic leukemia can be classified based on genetics using standard diagnostic techniques enhanced by whole genome sequencing. *Leukemia*. 2023 Jan 5;37(1):217–21.
22. Pagliaro L, Chen SJ, Herranz D, Mecucci C, Harrison CJ, Mullighan CG, et al. Acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Jun 13;10(1):41.
23. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul 22;36(7):1720–48.
24. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Archiv*. 2023 Jan 24;482(1):11–26.

25. Davis K, Sheikh T, Aggarwal N. Emerging molecular subtypes and therapies in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Diagn Pathol*. 2023 May;40(3):202–15.
26. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017 Jun 30;7(6):e577–e577.
27. Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez MA, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Mendoza-García E, et al. Morphology of leukaemias. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2016 Apr;79(2):107–13.
28. Nováková M, Glier H, Brdičková N, Vlková M, Santos AH, Lima M, et al. How to make usage of the standardized EuroFlow 8-color protocols possible for instruments of different manufacturers. *J Immunol Methods*. 2019 Dec;475:112388.
29. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, Ruan Y, Phan V, Ogana H, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 5;21(3):1054.
30. Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. *Haematologica*. 2022 Dec 1;107(12):2783–93.
31. van Dongen J, Macintyre E, Gabert J, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. *Leukemia*. 1999 Dec 1;13(12):1901–28.
32. van der Velden VHJ, Cazzaniga G, Schrauder A, Hancock J, Bader P, Panzer-Grumayer ER, et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia*. 2007 Apr 8;21(4):604–11.
33. Monter A, Nomdedéu JF. ClonoSEQ assay for the detection of lymphoid malignancies. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019 Jul 3;19(7):571–8.
34. Shen Z, Gu X, Mao W, Yin L, Yang L, Zhang Z, et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Dec 23;18(1):755.
35. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, Guerini V, Salvi A, Zanotti MC, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007 May 1;92(5):612–8.
36. Wethmar K, Matern S, Eßeling E, Angenendt L, Pfeifer H, Brüggemann M, et al. Monitoring minimal residual/relapsing disease after allogeneic haematopoietic stem

- cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jul 30;55(7):1410–20.
37. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024 May 9;143(19):1891–902.
  38. Paietta E, Roberts KG, Wang V, Gu Z, Buck GAN, Pei D, et al. Molecular classification improves risk assessment in adult *BCR-ABL1*–negative B-ALL. *Blood*. 2021 Sep 16;138(11):948–58.
  39. Moorman A V., Barretta E, Butler ER, Ward EJ, Twentyman K, Kirkwood AA, et al. Prognostic impact of chromosomal abnormalities and copy number alterations in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL14 study. *Leukemia*. 2022 Mar 16;36(3):625–36.
  40. Kopmar NE, Cassaday RD. How I prevent and treat central nervous system disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2023 Mar 23;141(12):1379–88.
  41. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jan 2;59(1):3–13.
  42. Wu SY, Short NJ, Nasr L, Dabaja BS, Fang PQ. Central Nervous System Prophylaxis and Treatment in Acute Leukemias. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Dec 13;23(12):1829–44.
  43. Burkart M, Dinner S. Advances in the treatment of Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. 2024 Jul;66:101208.
  44. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood*. 2019 Apr 4;133(14):1548–59.
  45. Derman BA, Streck M, Wynne J, Christ TN, Curran E, Stock W, et al. Efficacy and toxicity of reduced vs. standard dose pegylated asparaginase in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020 Feb 23;61(3):614–22.
  46. Rangel-Patiño J, Lee-Tsai YL, Urbalejo-Ceniceros VI, Luna-Perez MEM, Espinosa-Bautista KA, Amador LF, et al. A modified CALGB 10403 in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Blood Adv*. 2023 Sep 26;7(18):5202–9.
  47. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016 Sep 15;375(11):1044–53.

48. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2024 Jul 25;391(4):320–33.
49. Chiaretti S, Della Starza I, Santoro A, Spinelli O, Elia L, De Propriis MS, et al. Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease in Adult Ph- B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. Final Results of the Phase II Gimema LAL2317 Trial. *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):826–826.
50. Sancho J, Ribera J, Xicoy B, Morgades M, Oriol A, Tormo M, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2007 Feb 6;78(2):102–10.
51. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, Marks DI, McMillan AK, Menne TF, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia*. 2017 Jan 2;31(1):58–64.
52. O’Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2097–101.
53. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, Patel K, Eterovic AK, Chen K, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood*. 2017 Feb 2;129(5):572–81.
54. Herold T, Schneider S, Metzeler KH, Neumann M, Hartmann L, Roberts KG, et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have *IGH-CRLF2* and *JAK2* mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica*. 2017 Jan;102(1):130–8.
55. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017 Mar 2;376(9):836–47.
56. Kantarjian HM, Stock W, Cassaday RD, DeAngelo DJ, Jabbour E, O’Brien SM, et al. Inotuzumab Ozogamicin for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the INO-VATE Trial: CD22 Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety by Baseline CD22. *Clinical Cancer Research*. 2021 May 15;27(10):2742–54.
57. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet*. 2021 Aug;398(10299):491–502.

58. Saleh K, Fernandez A, Pasquier F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 1;14(7):1805.
59. Daver N, Thomas D, Ravandi F, Cortes J, Garris R, Jabbour E, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015 May 1;100(5):653–61.
60. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia Key Points. 2014; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/123/6/843/1378761/843.pdf>
61. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2070–7.
62. Short NJ, Kantarjian HM, Ravandi F, Huang X, Daver NG, DiNardo CD, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Hyper-CVAD Plus Ponatinib As Frontline Therapy for Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement\_1):283–283.
63. Short NJ, Kantarjian H, Konopleva M, Desikan SPP, Jain N, Ravandi F, et al. Updated Results of a Phase II Study of Ponatinib and Blinatumomab for Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):2298–2298.
64. Patel AA, Thomas J, Rojek AE, Stock W. Biology and Treatment Paradigms in T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Adolescents and Adults. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Jul 28;21(7):57.
65. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, Coutre SE, Stone RM, Stopeck AT, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5136–42.
66. Shimony S, Liu Y, Valtis YK, Paolino JD, Place AE, Brunner AM, et al. Nelarabine combination therapy for relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic lymphoma/leukemia. *Blood Adv*. 2023 Apr 11;7(7):1092–102.
67. Pullarkat VA, Lacayo NJ, Jabbour E, Rubnitz JE, Bajel A, Laetsch TW, et al. Venetoclax and Navitoclax in Combination with Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancer Discov*. 2021 Jun 1;11(6):1440–53.

68. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med*. 2019 Jan 2;80(1):33–9.
69. Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, de la Cámara R, Glass B, Greco R, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2024 Jun 4;59(6):803–12.
70. León AGD, Gil-Flores L, Colunga-Pedraza P, Bourlon C, Vargas-Serafín C, del Campo-Martínez M de los Á, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in Mexico during the COVID19 pandemic: on the way to recovery. *Hematology*. 2022 Dec 31;27(1):1294–300.
71. Khazal S, Kebriaei P. Hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: review of current indications and outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2021 Oct 15;62(12):2831–44.
72. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):1827–33.
73. El Fakih R, Ahmed S, Alfraih F, Hanbali A. Hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adult patients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017 Dec;10(4):252–8.
74. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *J Hematol Oncol*. 2020 Dec 5;13(1):70.
75. Ribera JM, Ribera J, Genescà E. The role of stem cell transplantation in the management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2018 Dec 22;9(12):357–68.
76. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):843.
77. Gökbüget N, Zugmaier G, Dombret H, Stein A, Bonifacio M, Graux C, et al. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020 Sep 18;61(11):2665–73.

78. Sayyed A, Chen C, Gerbitz A, Kim DDH, Kumar R, Lam W, et al. Pretransplant Blinatumomab Improves Outcomes in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Who Undergo Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2024 May;30(5):520.e1-520.e12.
79. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Jun 6;47(6):749–56.
80. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005 Oct 15;106(8):2912–9.
81. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2014 Jun 5;123(23):3664–71.
82. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2014 Jun 5;123(23):3664–71.
83. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes & Control.* 2015 Nov 16;26(11):1627–42.
84. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *J Hematol Oncol.* 2020 Dec 5;13(1):70.
85. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, Stella-Holowiecka B, Piatkowska-Jakubas B, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol.* 2008 Jul 28;142(2):227–37.
86. Sun YQ, Li SQ, Zhao XS, Chang YJ. Measurable residual disease of acute lymphoblastic leukemia in allograft settings: how to evaluate and intervene. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Jun 2;20(6):453–64.
87. Luca DC. Update on Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Lab Med.* 2021 Sep;41(3):405–16.

## Anexos

Parámetro	TCPH(n=33)	No TCPH (n=189)
Edad, años	Mediana 26 años	Mediana 33 años
Sexo,		
Masculino, n(%)	20(60.60)	92(48.6)
Femenino, n (%)	13(39.39)	97 (51.32)
Grupo de edad,		
AYA n(%)	27(81.81)	124 (65.60)
Adultos n(%)	6(18.18)	54(28.57)
Adultos mayores n(%)	0(0)	11(5.82)
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)	Mediana 8.0 × 10 <sup>9</sup> /L	Mediana 8.22 × 10 <sup>9</sup> /L
Hb(g/dL)	Mediana 7.9 (g/dL)	Mediana 8.0 (g/dL)
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	Mediana 59 (10 <sup>9</sup> /L)	Mediana 39 (10 <sup>9</sup> /L)
Fenotipo,		
B n(%)	33(100)	177(93.65)
T n(%)	0(0)	12(6.34)
Hipodiploidia n(%)	21(63.63)	72(38.09)
Hiperhaplodia n(%)	0(0)	1 (0.52)
Hipodiploidia baja n(%)	5(15.15)	14(7.40)
Hipodiplodia alta n(%)	16(48.48)	57(30.15)
Riesgo citogenético por Moorman		
RE n(%)	4(12.12)	71(37.56)
RA n(%)	2(6.06)	20(10.58)
RMA n(%)	24(72.72)	69(36.50)
TKA n(%)	3(9.09)	29(15.34)
Terapia de inducción		
HyperCVAD n(%)	6(18.18)	57(30.15)
CALGB-10403 n(%)	22(66.66)	84(44.44)
BFM n(%)	4(12.12)	22(11.64)
POMP n(%)	0(0)	9(4.76)
Otros n(%)	1(3.03)	17(8.99)
Terapia con TKI n(%)	3(9.09)	23(12.16)
CD20+ n(%)	19(57.57)	80(42.32)

Tabla 25 Características clínicas y demográficas de los pacientes con LLA n=222 del instituto nacional de cancerología del 2018 a 2023



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL  
DE CANCEROLOGÍA

Ciudad de México, 03 de mayo 2024

**No. Ref/INCAN/CI/0401/2024**

**ASUNTO: Estudio Retrospectivo 2024/038**

**Dr. Víctor Itai Urbalejo Ceniceros**  
Investigador Principal  
**P r e s e n t e.**

**Estimado Dr. Urbalejo**

Se ha recibido y revisado el proyecto: "SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE SE SOMETEN A TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 2018 A 2023", quedando registrado con el No.2024/038, autorizando la realización de este, debido a que es un estudio sin riesgo, ya que utilizarán material archivado en expedientes clínicos, **NO** es necesario la aprobación de un Consentimiento Informado.

El proyecto antes mencionado es **APROBADO** por los integrantes del Comité de Investigación.

**Atentamente**

**Dr. Dorian Y. García Ortega**  
Secretario del Comité de Investigación