

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLOGICAS Y
BIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA Y SU RELACIÓN CON LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN Y
SOBREVIDA GLOBAL EN EL HOSPITAL MÉXICO ENTRE EL PERÍODO 2017
- 2019”

Tesis sometida a consideración de la Comisión del Programa de Estudios
de Posgrado en Hematología para optar al grado y título de Especialista
en Hematología

ALEXANDRA DURÁN ZÚÑIGA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2021

Dedicatoria

A Dios, por permitirme concluir una etapa más en la vida y nunca abandonarme.

A mis padres, por su inmenso apoyo durante todas las etapas de mi vida, porque nunca deje de ver su amor por mí, desde una palabra de aliento, hasta sus valiosos consejos y oraciones, realmente no hubiera llegado hasta acá sin ustedes.

A mi hermosa hija Valeria, quien es lo más preciado que tengo. Gracias por demostrarme que ser tu mamá fue lo mejor que me pasó y porque sin importar lo duro de mi día siempre obtuve tu sonrisa y tu “mami te amo, todo va a estar bien”.

A mi esposo Felipe, por su amor y paciencia que fueron parte del apoyo para que pudiera concluir esta etapa.

A mis hermanos de residencia: Kim, Cata y Tom, por su cariño y su apoyo en todo momento, la verdad que siempre los he admirado y son uno de los mejores regalos que me dejó la residencia y siempre formarán parte importante de mi corazón.

Agradecimientos

A todos mis profesores, gracias por todo lo que me enseñaron y los consejos que me brindaron para poder llegar a crecer como profesional.

Al Dr. Juan Richmond, por acogerme en su servicio cuando era médico general y enseñarme que el amor por lo que hacemos es primordial para tratar a nuestros pacientes.

Al Dr. Evan Jensen, por su buena disposición y ayuda para poder realizar este trabajo

A la Dra. Mariela Rodríguez, por ser siempre una guía y una amiga en los momentos que lo necesite en este proceso.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar al grado y título de Especialista en Hematología”.

Dra. Mariela Rodríguez Durán
Profesora Guía

Dr. Miguel Ángel Rodríguez Pineda
Lector

Dr. Carolina Vargas Marín
Lectora

Dr. Juan Richmond Navarro
Coordinador Nacional Posgrado de Hematología

Alexandra Durán Zúñiga
Sustentante

Tabla de Contenidos

Dedicatoria.....	II
Agradecimiento.....	III
Hoja de Aprobación.....	IV
Tabla de Contenidos.....	V
Resumen	VII
Abstract	X
Índice de tablas y figuras	XI
Lista de abreviaturas	XII
Marco Teórico.....	1
Epidemiología.....	2
Etiología.....	3
Presentación Clínica.....	4
Diagnóstico.....	5
Morfología.....	6
Inmunofenotipo.....	6
Factores pronóstico determinantes de la leucemia linfoblástica aguda.....	7
Factores de riesgo relacionados a paciente.....	7
Género.....	7
Linaje.....	7
Edad.....	10
Estado Funcional.....	11
Comorbilidades.....	13
Estado Socioeconómico.....	17
Factores relacionados a la Enfermedad.....	18
Conteo Leucocitario.....	18
Inmunofenotipo.....	18
Presencia de CD20 positivo.....	19
Citogenética.....	20
Infiltración Sistema Nervioso Central.....	28
Factores pronósticos basados en repuesta.....	30
Enfermedad Mínima Residual.....	30
Tratamiento.....	32
Generalidades.....	33
Tratamiento para adolescentes y adultos jóvenes.....	39
Tratamiento en adultos mayores.....	43
Tratamiento de LLA Filadelfia positivo.....	46
Tratamiento para LLA similar a Ph.....	47
Tratamiento en Obesidad.....	48
Trasplante de células madre Hematopoyético.....	49
Justificación.....	52
Objetivos.....	52

Metodología.....	54
Diseño del Estudio.....	54
Población.....	54
Criterios de Inclusión.....	55
Criterios de Exclusión.....	55
Recolección, procesamiento de datos y variables.....	56
Análisis de datos.....	57
Resultados.....	58
Discusión.....	86
Conclusiones.....	96
Recomendaciones.....	97
Limitaciones y Sesgos.....	99
Anexos.....	100
Referencia Bibliográfica.....	102

Resumen

Título: “Análisis de las características clínicas, epidemiológicas y biológicas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y su relación con la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en el hospital México entre el período 2017 - 2019”

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda, es una enfermedad hematológica heterogénea, caracterizada por una proliferación de células linfoides clonales. La estratificación por factores de riesgo determina el pronóstico y un mejor enfoque terapéutico. La meta de la terapia es lograr remisión sin toxicidad indebida, con una recuperación hematológica. La detección de la Enfermedad Mínima Residual (EMR), informa sobre quimiosensibilidad y eficacia de la terapia, usado como marcador de pronóstico independiente para la duración de la remisión, y toma de decisiones terapéuticas. La respuesta a largo plazo es mejor en la población infantil, sin embargo, se ha visto que solo un 25% de los pacientes que son mayores de 50 años se mantienen vivos a los 5 años del diagnóstico lamentablemente.

Justificación: Los estudios de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda (LLA) en Costa Rica se han realizado solamente en población pediátrica, donde la literatura reporta una alta tasa de incidencia. Tales datos no están disponibles para la población no pediátrica, por lo que es necesario obtener información de los adolescentes y adultos jóvenes (AYAs) como de los demás adultos costarricenses. Se tomarán en cuenta las características clínicas, epidemiológicas y biológicas, para poder analizar la sobrevida global y libre de progresión y su relación con las variables propuestas de la población en estudio. Toda la información obtenida permitirá brindar un conocimiento actualizado y más amplio sobre el comportamiento de la enfermedad, para así poder adquirir las herramientas diagnósticas y de seguimiento más adecuadas y además identificar el tratamiento óptimo para la población en estudio, y con esto lograr una mejor tasa de remisión, sobrevida global y libre de enfermedad.

Métodos: El estudio es de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo, de los pacientes con LLA, diagnosticados y tratados en el Hospital México, desde enero 2017 a diciembre 2019. La población inicial fue de 101 casos, obtenidos a través del

expediente digital único en salud (EDUS) y expediente físico del Hospital México. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron 17 pacientes y se obtuvieron datos de 84, los cuales fueron analizados. Los datos recolectados se recopilaron en una base de datos en Excel y se utilizaron tablas y gráficos para el uso de estadística descriptiva, cálculo de incidencias y curvas de sobrevida de Kaplan -Meier. Se definió como estadísticamente significativo un valor de punto crítico menor a 0.05. Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 2019 Texas, USA).

Resultados: De los 84 pacientes analizados la edad media de 42 años. Los AYAs representaron 44% (37/84), y el resto de los pacientes representó un 56%(47/84). El género predominante fue el masculino. Con una mediana de seguimiento de 30.2 meses, la sobrevida global (SG) para toda la población fue de 45% a 3 años y la sobrevida libre de progresión (SLP) de 75% a 3 años. El protocolo quimioterapéutico más utilizado fue el BERLIN (46/84) en un 54.8%, y presentó la menor SG con 35% a 3 años. El AHOPCA presenta una SG y SLP a 3 años de 67% en ambos casos. El protocolo Stock reportó una SG y SLP a 2 años de 67%. En los subgrupos de edad, los AYA tuvieron tanto en SG y SLP a 3 años de 64%. En cuanto a los mayores de 40 años, la SG y SLP a 3 años fue de 39% y los > 55 años obtuvieron una SG y SLP a 3 años de 23%. La SG y SLP a 3 años para los pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) negativa post inducción fue de 60% y 80% respectivamente versus un 33% de SG y SLP en los casos con EMR positiva. Los pacientes valorados a la semana 16 con EMR negativa obtuvieron una SG y SLP de 64% versus un 9% de SG y SLP en los casos con EMR positiva. De los pacientes fallecidos (46/84), 31 pacientes (67%) se encontraban en remisión, siendo la principal causa de muerte fue infecciosa y 15 pacientes (32.6%) se encontraban en recaída.

Conclusiones: La baja SG encontrada en el estudio, es similar a descrita en revisiones internacionales. La alta mortalidad relacionada a tratamiento, ocurrió principalmente durante la inducción y fue secundaria a sepsis. Los indicadores de mal pronóstico encontrados en el estudio fueron: la edad, la positividad del CD20, la presencia de EMR positiva posterior a la inducción y a la semana 16, la obesidad. El uso de protocolos intensivos basados en estrategias pediátricas en pacientes adolescentes y adultos jóvenes demostraron ser eficaces, ya que la SG y SLP son similares a las reportadas en la literatura. Se requiere de estudios prospectivos a nivel nacional, que permitan

evaluar nuevas estrategias de tratamiento, con la finalidad de mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad del mismo.

Abstract

Title: "Analysis of the clinical, epidemiological and biological characteristics of patients with acute lymphoblastic leukemia and its relationship with overall and progression-free survival in Hospital México between the period 2017 - 2019"

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia is a heterogeneous hematological disease, characterized by a proliferation of clonal lymphoid cells. Stratification by risk factors determines the prognosis and a better therapeutic approach. The goal of therapy is to achieve remission without undue toxicity, with hematologic recovery. The evaluation of the response through the detection of Residual Measurable Disease (RMD), informs about chemosensitivity and efficacy of the therapy, used as an independent prognostic marker for the duration of remission, and therapeutic decision making. Long-term response rates are clearly better in the child population, however, unfortunately it has been seen that only 25% of patients who are older than 50 years are still alive 5 years after diagnosis.

Justification: Studies of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Costa Rica have only been carried out in the pediatric population, where the literature reports a high incidence rate. Such data are not available for the non-pediatric population, so it is necessary to obtain information from adolescents and young adults (AYAs) as well as from other Costa Rican adults. The clinical, epidemiological, and biological characteristics will be considered to analyze the global and progression-free survival and its relationship with the proposed variables of the study population. All the information obtained will allow to provide an updated and broader knowledge about the behavior of the disease, to acquire the most appropriate diagnostic and follow-up tools and identify the optimal treatment for the population under study, and with this achieve a better rate. remission, overall survival, and disease free.

Methods: The study is retrospective, observational, and descriptive, of patients with ALL, diagnosed and treated at Hospital México, from January 2017 to December 2019. The initial population was 101 cases, obtained through the single digital file in health (EDUS) and physical file of Hospital México. After applying the inclusion and exclusion

criteria, 17 patients were eliminated and data from 84 were obtained, which were analyzed. The data collected was compiled in an Excel database and tables and graphs were used for the use of descriptive statistics, incidence calculations and Kaplan-Meier survival curves. A critical point value less than 0.05 was defined as statistically significant. All analyzes were developed using Stata 15.1 (Stata Corp, 2019 Texas, USA).

Results: Of the 84 patients analyzed, the mean age was 42 years. The AYAs represented 44% (37/84), and the rest of the patients represented 56% (47/84). The predominant gender was male. With a median follow-up of 30.2 months, the overall survival (OS) for the entire population was 45% at 3 years and the progression-free survival (PFS) was 75% at 3 years. The most widely used chemotherapy protocol was BERLIN (46/84) in 54.8%, and it presented the lowest OS with 35% at 3 years. The AHOPCA presents a 3-year OS and PFS of 67% in both cases. The Stock protocol reported a 2-year OS and PFS of 67%. In the age subgroups, the AYA had both OS and PFS at 3 years of 64%. Regarding those over 40 years of age, the 3-year OS and PFS was 39% and those > 55 years of age obtained a 3-year OS and PFS of 23%. The 3-year OS and PFS for patients with post-induction negative minimal residual disease (MRD) was 60% and 80%, respectively, versus 33% for OS and PFS in patients with positive MRD. The patients evaluated at week 16 with negative MRD obtained an OS and PFS of 64% versus a 9% OS and PFS in the cases with positive MRD. Of the deceased patients (46/84), 31 patients (67%) were in remission, the main cause of death being infectious, and 15 patients (32.6%) were in relapse.

Conclusions: The low OS found in the study is similar to that described in international reviews. The high treatment-related mortality occurred mainly during induction and was secondary to sepsis. The poor prognostic indicators found in the study were: age, CD20 positivity, the presence of a positive MRD after induction, and obesity at week 16. The use of intensive protocols based on pediatric strategies in adolescent and young adult patients proved to be effective, since OS and PFS are similar to those reported in the literature. Prospective studies are required at the national level, which allow the evaluation of new treatment strategies, to improve the efficacy and reduce the toxicity of the treatment.

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Clasificación de la leucemia linfoblástica aguda OMS.....	2
Tabla 2. Factores predisponentes de leucemia linfoblástica aguda.....	4
Tabla 3. Clasificación inmunológica de la LLA-T.....	8
Tabla 4. Parámetros comúnmente incluidos en la valoración geriátrica.....	11
Tabla 5. Escala de riesgo para falla cardiaca sintomática en pacientes con LLA.....	14
Tabla 6. Métodos y sensibilidad para medir enfermedad mínima residual en LLA.....	31
Tabla 7. Resultados del análisis de pronóstico multivariado para el riesgo de recaída / SSE de ensayos europeos prospectivos basados en EMR en LLA en adultos Filadelfia negativa.....	31
Tabla 8. Indicaciones de Trasplante de Médula Ósea en LLA.....	49
Tabla 9. Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según incidencia por año. Hospital México, 2017 – 2019.....	58
Tabla 10. Incidencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda según provincia. Hospital México 2019.....	58
Tabla 11. Pacientes con leucemia linfoblástica aguda según distribución geográfica. Hospital México, 2017 - 2019.....	59
Tabla 12. Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según características demográficas. Hospital México, 2017 – 2019.....	60
Tabla 13. Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según características biológicas de la LLA, Hospital México, 2017 – 2019.....	61
Tabla 14. Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según citogenética. Hospital México, 2017 – 2019.....	62
Tabla 15. Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según características de biología molecular. Hospital México, 2017 – 2019.....	62
Tabla 16. Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según sitio de invasión. Hospital México, 2017 - 201.....	63
Tabla 17. Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según protocolo de tratamiento quimioterapéutico indicado. Hospital México, 2017 - 2019.....	63

Tabla 18. Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según porcentaje de enfermedad mínima residual al término de la inducción y a las 16 semanas de seguimiento. Hospital México, 2017 – 2019.....	64
Tabla 19. Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda si recibieron trasplante de médula ósea alogénico de células madre. Hospital México, 2017 – 2019.	64
Tabla 20. Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda fallecidos según causa de defunción. Hospital México, 2017 - 2019.....	65
Figura 1. Sobrevida general por edad para la LLA con cromosoma Ph negativo.....	11
Figura 2. Estado de peso corporal y la probabilidad de SLE.....	17
Figura 3. Frecuencia de los subgrupos mayoritarios de citogenética en BCP-ALL.....	21
Figura 4. Incidencia acumulada de recaída y SG según la delección de IKZF1.....	25
Figura 5. Biología de BCP-ALL de acuerdo a la edad.....	26
Figura 6. Flujograma del estudio.....	54
Figura 7. Distribución de pacientes por provincia.....	59
Figura 8. Distribución de pacientes por grupo de edad.....	60
Figura 9. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Hospital México, 2017 – 2019.....	66
Figura 10. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Hospital México, 2017 – 2019.....	67
Figura 11. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según inmunofenotipo CD-20. Hospital México, 2017 – 2019.....	68
Figura 12. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según inmunofenotipo CD-20. Hospital México, 2017 – 2019.....	69
Figura 13. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según índice de masa corporal (IMC). Hospital México, 2017 – 2019.....	70

Figura 14 Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según índice de masa corporal (IMC). Hospital México, 2017 - 2019.....	71
Figura 15. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según protocolo. Hospital México, 2017 – 2019.....	72
Figura 16. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según protocolo. Hospital México, 2017 – 2019.....	73
Figura 17. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según conteo de leucocitos B. Hospital México, 2017 – 2019.....	74
Figura 18. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según conteo de linfocitos B. Hospital México, 2017 – 2019.....	75
Figura 19. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según citogenética. Hospital México, 2017 – 2019.....	76
Figura 20. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según citogenética. Hospital México, 2017 – 2019.....	77
Figura 21. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según resultado de biología molecular. Hospital México, 2017 – 2019.....	78
Figura 22. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según resultado de biología molecular. Hospital México, 2017 – 2019.....	79
Figura 23. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según grupos de edad. Hospital México, 2017 – 2019.....	80

Figura 24. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según grupo de edad. Hospital México, 2017 – 2019.....	81
Figura 25. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según enfermedad mínima residual al término de la inducción. Hospital México, 2017 – 2019.....	82
Figura 26. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según enfermedad mínima residual al término de la inducción. Hospital México, 2017 – 2019.....	83
Figura 27. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según presencia de enfermedad mínima residual a la semana 16. Hospital México, 2017 – 2019.....	85
Figura 28. Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según enfermedad mínima residual a la semana 16. Hospital México, 2017 – 2019.....	86

Abreviaturas

- AHOPCA: Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América.
- ASCO: American Society of Clinical Oncology (Sociedad Americana de Oncología Clínica)
- AYA: Adolescentes y adultos jóvenes
- AIOEP: Associazione Italiana Hematología Oncología Pediátrica (Asociación Italiana de Oncología Hematológica Pediátrica)
- BFM: Berlín-Frankfurt-Münster
- BCR-ABL1: Break Cluster Region-Abelson Tyrosine Kinase 1
- ANCC: Aberración o alteración en número de copias cromosómicas
- CRLF2: Cytokine Receptor Like Factor 2 (Receptor de citoquinas similar al factor 2)
- CMF: Citometría de flujo multiparámetro
- DEX: Dexametasona
- Dic: Translocaciones disentéricas de un cromosoma
- DIT: Duplicaciones internas en tándem
- EMR: Enfermedad Mínima Residual
- FAB: Grupo Franco Américo Británico
- FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Drogas)
- FISH: Fluorescence in Situ Hybridization (Hibridación por fluorescencia in situ)
- GRAALL: Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (Leucemia linfoblástica aguda en adultos)
- GINEMA: Gruppo italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (Grupo Italiano de Enfermedades Hematológicas del Adulto)
- G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor (Factor estimulante de colonias granulocíticas)
- GCS: Glucosa capilar sanguínea
- HNF: Heparina no fraccionada

Hyper CVAD: Quimioterapia hiperfraccionada y el 'CVAD' siendo el acrónimo de los fármacos utilizados ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina.

HLA: Antígeno leucocitario humano

IKZF1: Ikaros Family Zinc Finger 1 (Proteína de dedos de Zinc 1 de la Familia Ikaros)

iAMP21: Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (amplificación intracromosomal del cromosoma 21).

IAR: Incidencia acumulada de recaída

IGH: Immunoglobulin heavy chain gene (gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas)

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LLA : Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA: Leucemia mieloide aguda

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

MTX: Metotrexato

MLL: Gen de leucemia de linaje mixto

NIH: Instituto Nacional de Cáncer

SNG: Secuenciación de nueva generación

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de polimerasa)

PEG-ASP: polietilenglicolato – aparginasa o asparginasa pegilada

PETHEMA: Programa Español de Tratamientos en Hematología

Ph+: Cromosoma Filadelfia positivo.

Similar a Ph: Cromosoma similar al Filadelfia

SP: Sangre periférica.

PTT: Precursor temprano de célula T

RC: Remisión completa

RC1: Remisión completa en primera línea

RMC: Respuesta molecular completa

RMM: Respuesta molecular mayor

SG: Sobrevida global

SNC: Sistema Nervioso Central

SLP: Sobrevida libre de progresión

SLE: Sobrevida libre de eventos

TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas

aloTCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico

TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor (inhibidor de tirosina quinasa)

VCR: Vincristina

Marco Teórico

La presencia de neoplasias hematológicas como las leucemias agudas no solo corresponden a civilizaciones actuales, el caso más antiguo descrito data del periodo de los 2160 -2000 a.c en el antiguo Egipto. Se realizó el análisis de un individuo en 2008 quien se cree falleció a los 21 años. El hallazgo crucial fue la presencia de lesiones osteolíticas, cuya morfología y distribución sugerían la presencia de una leucemia linfoblástica aguda (LLA).¹ En la literatura disponible no hay un claro consenso sobre el momento exacto en que se establece a la leucemia como enfermedad, pero su heterogeneidad como entidad puede explicar el por qué fue tarea difícil su descubrimiento. Los reportes más tempranos asociados a leucemia aguda datan de 1811, cuando el médico Peter Cullen describe el caso de un paciente de 35 años, en quien se documentó en sus muestras sanguíneas la presencia de un suero lechoso. Alrededor de 1845-1847 Rudolf Virchow es quien introduce por primera vez el término leucemia.² Esta enfermedad fue invariablemente fatal hasta alrededor de 1970, pero la inclusión de diferentes fármacos, ha resultado en mejorías significativas en la supervivencia de estos pacientes.³

La leucemia linfoblástica aguda es definida por la Organización Mundial de la Salud en el 2016 (OMS), como una neoplasia de células precursoras linfoides, que infiltra la médula ósea, sangre periférica y sitios extramedulares. Con base en la revisión, se clasifican según el precursor linfoide y presencia de alteraciones genéticas recurrentes.⁴ (Tabla 1)

Tabla 1: Clasificación de la leucemia linfoblástica aguda OMS.

<p>Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera</p> <p><i>Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes</i></p> <p>Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (9;22) (q34.1; q11.2); <i>BCR-ABL1</i></p> <p>Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento <i>KMT2A</i></p> <p>Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (12;21) (p13.2; q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i></p> <p>Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (1;19) (q23;13.3); <i>TCF3-PBX1</i></p> <p>Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (5;14) (q31.1; q32.3); <i>IL3-IGH</i></p> <p>Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía</p> <p>Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidia</p> <p><i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con translocaciones que incluyen tirosina quinasa o receptores de citoquina (LLA ° similar a BCR-ABL1)</i></p> <p><i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con amplificación intracromosomal del cromosoma 21(iAMP21)</i></p> <p><i>Leucemia/linfoma linfoblástico T</i></p> <p>Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana</p> <p>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK</p> <p><i>Abreviaturas: LLA °: leucemia linfoblástica aguda; OMS °: Organización Mundial de la Salud.</i></p>
--

Tomado de: Swerdlow SH, C. E. H. N. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Special Edition (Revised 4th edition). 日本臨床 = Japanese J. Clin. Med. 78, 455-460 (2017).

Epidemiología

Presenta una distribución bimodal, con incidencia ajustada para la edad de 1.7 por cada 100, 000 personas; afectando de 4 a 5 niños por cada 100 000, y con un segundo pico cerca de la quinta década de vida. El 60% representa a los pacientes menores de 20 años, siendo más común entre los niños (80% de los casos), quienes tienen una tasa de curación más alta (hasta un 80%). Con respecto a los adultos, la LLA representa el 20% de las leucemias, con una tasa de curación entre el 20 – 40%⁵

Según el Instituto Nacional de Cáncer (NIH), entre el año 2013 al 2017 aproximadamente un 0.1% del total de hombres y mujeres en Estados Unidos fueron diagnosticados con LLA, con una prevalencia de 100,012 casos con LLA vivos. Para el año 2020 se estimaron aproximadamente unos 6150 casos nuevos, con una tasa estimada de muerte de 1520 personas. ⁶ La presentación es aproximadamente de 1.2:1

(hombre: mujer respectivamente) y es más frecuente en la población pediátrica. Los resultados presentan una disparidad importante, mientras la supervivencia a 5 años alcanzada para los niños es alrededor de un 90%, solo el 25% de los pacientes mayores de 50 años están vivos a los 5 años de realizado el diagnóstico. Debido a esto es de importancia buscar el mejor tratamiento según el grupo etario del paciente, lo anterior es atribuido a las características de alto riesgo presentadas por los adultos al diagnóstico; como lo son las comorbilidades, fragilidad y el desarrollo de resistencia a quimioterapia después de presentar recaídas.⁵

Etiología

Existen bases genéticas que apoyan la asociación de algunas anomalías congénitas como factores predisponentes para el desarrollo de una leucemia linfoblástica aguda (menos de un 5% de los casos), entre ellos: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y síndrome de Nijmegen.⁷

8 9

Se describen otros factores de riesgo como la exposición a radiación ionizante, como fue evidenciado por el impacto de las bombas atómicas en Japón en 1945 y un riesgo modesto pero significativo con el uso de la pelvimetría por medio de rayos X durante el embarazo.¹⁰ Los procesos infecciosos también han sido tema de discusión como posibles causales de la enfermedad, aunque hasta el momento no existe agente infeccioso que por sí solo la desencadene, sin embargo, si se ha descrito que una respuesta inmune anormal o no regular, a una o más infecciones ya sean virales o bacterianas en un individuo susceptible, podría promoverse de manera indirecta el desarrollo de la enfermedad.¹¹ (Tabla 2)

Tabla 2: Factores predisponentes de leucemia linfoblástica aguda.

<p>Predisposición genética</p> <ul style="list-style-type: none">-Síndromes congénitos: síndrome de Down, anemia de Fanconi, Ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de Nijmegen.-Variantes genéticas heredadas: ARID58, IZF1, CEBPE, CDKN2A o CDKN 2B, PIP4K2A, ETV6.-Translocación Robertsoniana constitucional entre cromosomas 15 y 21, rob (15.21)(q10.q10)-Polimorfismo de un solo nucleótido: rs1240* 81 en miR-3117 y rs62571442 en miR-3689d2 <p>Factores ambientales</p> <ul style="list-style-type: none">-Exposición a plaguicidas-Radiación ionizante-Infecciones infantiles

Tomado de: Inaba, H., Greaves, M. & Mullighan, C. G. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 381, 1943–1955 (2013).

A pesar de existir algunos factores predisponentes, la gran mayoría de los casos aparece como una malignidad nueva en individuos previamente sanos. La presencia de aberraciones cromosómicas son la marca característica, pero por sí solas no son suficientes para generar leucemia.¹² La LLA se caracteriza por presentar alteraciones cromosómicas recurrentes que pueden ser de ganancia, pérdida o de rearrreglos y resultan en la desregulación de oncogenes o expresión de fusión quimérica; cada una de ellas confiere un pronóstico diferente a la enfermedad. Tanto en las leucemias de linaje B o T se observan lesiones iniciales que por sí solas no generan la patología, pero que con la aparición de otras lesiones somáticas secundarias y mutaciones secuenciales, contribuyen a la leucemogénesis. Estas alteraciones incluyen la presencia de rearrreglos cromosómicos.¹³

Presentación clínica

La presentación clínica al momento del diagnóstico no es específica, puede presentarse con “síntomas B” que corresponden a fiebre, pérdida de peso no justificada, y sudoración nocturna. Así mismo, pueden presentar procesos infecciosos, sangrado fácil, fatiga, disnea, petequias, equimosis y palidez, esto como consecuencia de los conteos celulares bajos. La presentación extra medular puede ocurrir en los testículos,

sistema nervioso central (SNC), piel o mediastino y puede producir hepatomegalia y/o esplenomegalia hasta en un 20% de los pacientes. ¹⁴

Diagnóstico

La evaluación inicial de estos pacientes debe abarcar: una historia clínica y examen físico adecuado, examen testicular y en caso de anormalidad se debe complementar con ultrasonido de escroto. Los estudios de gabinete deben incluir: conteo sanguíneo completo, cifra plaquetaria, diferencial leucocitario, perfil de química con función hepática, serologías virales (virus de Hepatitis B/C, HIV, CMV); panel para síndrome de lisis tumoral (ácido úrico, deshidrogenasa láctica, potasio, calcio y fósforo), panel de coagulación intravascular diseminada (dímero- D, fibrinógeno, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina). La realización de un ecocardiograma debería ser considerado en todos los pacientes, especialmente en aquellos con síntomas clínicos sugestivos de disfunción cardíaca, ya que las antraciclinas son un componente importante del tratamiento y pueden generar cardiotoxicidad. A pesar de que no todos los pacientes requerirán trasplante de médula ósea, es importante considerar la realización de antígeno leucocitario humano (HLA), además de la evaluación temprana y búsqueda de un familiar o de un donante alternativo. ¹⁵

Dentro de la valoración inicial se debe realizar una punción lumbar (PL) para profilaxis y/o tratamiento, con el objetivo de eliminar células leucémicas en sitios en los que la quimioterapia sistémica no tiene acceso adecuado, con el objetivo de prevenir la enfermedad en SNC o recaída.

El diagnóstico se realiza por medio de un procedimiento de varios pasos: la toma de un aspirado y/o biopsia de médula ósea para valoración de morfología, realización de inmunofenotipo, citogenética, genética molecular, inmunoglobulinas, rearrreglos del receptor de células T (TCR) y perfil genómico, todos estos por medio de aplicación simultánea de múltiples técnicas.¹⁶

La clasificación de la OMS del 2016 coloca a la LLA y el linfoma linfoblástico como la misma entidad, distinguido solo por el sitio primario de la localización de la enfermedad, cuando se presenta compromiso de sangre periférica o médula ósea, con un conteo de blastos > 20% se definirá como leucemia aguda.¹⁷

Morfología:

Los linfoblastos se caracterizan por ser células de tamaño pequeño a intermedio, con núcleos redondos u ovals y escaso citoplasma.¹⁸ La clasificación morfológica es basada en la identificación de la línea celular comprometida y su estadio de diferenciación. En 1976 fue creado el primer sistema de clasificación de la asociación Británico-Franco-Americana ("French-American-British" FAB), el cual dividía la leucemia en dos grupos: mieloide y linfoblástica, esta clasificación identificaba las leucemias según sus características citológicas, para el caso de las linfoblásticas:

- L1: Blastos homogéneos, con un núcleo regular, cromatina homogénea, sin nucléolo o uno pequeño, escaso citoplasma y una basofilia de leve a moderada.
- L2: presentan núcleos irregulares, con cromatina heterogénea y un gran nucléolo.
- L3: Blastos de gran tamaño, con nucléolo prominente, cromatina homogénea, con abundante citoplasma vacuolado que cubre el núcleo.¹⁹

Inmunofenotipo

El inmunofenotipo por citometría de flujo (CMF) es un método rápido de diagnóstico para la LLA, en el cual evalúa la expresión de diferentes marcadores celulares antigénicos que son reconocidos por medio de anticuerpos monoclonales y así permite brindar las características que definen la línea celular. La CMF permite el conocimiento de las diferentes vías de diferenciación, estadios madurativos y características anormales de las poblaciones celulares que son clínicamente relevantes para el diagnóstico, si no también permite evaluar el pronóstico, la decisión de terapia dirigida

y el seguimiento.²⁰ De acuerdo con la línea celular, las leucemias se clasifican como LLA de linaje B que representa un 75% y LLA de linaje T aproximadamente un 20%, con un 5% de célula B madura.²¹ Más adelante, se especificarán los diferentes subtipos de LLA B y T.

Factores pronósticos determinantes en la LLA

En el pasado, tanto la morfología, como la citoquímica eran factores pronósticos determinantes. El inmunofenotipo es un factor crucial para el diagnóstico y la detección de enfermedad mínima residual (EMR), pero cada vez más es utilizado en conjunto con la citogenética y otros determinantes moleculares.

Factores de riesgo relacionados al paciente

Género

Históricamente ha sido reportado como un factor de riesgo independiente, siendo los hombres los portadores del peor pronóstico. Es importante mencionar que los estudios realizados sobre género en LLA han sido en población pediátrica, por lo tanto en los adultos es incierto. Existe un estudio publicado en 1999, que relaciona el género masculino con mal pronóstico, esto asociado a la posibilidad de recaída testicular.²² Otro estudios reportan que el pobre pronóstico en hombres, está relacionado con una inestabilidad cromosómica asociada al XY y a niveles mayores de testosterona, que van a contribuir con una proliferación celular anormal.²³

Linaje

La leucemia linfoblástica aguda se puede dividir en dos subgrupos grandes que son las LLA de célula B (LLA-B) y de célula T (LLA-T) como antes se ha mencionado.

LLA- T

La OMS define a la LLA-T como TdT positiva con expresión variable de CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD3 citoplasmático y CD7 puede ser también positiva. La presencia de marcadores según el inmunofenotipo nos permite distinguir entre los subtipos de leucemia de célula T: pro-, pre-, cortical y madura o medular.²⁴ (Tabla 3)

Tabla 3: Clasificación inmunológica de la LLA-T

	cCD3	CD7	CD28	CD1a	CD34	CD4	CD8
Pro-T	+	+	-	-	+/-	-	-
Pre-T	+	+	+	-	+/-	-	-
Cortical T	+	+	+	+	-	+	+
T madura (medular)	+	+	+	-	-	+/-	+/-

Tomado de: Litzow, M. R. & Ferrando, A. A. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 126, 833–841 (2015).

El gen NOTCH1 está asociado con la translocación cromosómica t (7; 9) (q34; q34) y su mutación ha sido implicada en la patogénesis de la LLA-T en 60% de los casos, al igual que las mutaciones del gen FBXW7. La expresión de NOTCH1 puede alterar la muerte celular inducida por glucocorticoides, por lo que se ha demostrado tanto en estudios pediátricos como de adultos, que las mutaciones de NOTCH1 / FBXW7 presentan una mejoría en la respuesta temprana al tratamiento y una mayor sensibilidad a la terapia con corticosteroides, por lo que el bloqueo de la señalización de NOTCH1 con inhibidores de la g-secretasa podría revertir la resistencia a los glucocorticoides en algunas LLA-T, pero nada de esto ha logrado traducir a una mejor sobrevida.

Además de las mutaciones en NOTCH1, con frecuencia se presentan translocaciones cromosómicas del gen del receptor de células T, lo que resulta en expresión aberrante de oncogenes de factores de transcripción, pérdida del gen supresor tumoral PTEN, mutaciones o deleciones de K-RAS o N-RAS, alteración en regulación epigenética, disregulación de los inhibidores del ciclo celular (como el CDKN2A, RB y CDKN1B) y

ganancias de oncogenes. El grupo de Leucemia linfoblástica aguda en adultos (Adult Acute Lymphoblastic Leukemia GRAALL) describió un mayor riesgo de recaída en los pacientes que tenían niveles de EMR altos y carecían de NOTCH1 / FBXW7 o tenían una mutación en los genes N-RAS/ K-RAS y / o una alteración del gen PTEN.^{25 26}

La revisión del 2016 de la OMS añadió una entidad provisional llamada precursor temprano de célula T (PTT), el cual se caracteriza por un inmunofenotipo típicamente CD7 + pero CD1a- y CD8-, CD5 débiles y expresan > 1 marcador de células madre o mieloides (es decir, CD34, CD13 o CD33).²⁵ Representan el 15% de las LLA-T pediátricas y el 35% de las del adulto.²⁶ La LLA-PTT tiene menor frecuencia de alteraciones genéticas clásicas de LLA-T como NOTCH1 / FBXW7 / CDKN2A y mayor prevalencia de FLT3, NRAS / KRAS, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK3, mutaciones de ETV6 y cambios asociados con la leucemia mieloides aguda (LMA).²⁷ Esta entidad se ha asociado a EMR positiva posterior a inducción y malos resultados, pero el uso de tratamiento basado en protocolos pediátricos ha demostrado mejorar de manera significativa la supervivencia tanto en población pediátrica como adulta.²⁵

LLA -B

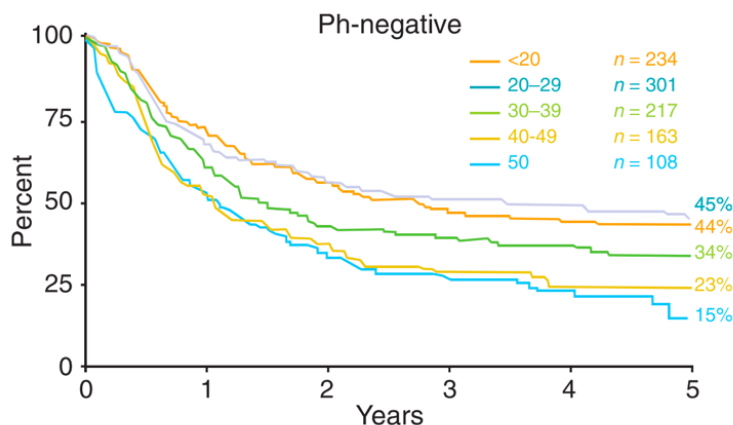
En adultos la LLA-B representa alrededor de un 75% de todos los casos. Los precursores B son clasificados en “pro-B o B nula, B común y pre-B o B madura, los 3 subtipos expresan CD19, CD22 Y CD79, la presencia de CD10 distingue a la común y la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas con o sin CD10 y CD20 identifican la pre B. En cuanto al pronóstico, la presencia de ciertas alteraciones citogenéticas y mutaciones confieren peor pronóstico, como lo son la BCR-ABL1 previo a la era de inhibidores de tirosina kinasa (TKI), gen de leucemia de linaje mixto (MLL), cariotipo complejo, hipodiploidia y más recientemente los nuevos cambios genómicos que incluyen a la LLA “cromosoma filadelfia similar” (similar a Ph), la amplificación intracromosomal del cromosoma 21 (iAMP21), translocaciones de la cadena pesada de inmunoglobulina y sobre expresión del Cytokine Receptor Like Factor 2 (CRLF2).²⁸

Edad

A pesar de que la LLA es más frecuente en la edad pediátrica; en adultos la incidencia de casos puede variar en rangos entre el 16 al 31%. Su presencia en este grupo añade mayor deterioro al envejecimiento normal y afecta de manera importante el estado clínico del paciente, esto sin dejar de lado la asociación de otros problemas médicos como: diabetes, hipertensión e isquemia cardiaca previa. Tomando en cuenta que presentan una tolerancia reducida a la quimioterapia, lo que limita las opciones terapéuticas.²⁹ El Instituto Nacional de Cáncer define como población de pacientes adolescentes mayores y adultos jóvenes (AYAs) por sus siglas en inglés, a aquellos en edades entre los 15 y 39 años.³⁰

Aunque se conoce que la relación entre la edad y el pronóstico es un continuo desde los 20 años hasta los 60 años, la gran mayoría de estudios usan como corte los 30, 35 o 40 años. Como se demostró en un estudio realizado por el Consejo de Investigaciones Médicas (UKALLXII) en Reino Unido y el Grupo de Oncología Cooperativa del Este (Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG E2993) en Estados Unidos, el cual validó factores de riesgo independientes ya conocidos, entre ellos la edad; donde mostró que los pacientes entre 20-29 años tenían una supervivencia a 5 años de hasta un 45%, en tanto los de 30-39 años disminuía a un 34% y aquellos mayores de 40 años su supervivencia disminuía hasta un 23%.³¹ (Figura 1)

Figura 1: Sobrevida general por edad para la LLA con cromosoma Filadelfia negativo, de 15 a 60 años.



Tomado de: Ensayo MRC UKALLXII / ECOG 2993. Rowe, J. M. et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 106, 3760–3767 (2005).

Estado funcional

Los adultos mayores representan un gran porcentaje de los pacientes diagnosticados con malignidades hematológicas. La fragilidad es un estado de disminución de la capacidad funcional, la cual puede surgir como consecuencia de una menor reserva orgánica, falta de actividad, mala ingesta nutricional, estrés y/o cambios fisiológicos del envejecimiento. Esto permite valorar si el adulto mayor es lo suficientemente “robusto” como para ser tratado de la manera similar a un paciente de mediana edad.³² (Tabla 4)

Tabla 4: Parámetros comúnmente incluidos en la valoración geriátrica.

Parámetro	Evaluación (ejemplo de herramientas de tamizaje)
Estado Físico	Auto-informe: (ABVD: actividades básicas de la vida diaria, AID: actividades instrumentales diarias, preguntas de movilidad, como "¿Puedes caminar una cuadra o un cuarto de milla?") Medido objetivamente (es decir, velocidad al

	<p>caminar, prueba batería corta de rendimiento físico [velocidad de marcha, prueba de equilibrio, soportes para sillas, fuerza de agarre)</p>
Función cognitivo	<p>-Prueba de detección cognitiva breve, prueba de concentración, memoria y orientación, memoria de 5 palabras) los geriatras utilizan la evaluación cognitiva de Montreal, pero es una prueba más larga -Evaluación de la capacidad cognitiva.</p>
Comorbilidades	<p>Número total de afecciones -Índice de carga de comorbilidad (índice de comorbilidad de Charlson), Tasa de escala geriátrica de enfermedad acumulada -Índice de comorbilidad específico de trasplante de células hematopoyéticas, geriátrico Condiciones individuales (es decir, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica)</p>
Problemas socioeconómicos	<p>Cuestiones socioeconómicas - Apoyo social (cuidadores, transporte) - Desafíos económicos e ingresos</p>
Estado Psicológico	<p>Depresión - Escala de depresión geriátrica, - Cuestionario de salud del paciente-9, Historial de salud mental - Angustia, Ansiedad</p>
Síndromes Geriátricos	<p>-Delirio (método de evaluación de estado confesional) -Caídas (examen de un solo elemento; "¿Cuántas caídas en los últimos 6 meses?" -Falla para progresar</p>
Polifarmacia	<p>-Número de medicamentos (> 4 medicamentos es un punto de corte común para la polifarmacia) -Medicamentos de alto riesgo (criterios de Beers) -Interacciones de medicamentos</p>

Nutrición

- Pérdida de peso (10% del valor inicial) ---
- Índice de masa corporal
- Acceso a apoyo nutricional
- Herramienta de evaluación nutricional (Mini Evaluación Nutricional)

Tomado de: Klepin, H. D. Ready for prime time: Role for geriatric assessment to improve quality of care in hematology practice. Blood 134, 2005-2012 (2019).

Se ha demostrado que la valoración geriátrica es de utilidad para evaluar de una mejor manera la escogencia, tolerancia y beneficio de los tratamientos, ya que puede predecir el riesgo de complicaciones relacionadas al tratamiento, principalmente en el caso de la toxicidad por quimioterapia, todo esto con el objetivo de mejorar la calidad de atención durante el tratamiento activo y la sobrevida.³³

Comorbilidades

Lamentablemente la asociación de otras enfermedades en estos pacientes puede contribuir en los resultados y el pronóstico de la población adulta.

Diabetes

La incidencia de pacientes tratados por diabetes y cáncer ha ido en aumento, y muchas veces su manejo es difícil, además se ha observado que el manejo crónico de esta enfermedad muchas veces se pierde, ya que mantienen un único control por su cáncer. Esto genera a su vez un aumento de complicaciones y mortalidad en comparación con aquellos pacientes sin diabetes.³⁴ Por otro lado, la incorporación de los esteroides a los protocolos de tratamiento contra la leucemia, presentan un efecto diabetogénico importante ya que la mayoría de estudios concluyen que la edad adulta mayor es un factor para desarrollar hiperglicemia por corticoesteroides.³⁵ La hiperglicemia puede desarrollarse de manera transitoria y resolver al retirar el tratamiento o mantenerse sin él. Todo esto puede producir complicaciones que comprometan la vida, como lo son la cetoacidosis o el estado hiperglicémico hiperosmolar.³⁶

Riesgo cardiovascular

Según la revista “Leucemia, linfoma y mieloma”, los pacientes con leucemia aguda tienen la mayor incidencia de falla cardíaca. Las razones parecen ser: altas dosis de antracíclicos brindados en períodos cortos, variaciones en su volumen de carga e índices de función cardíaca levemente disminuidos en comparación con pacientes con otro tipo de neoplasia, incluso antes del tratamiento y en ausencia de factores de riesgo cardíaco. Esta susceptibilidad puede ser causada por la misma neoplasia debido a la secreción de ciertas citocinas y/o predisposición genética. Por lo tanto, la evaluación de estos pacientes con un ecocardiograma basal permite la aplicación de una estratificación de riesgo, una puntuación de 14 a 21 corresponde a alto riesgo, de 7 a 13 a riesgo moderado y de 0 a 6 es de bajo riesgo para presentar falla cardíaca. ³⁷ (Tabla 5)

Tabla 5: Escala de riesgo para determinar falla cardíaca sintomática en pacientes con LLA.

VARIABLES INCLUIDAS EN UN MODELO DE REGRESIÓN MULTIVARIABLE SUBDISTRIBUCIÓN FINA Y GRIS				
	HR (95% CI)	Valor de coeficiente β	Valor de P	Puntos de escala
Strain longitudinal global -15%	6.91 (3.27-14.59)	1.93	<.001	6
Enfermedad cardiovascular pre-existente	3.74 (1.82-7.67)	1.32	<.001	4
Tipo de leucemia (LMA)	4.10 (1.90-8.85)	1.41	<.001	4
Fracción de eyección <50%	3.50 (1.64-7.51)	1.25	<.001	4
Edad >60 años	1.36 (0.76-2.44)	0.31	.300	1
Dosis de antraciclina >250mg/m²	1.96 (1.06-3.61)	0.67	.030	2

Tomado de: Scherrer-Crosbie, M. Assessing the risk of heart failure in patients with acute leukemia. Clinical Advances in Hematology and Oncology vol. 18 202-203 (2020).

Obesidad

Actualmente se conoce que los adipocitos funcionan para almacenaje de energía, pero también cumplen un papel como órgano endocrino. La adiponectina es una hormona secretada exclusivamente por el adipocito y está encargada de modular el metabolismo de la glucosa y el catabolismo de los ácidos grasos. Ella ha demostrado inhibir la migración celular y proliferación endotelial, además de inducir la activación de la cascada de caspasas y por lo tanto, tiene un papel positivo previniendo mitosis celulares patológicas. Por lo anterior, el estado inflamatorio relacionado a la leucemia, más un aumento sérico de lípidos podría suprimir esta hormona y sus niveles disminuidos facilitar el desarrollo del cáncer.^{38 39 40}

Estudios encontraron un riesgo aumentado en el desarrollo de leucemia en pacientes obesos, ya que se tiene una mayor carga de células leucémicas en la grasa visceral, además que al estar próximas a los adipocitos son protegidas de la citotoxicidad inducida por la quimioterapia. Los blastos son posiblemente atraídos por SDF1a o CXCL12, una citoquina secretada por las células estromales implicada en la migración leucocitaria. Estudios con cultivos de adipocitos mostraron un deterioro en el efecto citotóxico de la Vincristina, así como de la dexametasona (DEX), Daunorrubicina y Nilotinib en líneas celulares de LLA murina y también humana.⁴¹

Otra característica importante del tejido adiposo, es la producción de aminoácidos como la glutamina. Esto es de suma importancia, ya que los linfoblastos dependen de la aspargina y glutamina para su sobrevivencia y proliferación, siendo muy sensibles a su depleción exógena. Existen drogas pilar en el tratamiento de la LLA, como la L-asparginasa, la cual hidroliza estos aminoácidos en ácido aspártico y glutámico, pero su eficacia puede verse disminuida debido al papel de los adipocitos, ya que son abundantes en la médula ósea y contribuyen al microambiente protector de la leucemia.⁴²

Es importante que la obesidad influya de diferentes maneras la farmacocinética de las drogas contra LLA: ⁴³

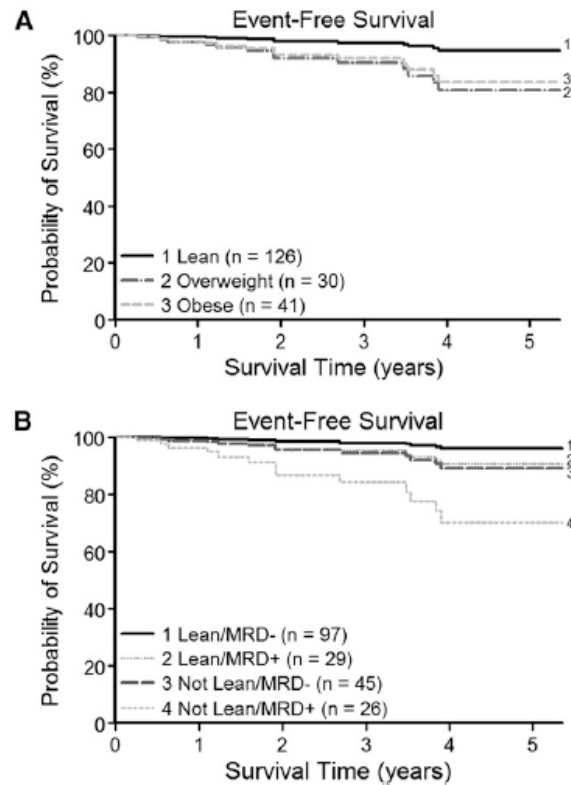
- Incremento en la unión a proteínas en plasma.
- Aumento del aclaramiento hepático por alteración del citocromo P450 y de la tasa de filtración glomerular.
- Debido al volumen de distribución de la droga y acumulación en el tejido puede ser asociado tanto a toxicidad o afección de la eficacia.

La dosificación de quimioterapia generalmente se basa en el área de superficie corporal, pero las dosis óptimas en pacientes obesos no se han definido adecuadamente, algunos medicamentos son lipofílicos y pueden acumularse en el tejido adiposo. El peso corporal y el aumento desproporcionado de la grasa en relación con superficie en pacientes obesos, pueden afectar las concentraciones de la quimioterapia y estas podrían ser subóptimas. ⁴⁴

Un estudio realizado entre el 2008 y 2013 en una población entre 1 a 21 años de edad en el Children's Hospital Los Ángeles, (Hospital Pediátrico de Los Ángeles), observó que los pacientes obesos diagnosticados con LLA-B tenían el doble de riesgo de tener la EMR positiva al final de la inducción en comparación con los que no eran obesos. El cambio en el peso durante la inducción no demostró ser un predictor significativo de EMR, pero sí la obesidad al inicio del tratamiento. Más adelante se hará mención en el tratamiento, las recomendaciones sugeridas en cuanto a la regulación del peso corporal. Por último, el estudio antes mencionado documentó que la sobrevida libre de eventos (SLE) fue peor en el grupo con sobrepeso y obesidad que en el grupo control con peso normal. ⁴⁵ (Figura2)

Un estudio realizado en la Clínica de Mayo entre 1994 y 2011 sugirió que la obesidad se asoció a menor sobrevida en adultos, especialmente en aquellos con LLA-T. ⁴⁶

Figura 2: Estado de Peso corporal y la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad.



Tomado de: Orgel, E. et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 124, 3932–3938 (2014).

Estado socioeconómico

La gran mayoría de estudios se han centrado en población pediátrica, a pesar de que no se pueden extrapolar todos los datos a la demás población, este podría ser de importancia en los países en vías de desarrollo.⁴⁷ Un estudio publicado en la Revista Europea de Prevención del Cáncer en el 2004, documentó que condiciones como la deprivación nutricional, el factor sociodemográfico, las distancias largas entre la residencia y el centro médico y el nivel de educación pueden afectar la sobrevida de la LLA.⁴⁸ La educación sobre el cáncer impacta en la percepción de la enfermedad de los pacientes, también influyen los estigmas sociales asociados al diagnóstico y la interacción con los profesionales de la salud. La consulta médica tardía al momento de

presentar un episodio de neutropenia puede aumentar la mortalidad al no ser valorados de manera oportuna.⁴⁹

Factores relacionados con la enfermedad

Conteo leucocitario

Esta característica es un importante factor de riesgo, los cortes que han sido tomados de manera arbitraria son 30 x 10⁹/l leucocitos para el linaje B y de 100 x 10⁹/l para linaje T.⁵⁰ Existen estudios que han descrito el conteo leucocitario elevado como un factor de recaída posterior a una EMR positiva persistente.⁵¹ También se plantea que el conteo leucocitario sea en parte un reflejo de otros factores de pronóstico, como lo es la translocación t(4; 11)(q21; q23), la cual es asociada con conteos leucocitarios altos y características desfavorables.⁵²

Inmunofenotipo

La mayoría de casos muestran una expresión fuerte de múltiples marcadores entre ellos: los precursores de células hematopoyéticas (CD34, HLA-DR, TdT); los marcadores linfoides B (CD19, CD10 el cual puede ser más fuerte que los linfocitos maduros, CD20, CD22, cCD79a); marcadores de superficie, como inmunoglobulinas (Ig), podrían estar presentes al existir re-arreglos del gen de los marcadores linfoides T (CD3, CD5, CD7, CD1a, CD2, CD4, CD8) y las células natural Killer (NK) (CD56)⁵³

Las anomalías genéticas recurrentes pueden conformar un patrón de marcadores sugestivos de asociación a ciertas mutaciones como en las leucemias de linaje T. Se ha relacionado la expresión de CD117 a mutaciones del FLT3, además de la expresión de CD1a y ausencia de CD13 se ha relacionado con supervivencia⁵³. Los re-arreglos del gen MLL producto de la t(v;11q23) son típicamente CD9^{POS}, CD34^{POS} TdT^{POS}, CD10 negativo y podrían expresar antígenos mieloides como los son el CD15^{POS} y/o CD65

POS. La translocación (12;21)(p12;q22) con el resultado de la fusión de genes TEL-AML1 tiene una expresión de CD19^{POS}, CD34^{POS}, TdTP^{POS} and CD10^{POS}, en algunos casos pueden estar presentes CD33^{POS} y/o CD13^{POS}, y su presencia también se podría predecir con la negatividad o expresión parcial del CD9 y CD20. Las proteínas de fusión del BCR/ABL suelen expresar antígenos CD9^{POS}, TdTP^{POS}, CD10 y marcadores usuales de precursores B, la expresión de CD25 es mayor que en otras LLA, y tienen expresión de CD13 y/o CD33 como marcadores mieloides asociados.⁵⁴ El análisis de los blastos con la t(4;11) revela la presencia de la fusión de alelos MLL/AF4 con un inmunofenotipo (CD19+, CD10-, CD15, y/o CD65+,NG2+)⁵⁵. En cuanto a la expresión de la proteína de fusión E2A/PBX secundaria a la translocación (1;19) (q23; p13) el inmunofenotipo corresponde usualmente a la presencia de cyCD79a1, CD19+, CD9+, CD10+, CD34-, CD20+/-.^{56 57}

La presencia de aberraciones inmunofenotípicas no es algo infrecuente. La base de datos de CMF de la Universidad del Centro Médico del Suroeste de Texas, mostró que alrededor de 200 pacientes con LLA-B pre-tratamiento tenían la presencia anormal o asincrónica de antígenos asociados a hematogones normales, con expresión inapropiada de antígenos mieloides en un 86.5% (de estos un 19.0% expresaban 3 o más antígenos), T-linfoides 9.0% y de célula NK. El estudio también identificó que en los adultos, la expresión de CD10 ocurre con menor frecuencia, con un CD45 sobre-expresado. Todo esto con gran importancia para diagnóstico y seguimiento.⁵⁸

Presencia de CD20 positivo

Definido como la presencia de más de un 20% de CD20 en las células leucémicas, esto ocurre en aproximadamente entre un 40 a 50% de las LLA-B. Su pronóstico ha sido controversial, ya que algunos estudios reportan que su positividad se ha relacionado con una mala SLE, mientras otros describen un ligero pronóstico favorable.⁵⁹ La llegada de nuevas terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales anti- CD20, han logrado demostrar una mejoría. Un estudio retrospectivo realizado en pacientes

mayores de 18 años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, en Ciudad de México entre el 2008 al 2016, demostró que los pacientes que usaron Rituximab lograron el 100% remisión completa (RC) y sin alcanzar SLP y SG; mientras que en los pacientes CD20+ tratados solo con quimioterapia se reportó un SG y SLP 7.2 meses y 3.9 meses respectivamente.⁶⁰ Hasta el momento el número, adecuado de dosis de rituximab para lograr el mayor beneficio se desconoce, usualmente varían entre 8 – 16 aplicaciones, dependiendo del protocolo escogido. El desarrollo de nuevos anti-CD20, como lo es el Obinutuzumab, han sido estudiados en combinación con protocolos como el de Hyper CVAD (quimioterapia hiperfraccionada con ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina), que sugieren una alta efectividad en pacientes LLA CD20 positivo, sin embargo, se deben realizar más estudios.⁶¹ El estudio retrospectivo realizado por el departamento de hematología del hospital King Fahad en Arabia Saudí, entre el 2008 y 2017, reportó que los pacientes CD20+ que usaron Rituximab tuvieron una sobrevida global a 3 años mayor que el grupo que no lo usó; esto sin que influyera la edad, los conteos leucocitarios o el régimen de tratamiento utilizado. Lo mismo se demostró en la tasa de SLP a excepción del grupo con conteo leucocitario mayor a 30 mil.⁶²

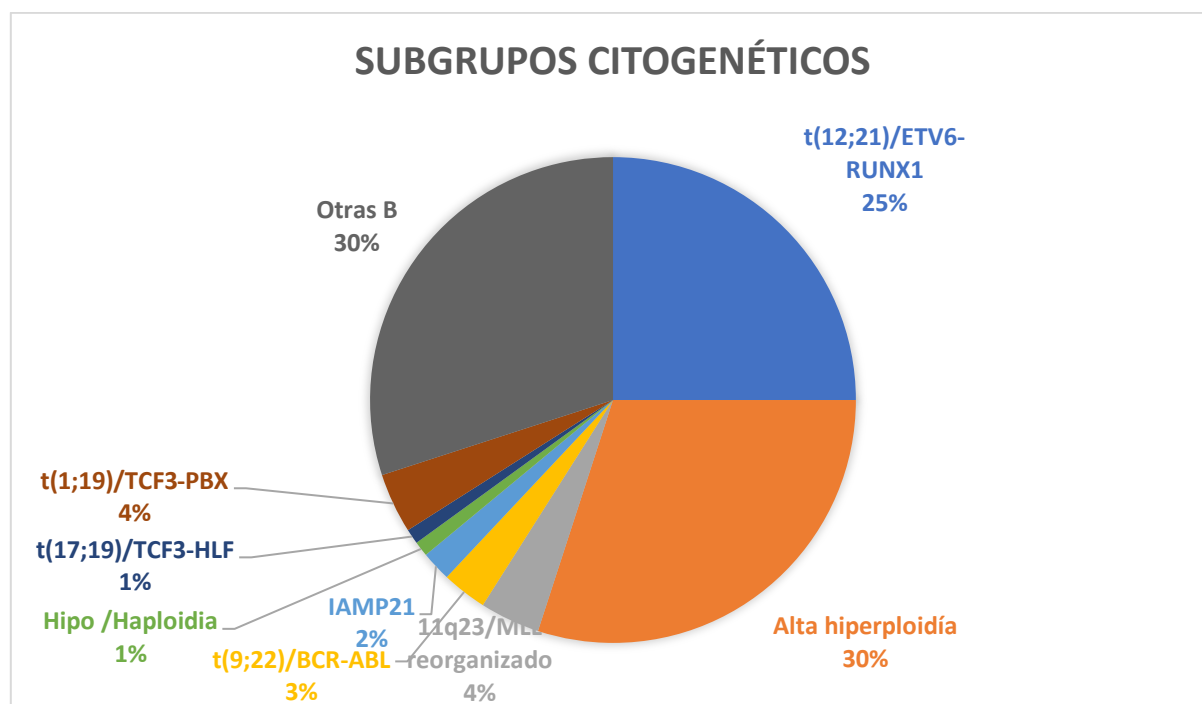
Citogenética

En la práctica la citogenética tiene un uso un poco más limitado en la población adulta y existe una relativa infrecuencia en la presencia de alteraciones citogenéticas recurrentes en los adultos. Siendo más frecuente la presencia de t(9; 22) (q44; q11) en la población de adultos, con la importancia que se cuenta actualmente con la disponibilidad de inhibidores de tirosina quinasa (TKI) que pueden mejorar el pronóstico de esos pacientes.¹³

Alteraciones cromosómicas recurrentes

La LLA-B presenta alteraciones citogenéticas recurrentes, que se pueden subdividir en grupos: riesgo favorable, riesgo intermedio y alto riesgo. (Figura 3)

Figura 3: Frecuencia de los subgrupos mayoritarios de citogenética en BCP-ALL.



Tomado de: Schwab, C. & Harrison, C. J. Advances in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia genomics. *HemaSphere* 2, (2018).

Translocación t(4;11)(q21;q23), gen leucemia de linaje mixto (MLL) y MLL-AF4

El gen MLL o también conocido como (KMT2A, HRX, o ALL1) se encuentra localizado en el cromosoma 11q23 y está presente entre un 5 - 10% de las LLA. Las translocación o re-arreglo más recurrente del (MLL-r) tanto en niños como adultos, es con el gen del AF4 en el cromosoma 4q2, producto de la translocación t(4;11)(q21;q23), además de esta existen más de 80 re-arreglos en los cuales después del AF4 se encuentran: AF9, ELL y ENL como resultado de las translocaciones t(4;11)(q21;q23), t(9;11)(q22;q23), t(11;19)(q23;p13.1) y t(11;19)(q23;p13.3) respectivamente. La quimera obtenida

MLL-AF4 es considerada como el contribuyente principal para iniciar y mantener la neoplasia; generalmente se presentan conteos leucocitarios elevados, expresión de marcadores mieloides, presentación extramedular y progresión rápida más agresiva, lo que conlleva a un peor pronóstico en comparación con otras leucemias, principalmente en pacientes mayores. ⁶³

Translocación t(12;21)(p13;q22), proteína de fusión ETV6-RUNX1

La anomalía genética más frecuente en la edad pediátrica es la translocación t(12;21)(p13;q22), que conlleva a la formación de la proteína de fusión ETV6-RUNX1 la cual puede estar presente aproximadamente en un 70% de los casos de LLA. Se desarrolla de manera temprana como un evento en la etapa prenatal, esta clona pre-leucémica puede desarrollar una LLA después de adquirir una anomalía genética secundaria, o el también llamado “segundo hit”. El ETV6-RUNX1, ⁶⁴

Translocación t (1;19) (q23; p13.3), proteína quimérica E2A-PBX1

El gen E2A (también conocido como TCF3), codifica para un factor de transcripción que juega un papel esencial en el desarrollo de la célula B. Existen dos translocaciones identificadas, la t (1;19) (q23; p13.3) y t(17;19) (q22;p13), en la que el gen E2A localizado en el cromosoma 19, se fusiona con el gen de PBX1 del cromosoma 1 y también con el gen HLF del cromosoma 17, produciendo las proteínas quiméricas E2A-PBX1 y E2A-HLF. Los estudios indican que el E2A-PBX1 es detectado en alrededor de un 5% de los pacientes con LLA-B, y posee potencial oncogénico en varios tipos de progenitores hematopoyéticos.⁶⁵ Aunque no siempre la presencia de la translocación es indicativa de inclusión del gen TCF3, ya que entre un 5-10% de los casos son TCF3-PBX1 negativos. Inicialmente su pronóstico fue descrito como malo, pero debido a la intensificación de los tratamientos actuales, la supervivencia ha mejorado principalmente en los casos de translocaciones no balanceadas en la población pediátrica. ⁶⁶ El estudio realizado por el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan de Argentina, durante los años 1990-2010 que incluyó pacientes con la t(1;19) (q23;p13.3), demostró

resultados favorables que no parecían ser influenciados por el tipo de translocación (balanceada o desbalanceada), llegando a la conclusión que esta población no requería ajustes de tratamiento según su riesgo; esto en el contexto del uso de protocolos basados en el Berlín–Frankfurt–Münster (BFM).⁶⁷

Leucemia linfoblástica aguda similar al cromosoma Filadelfia “similar a Ph/BCR-ABL1-similar”)

Se trata de aquellos pacientes que presentan una expresión génica similar a la LLA Ph positiva sin tener el BCR-ABL1, además de otras alteraciones genéticas heterogéneas; este grupo representa alrededor de un 15%.⁶⁸ Debido a su pronóstico adverso la clasificación de la OMS (2016) de leucemia aguda reconoció e incorporó la LLA similar a Ph en la clasificación de LLA de progenitores B.

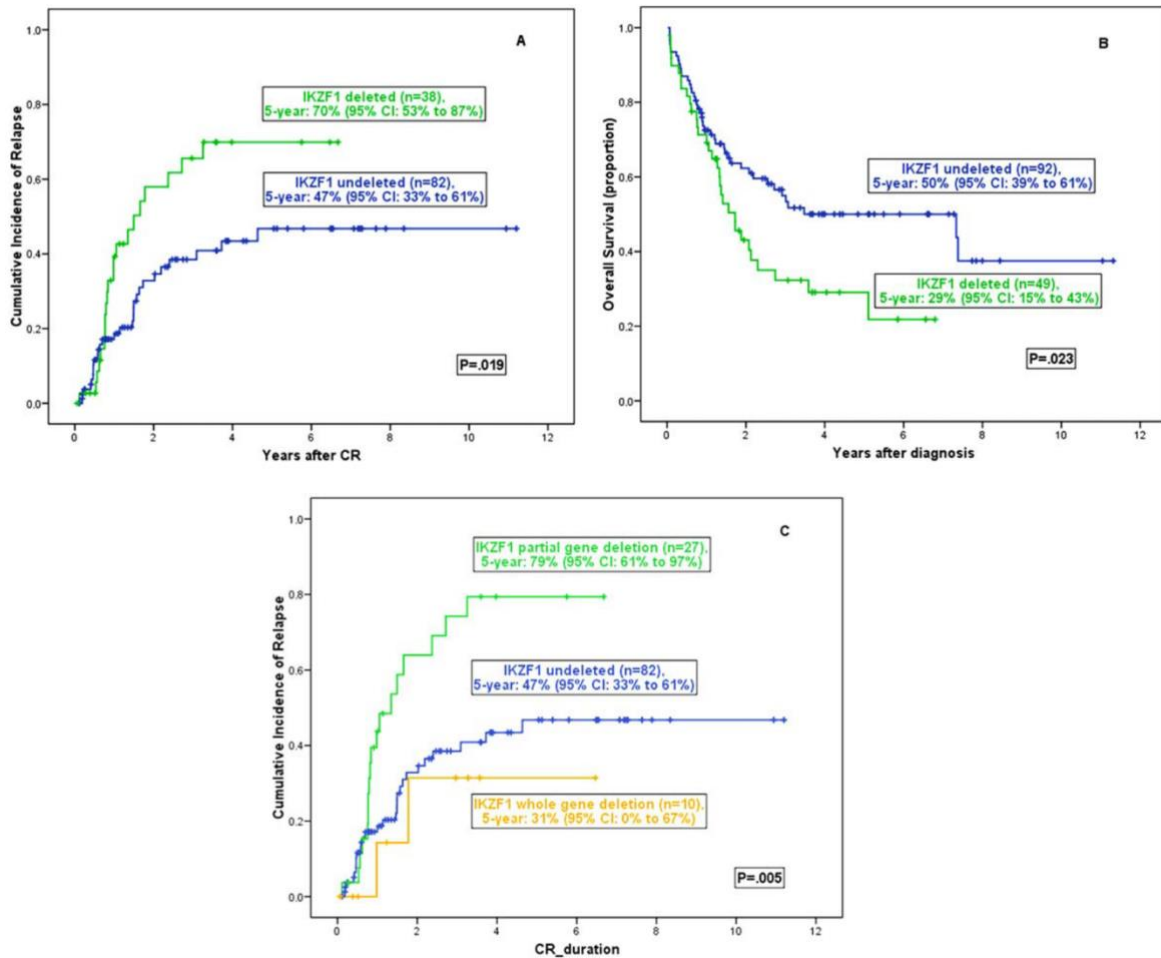
Se caracteriza por reordenamientos, mutaciones en el número de copias y mutaciones en la secuencia que activan la señalización del receptor de tirosina quinasa y que son potencialmente susceptibles a la terapia dirigida con TKI. Las alteraciones más frecuentes son delección o mutación de secuencia de los genes del factor de transcripción linfocitoide B (IKZF1) y subgrupos basados en la quinasa activada y sus vías de señalización, que incluyen: reordenamientos de CRLF2 (hasta en un 50%), siendo más prevalentes con el aumento de edad y en la población con síndrome de Down. También se observan fusiones que involucran genes de la clase ABL, reordenamientos de JAK2 o EPOR y mutaciones que activan las vías de señalización de JAK-STAT. Alrededor un 4% de los casos tienen mutaciones de genes que activan la señalización de RAS (KRAS, NRAS, NF1, PTPN11 y CBL), además de alteraciones genómicas en FLT3, incluidas las mutaciones de duplicaciones internas en tándem (DIT) que se observan con frecuencia en la leucemia mieloide aguda (LMA). En el 2009 dos grupos independientes utilizaron diferentes enfoques de perfiles genómicos para poder identificar pacientes con mal pronóstico, los que fueron identificados se caracterizaron por translocaciones disentéricas de cromosomas, como la translocación dic (9; 20) y amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAmp21), con delecciones menos

frecuentes de IKZF1 (~ 40%), reordenamientos de CRLF2 y fusiones de tirosina quinasa. Estos pacientes suelen presentar características clínicas adversas, tanto en niños como en adultos. Se asocia a niveles elevados de ERM y a supervivencia global deficiente a 5 años del 58% en comparación con el 84% para la LLA sin estas características.⁶⁹

El IKZF1 codifica para el factor de transcripción IKAROS miembro de una de las familias de proteínas necesarias para la homeostasis y ontogenia del linaje linfocítico; su prevalencia en LLA de adultos es de hasta un 30-50%, siendo un gen que actúa como factor de supresión tumoral, la pérdida de su función coopera con la presencia de eventos genéticos para el desarrollo de leucemia.⁷⁰

Las alteraciones cromosómicas son clave para la leucemogénesis, pero anomalías adicionales son necesarias para el desarrollo de la leucemia. Se han estudiado en LLA las mutaciones de secuencia, alteraciones en el número de copias (ANC) y pérdidas de heterocigosidad en genes implicados en el desarrollo linfocítico, el ciclo celular y la supresión tumoral. En el estudio realizado por el Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA), se estudiaron 142 pacientes para valorar la frecuencia e impacto pronóstico de las aberraciones o alteraciones en el número de copias cromosómicas (ANCC), donde se demostró que las deleciones más frecuentes en pacientes adolescentes y adultos con LLA -B son: el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina ("cyclin- dependent kinase inhibitor 2A/B" CDKN2A/B), IKZF1 y PAX5 (del inglés "*paired box 5*") quien tiene función de regulador transcripcional durante la diferenciación de las células B. EL IKZF1 fue la deleción con mayor frecuencia en pacientes Ph positivos, y las deleciones focales fueron las que tuvieron más prevalencia. Se observaron también deleciones del factor de célula B temprana ("early B-cell factor 1" EBF1) asociadas a resistencia de la quimioterapia. Todos estos marcadores moleculares tuvieron importancia pronóstica independiente de la edad, el recuento de leucocitos y los subtipos citogenéticos sin importar el TCMH. Las deleciones del IKZF1 han sido asociadas con mayor incidencia acumulada de recaída (IAR) y predominantemente en aquellos con > de 3 ANCC.⁷¹ (Figura 4)

Figura 4: Incidencia acumulada de recaída y (B) supervivencia global según la delección de IKZF1.



Tomado de: Ribera J, et al; Spanish PETHEMA Group and the Spanish Society of Hematology. Prognostic significance of copy number alterations in adolescent and adult patients with precursor B acute lymphoblastic leukemia enrolled in PETHEMA protocols. *Cancer*. 2015 Nov 1;121(21):3809-17

El Grupo italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto GINEMA (Grupo Italiano de Enfermedades Hematológicas del Adulto) y la Associazione italiana Ematologia Oncologia Pediatrica AIOEP (Asociación Italiana de Oncología Hematológica Pediátrica) realizaron un estudio que incluía en la cohorte 45 niños, 56 adolescentes y adultos jóvenes (AYAs) y 56 adultos; el cual no confirmó que la delección del IKZF1 tuviera

impacto pronóstico negativo, debido a que la sobrevida libre de enfermedad (SLE) en pacientes con IKZF1 más otra deleción fue peor (un 33.7% vs 75%) a la deleción sola. Esto sugiere que el pronóstico desfavorable del IKZF es ligado a la combinación con otras alteraciones cromosómicas. ⁷²

Puede que existan cambios en la biología de la enfermedad según edad, pero en realidad se ha descrito como un continuo entre niños y adultos, por ejemplo:

- En la LLA infantil, la amplificación del brazo largo del cromosoma 21 (iAMP21) es de alrededor de un 2%, mientras se hace más frecuente en niños mayores y adolescentes, llegando en estudios hasta un 12% entre los 17 y 45 años, esto se asocia a un mayor riesgo de recaída, que podría ser parcialmente disminuido por la intensificación del tratamiento, aun así, la SLE a 5 años es de aproximadamente un 61% vs un 85% para los casos no iAMP21.
- Los reordenamientos del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas IGH (de sus siglas en inglés "immunoglobulin heavy chain gene"), son más frecuentes en la población AYA y también se asocian con resultados desfavorables y pueden estar asociadas a otros genes como CRLF2, así como genes de la familia de la proteína CEBPB (de sus siglas en inglés "CCAAT/enhancer-binding protein beta")⁷³ (Figura 5)

Figura 5: Biología de la LLA-B de acuerdo a la edad.

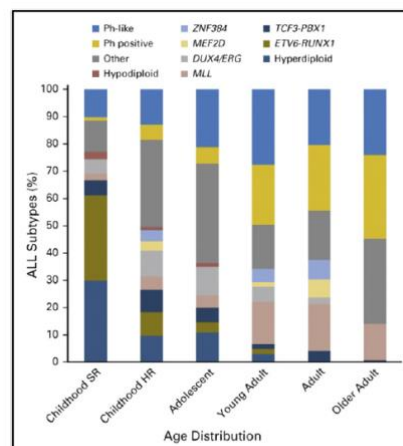


Figure 1. Biology of BCP-ALL according to age. HR, high risk; SR, standard risk. Reprinted from Iacobucci and Mullighan⁷ with permission.

Tomado de: Boissel, N. & Baruchel, A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: Treat as adults or as children? Blood 132, 351-361 (2018).

Alteraciones en el número de cromosomas

El análisis citogenético de los blastos de médula ha sido una técnica donde se identifica la estructura y número de cromosomas comunes, algunas de estas tienen significado pronóstico.

Hiperdiploidia

Definida por cantidad de cromosomas entre 51-67 por célula, o un índice de ADN de más de 1.16, se observa aproximadamente un 30% de las LLA-B, estos linfoblastos acumulan cantidades aumentadas de MTX y tienen tasas basales más altas de apoptosis, además de asociarse con conteos leucocitarios bajos y edades cortas. Estas características contribuyen a mejores resultados con un pronóstico más favorable y una supervivencia de >90%.⁷⁴ Puede ser evaluado tanto por medio del índice de ADN, cariotipo o en el caso que este último no sea satisfactorio, se podría realizar Hibridación fluorescente in situ (FISH). Las ganancias involucran cualquier cromosoma pero en más de un 70% es un +X,+4,+6,+10,+14,+1, +18 o +21. El efecto leucemogénico generado por las copias extra permite un aumento en la expresión de genes del cromosoma implicado, que hasta el momento es un proceso complejo y poco entendido.^{74 75}

Hipodiploidia

Definido como la presencia de < 45 cromosomas y es subdividido en: casi-haploide (24–31 cromosomas) e hipodiploidia-baja (32–39 cromosomas), presentando incidencias de aproximadamente en 1 a 6% de las LLA B pediátricas. Previamente presentaba un alto riesgo de recaída, independientemente de la EMR al final de la inducción, pero su pronóstico ha mejorado posterior a la aplicación de quimioterapia intensiva y el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). En un estudio realizado por el centro de salud pediátrico de Atlanta (Children's Healthcare of Atlanta) entre 2004 y el 2016, se demostró que los pacientes con EMR negativa tratados con quimioterapia que lograban una remisión completa en primera línea (CR1), no tenían un beneficio

significativo en la sobrevida con el uso de TCMH, siendo este último una opción razonable para aquellos que sin mantienen una EMR positiva al final de la inducción.⁷⁶

LLA filadelfia positiva

Considerada un subtipo de LLA agresivo, representa al menos un 25% de los casos de LLA del adulto, siendo el 50% de estos adultos mayores. La lesión característica es la translocación recíproca t(9;22)(q34;q11) con la presencia de la proteína de fusión BCR-ABL1, con dos puntos de ruptura: (p210) que representa aproximadamente un 25% y el (p190) un 75%. Esta proteína codifica a una tirosina kinasa cuya disregulación contribuye a la proliferación y crecimiento tumoral generando una enfermedad que típicamente tiene mala respuesta a la quimioterapia y presenta alto riesgo de recaída. En la era previo a inhibidores de tirosina kinasa (TKI), la gran mayoría de los regímenes lograba una respuesta completas en sólo 2/3 de los pacientes con sobrevida global a cinco años entre un 8 - 12%. Previo al uso de TKI, la posibilidad de curación de estos pacientes dependía de un trasplante alogénico de células madre en primera remisión.

77 78

Infiltración de Sistema Nervioso Central

La presencia de enfermedad al momento del diagnóstico es de aproximadamente un 5% en los pacientes adultos, la cual es evaluada por medio de la toma de una punción lumbar (PL), sin embargo, hay que tomar en cuenta que entre un 10 – 30% de estos procedimientos tienen riesgo de contaminación sanguínea por medio de trauma causado por la aguja. Hasta un 80% de los pacientes con leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) no tienen síntomas y dichos síntomas dependerán de la localización de los blastos.⁷⁹ Como factores de riesgo de importancia, se ha observado que los hombres desarrollaron infiltración del SNC con más frecuencia que las mujeres, en una proporción de 3:1, y que el conteo elevado de leucocitos, inmunofenotipo de célula T y altos niveles de DHL. El uso de métodos diagnósticos como la resonancia

magnética, que puede valorar lesiones dispersas en la masa encefálica, la presencia de alteraciones citogenéticas que hayan sido relacionadas con una incidencia aumentada de infiltración a SNC o la presencia de blastos similares al diagnóstico en CMF; aún no pueden sustituir el análisis citológico convencional del LCR por medio de PL, ya que este sigue siendo el estándar de oro.^{79 80}

La clasificación por citología se reporta de la siguiente manera:

- SNC-1: < 5 leucos/ μ L con blastos negativos en frotis de líquido cefalorraquídeo (LCR) o > 10 Eritros/ μ L con blastos negativos en frotis.
- SNC-2: < 5 leucos/ μ L con blastos positivos en frotis, o > 10 Eritros/ μ L con blastos positivos en frotis, o > 10 Eritros/ μ L, > 5 leucos/ μ L pero negativo para el algoritmo de Steinherz/Bleyer y blastos positivos al frotis.
- SNC-3: > 5 leucos/ μ L con blastos positivos en frotis, o > 10 Eritros/ μ L, > 5 leucos/ μ L pero positivo para el algoritmo de Steinherz/Bleyer y blastos positivos al frotis.

Si el paciente tiene presencia de blastos en sangre periférica, la PL es traumática y los leucocitos totales son > 5/mcl en el LCR con blastos, se debe realizar el algoritmo de Steinherz/Bleyer, se calcula de la siguiente manera:⁸¹

Leucos/ μ L LCR. >2X Leucos/ μ L sangre periférica (SP).

Eritros/ μ L LCR. Eritros/ μ L SP.

En estudios previos se ha reportado que la citometría de flujo de SNC (SNCflujo) es positiva en 17–28% de pacientes LLA pediátricos, comparado con solo un 3–10% de casos con citología positiva de SNC (SNCcito+). La CMF permite distinguir los pacientes sin infiltración de SNC y su posibilidad de recaída. Un estudio prospectivo multicéntrico del grupo Nórdico con el protocolo ALL 2008, en pacientes de uno a dieciocho años, fue el primero en demostrar que SNCflujo + se asocia con un mayor riesgo de recaída en la infancia, por lo que recomiendan incorporar la citometría de flujo en la práctica clínica

junto a citología para documentar infiltración de SNC al diagnóstico y estratificación de la terapia dirigida.⁸²

La profilaxis es parte importante del tratamiento, la irradiación craneal es una forma directa y efectiva aunque con tasas altas de neoplasias secundarias, enfermedades endocrinas, alteraciones de crecimiento y neurocognitivas. Otros tratamientos como el metotrexate (MTX) y la citarabina (ARA-C) a dosis altas permiten penetrancia a través de la barrera Hemato-encefálica. El tratamiento intratecal permite que la quimioterapia discorra desde el saco en la región lumbar hasta la región subaracnoidea, brindando cobertura a la totalidad del cerebro, las drogas utilizadas son: MTX, ARA-C y esteroides (hidrocortisona) como terapia triple, pero pueden ser utilizados de manera independiente, el número de colocaciones depende del protocolo escogido. Se ha demostrado que la SLE fue de un 80% a 6 años tanto en grupos de IT triple vs solo MTX

83 84

Factores pronósticos basados en respuesta

Enfermedad mínima residual

Se define como las células leucémicas persistentes posterior a la terapia que fue brindada, estas pueden ser detectadas hasta en un 30-50% de los pacientes que lograron Remisión completa (RC). Lo anterior informa sobre la quimio sensibilidad y eficacia del tratamiento.⁸⁵ Su medición se realiza por medio técnicas sensibles como la CMF multipárametro, la reacción de cadena de polimerasa (PCR) y secuenciación de nueva generación (SNG). (Tabla 6)⁸³

Tabla 6: Métodos y sensibilidad para medir enfermedad mínima residual en LLA.

Método	Sensibilidad
---------------	---------------------

Secuenciación de nueva generación	10^{-6}
Citometría de Flujo	10^{-4}
PCR para genes específicos	10^{-5}
PCR Inmunoglobulina / Genes del receptor células T	10^{-4} a 10^{-5}

Tomado de: Advani, A. S. & Copelan, E. A. Navigating the nexus of MRD and novel agents in ALL. Hematol. (United States) 2019, 9–16 (2019)

La EMR es un factor que ha confirmado tener significado pronóstico. La combinación de quimioterapia más el uso de terapias moleculares dirigidas y/o terapia basada en anticuerpos, mejora la EMR post inducción, permitiendo lograr una remisión molecular completa (RMC), y así ser una guía para toma de decisiones terapéuticas.⁸⁶ (Tabla 7)

Tabla 7: Resultados del análisis de pronóstico multivariado para el riesgo de recaída / SLE de ensayos europeos prospectivos basados en EMR en LLA en adultos Filadelfia negativa.

Referencia (Grupo)	EMR-evaluable (EMR Método; n = 1437), n	Factores pronósticos en análisis multivariado (riesgo de recaída/sobrevida libre de enfermedad)
Bruggemann et al (GMALL)	261 (PCR, 2 muestras moleculares)	EMR (p<.05)
Bassan et al (NILG)	200 (PCR, 1 o 2 muestras moleculares)	EMR (p=.001) Leucocitos > 30/100 (p=.006-.001)
Gokbuget et al (GMALL)	580 (PCR, 1 o 2 muestras moleculares)	EMR (p<.001)
Ribera et al (PETHEMA)	234 (Cartometría de Flujo Multiparámetro)	EMR (p=.003)
Beldjord et al (GRAALL)	423 (PCR, 1 o 2 muestras moleculares)	EMR (p=.001-.002) Oncogénica (p=.05-.003)

Tomado de: Bassan, R. et al. Minimal Residual Disease Assessment and Risk-based Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk. 17, S2–S9 (2017).

En caso de la LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) la monitorización de la fusión del BCR-ABL1 es de suma importancia, ya que lograr su negatividad de manera temprana, reduce la incidencia acumulada de recaída.

Los niveles de EMR posterior a la inducción y a los tres meses predicen la recaída y definen como grupo de alto riesgo a aquellos con positividad persistente, hablando de una enfermedad más agresiva que podría beneficiarse de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). El mayor problema de la estrategia basada en EMR es que aproximadamente un 20% de los pacientes negativos pueden presentar recaída, sin embargo, suelen ser tardías (>12 meses), y normalmente ocurren en la fase de mantenimiento. Grupos de investigación llegaron a la conclusión que la evaluación de la ERM al final de la terapia de inducción es más significativa para pronóstico de recaída cuando los niveles superan el 0,01% y esta evaluación debe continuarse en diferentes momentos durante la terapia como herramienta para estratificar el riesgo de los pacientes.^{87 88}

El momento que se ha definido en este estudio para valorar el punto de medición de la EMR, ha sido posterior a término de inducción y alrededor de la finalización de la consolidación, que en los protocolos utilizados para el actual estudio, es alrededor de la semana 16. Sin embargo, esta puede evaluarse como antes se mencionó en diferentes momentos de la terapia.⁸⁸

Tratamiento

A través de los años se ha logrado una mejor comprensión de la fisiopatología de la LLA, los nuevos avances biológicos, citogenéticos, en farmacocinética y farmacodinamia, han permitido mejorar los tratamientos y así la sobrevida de estos pacientes.

Históricamente, la remisión que se lograba alcanzar era solo temporal. Según datos obtenidos del Hospital de Investigación Infantil del St. Jude, en 1962 el tratamiento de la LLA incluía una fase de inducción a la remisión, de terapia dirigida a SNC (con radiación craneal y metotrexate intratecal), una terapia de consolidación y un tratamiento de continuación. Hasta el día de hoy estas fases se mantienen como el pilar

para todos los tratamientos actuales. Las tasa de curación fue aumentando con los años, así como la incorporación de nuevas fases o medicamentos a los protocolos, esto por parte de diferentes grupos de investigación, como lo fue el Berlín-Frankfurt-Münster que introdujo la fase de reinducción, mientras que otros como el Centro de cáncer Dana-Farber, incorpora el uso de asparaginasa semanal a sus protocolos. Además del objetivo de curación, otra meta fue evitar complicaciones inducidas por tratamiento, como ejemplo se desarrolló el uso de terapia intratecal (IT) y metotrexate intravenoso, en lugar de radiación profiláctica a SNC, por las complicaciones inducidas por esta. ⁸¹

El tratamiento de todos los protocolos típicamente se extiende entre 2 a 3 años y comprende diferentes fases, pero en general son: Inducción, consolidación, intensificación, y mantenimiento. Como antes se ha mencionado existen medicamentos fundamentales en el manejo de la LLA, los regímenes modernos inspirados en protocolos pediátricos tienen diferencias claves con respecto a los de adultos, donde se incluye la intensificación de muchos de estos medicamentos, esto puede mejorar los resultados en cuanto a remisión y sobrevida, pero pueden aumentar su potencialmente su toxicidad y el desarrollo de efectos secundarios. Se desarrollará de manera breve la importancia de estas drogas y efectos secundarios más relevantes.

Corticoesteroides

Los glucocorticoides son análogos sintéticos del cortisol, los más utilizados en LLA son la prednisona y dexametasona (DEX). Tradicionalmente, la prednisona ha sido el glucocorticoide más utilizado en la inducción de remisión, mientras la DEX se ha aplicado durante la fase de reintensificación. Ambas difieren en varios aspectos importantes como su composición molecular, actividad mineralocorticoide y su vida media en plasma ⁸⁹. En cuanto a su eficacia en los protocolos, el estudio AIEOP-BFM ALL 2000, demostró que el reemplazo de la prednisona por dexametasona en la fase de inducción, logró una reducción significativa de la tasa de recaída en aproximadamente 1/3 de la población estudiada. La DEX parece ser más efectiva en la prevención de

recaída extramedular ya que se distribuye más uniforme y tiene una mejor penetración de la barrera hematoencefálica.⁹⁰

Lamentablemente, ambas siguen teniendo un perfil de efectos secundarios potente, sin olvidar que el uso concomitante de otros medicamentos puede potenciar este efecto, esto puede variar según la dosis y la duración del tratamiento. La exposición prolongada a DEX en dosis altas asociado a terapia mielosupresora puede causar infecciones graves durante la terapia de inducción, en el AIEOP-BFM ALL 2000 se asoció con aumento de la mortalidad en gran parte por infecciones bacterianas y fúngicas severas. La incidencia acumulativa de muerte durante la inducción fue del 2% en el grupo de dexametasona y al 0,9% en la prednisona. También se observó un aumento en la toxicidad ósea: fracturas y osteonecrosis siendo más significativa cuando la dexametasona se sustituyó por prednisona ⁸⁹.

El monitoreo glicémico es necesario para hacer un diagnóstico de manera oportuna de hiperglicemia, estos controles se pueden realizar por medio de glucosa capilar sanguínea (GCS) o medición urinaria. Una de las recomendaciones dependiendo del patrón de la hiperglicemia, es iniciar tratamiento con bolos de insulina ya que es una opción efectiva y flexible. ³⁵

Asparginasa

Este fármaco es uno de los más importantes en LLA y es utilizado en varias fases del tratamiento. Su mecanismo de acción es catalizar y agotar la L-aspargina extracelular, por lo que depleta de manera efectiva a las células leucémicas; estas células son incapaces de sintetizar el aminoácido esencial, debido a la falta de la enzima sintasa de L-asparagina; se inhibe la síntesis de proteínas, hay arresto del ciclo celular y muerte apoptótica en los linfoblastos. ⁹¹ Actualmente están disponibles tres preparaciones diferentes: preparaciones de Escherichia coli nativa (E. coli) y la polietilenoglicolato -

aparginasa (PEG-ASP), también de E. Coli, y existe una tercera preparación la Erwinia aparginasa, derivada de la bacteria Erwinia Chrysanthemii, la cual está disponible para los pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad a PEG-ASP.⁹²

Debido a alta inmunogenicidad, se han realizado nuevas formas de la enzima, como la calaspargasa pegol, que fue aprobada por Administración de drogas y alimentos (FDA) en diciembre de 2018. De igual manera que en otros fármacos, se han identificado varios mecanismos de resistencia, como la producción de anticuerpos neutralizantes, ya que los linfoblastos pueden degradar la L-asparaginasa, potenciar los antígenos y así desencadenar una respuesta inmune, entre otros.⁹³

La presencia de anticuerpos por asparaginasa, muchas veces se asocia con síntomas de enfermedad clínica, como los signos de “alergia”, que son denominados de inactivación silenciosa o hipersensibilidad subclínica, aunque es cierto que existen pacientes que no desarrollan efecto externo, pero si anticuerpos. La hipersensibilidad puede ocurrir en un 29% de los pacientes con LLA durante el tratamiento de primera línea con la asparaginasa, por lo tanto, la variabilidad de las concentraciones asociado a la hipersensibilidad puede resultar en una actividad subóptima e impactar de manera negativa en los resultados.

La incidencia de anticuerpos en pacientes tratados con la de E. coli nativa se estima en un 60% durante todo el curso de la terapia y para la de Erwinia chrysanthemii o PEG-ASP es menor con rangos entre 8 al 33% y 2-18% respectivamente. Se han sugerido varias estrategias para reducir el riesgo de formación de anticuerpos:⁹¹

- 1) Tratamiento previo con glucocorticoides, ya que se sugiere que el efecto inmunosupresor de los esteroides podría disminuir el riesgo inmunogénico, pero también podrían enmascarar la hipersensibilidad subclínica.
- 2) Tratar a los pacientes de forma intensa y programa de dosis continua
- 3) Cambiar a un asparaginasa alternativa cuando sea apropiado.
- 4) Medir los niveles de actividad asparaginasa y de anticuerpos.

La administración puede ser intramuscular (de preferencia en los norteamericanos) o intravenosa (en los europeos), una de las ventajas de la vía intravenosa, es que, ante anafilaxia grave, la infusión del fármaco puede ser detenida de manera inmediata evitando al paciente una exposición completa, lo que no se puede hacer con la intramuscular.⁹¹

Dentro de los efectos deletéreos de este medicamento podemos encontrar toxicidad como pancreatitis, tromboembolismo, hiperamonemia y encefalopatía, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia e hiperlipidemia.⁹³ Se han reportado casos de tromboembolismo durante la terapia de inducción entre un 1 a 37%, esto secundario al uso de asparginasa de E. Coli y esteroides. El mecanismo de acción es resultado de la deficiencia de antitrombina adquirida inducida por la depleción de la asparginasa. El THROMBOTECT, un estudio multicéntrico realizado desde el 2002 al 2011 con 949 pacientes (con edades entre el 1 año y los 18 años), valoró la terapia antitrombótica preventiva durante inducción en niños con LLA. Este estudio demostró que mantener la actividad de la antitrombina a un 80% o más durante la inducción, podría proteger de manera significativa a los pacientes del tromboembolismo, la edad resultó ser un factor de riesgo importante para tromboembolismo. Existe un beneficio en la reducción del riesgo ya sea con enoxaparina o antitrombina, en comparación con la heparina no fraccionada (HNF), así como para minimizar también trombosis silenciosas y morbilidad a largo plazo. Lo anterior proporciona una justificación para el uso de tromboprolifaxis durante la terapia de inducción, tanto para niños como adolescentes.⁹⁴

Vincristina

Es un alcaloide que se obtiene de un arbusto llamado Vinca, este medicamento altera la formación de microtúbulos, adhiriéndose directamente a la tubulina y produce una despolimerización que lleva a citotoxicidad. Así mismo, este antineoplásico interviene en los procesos de transporte celular, lo que impide un ciclo celular normal y apoptosis

en células mitóticas⁹⁵. La Vincristina se utiliza en el esquema de quimioterapia contra LLA en niños y adultos con un rango de dosificación de 1.4-1.6 mg/m², hasta 2 mg.⁹⁶

La limitación terapéutica radica en los efectos adversos que presentan estos pacientes, los cuales son dosis dependiente. El principal efecto adverso es la neuropatía sensitiva o sentivo-motor, presente hasta en un 60% de los pacientes, cuando la dosis acumulada se alcanza entre 30 – 50 mg.⁹⁷ La neuropatía puede ser transitoria, reversible y en casos aislado irreversible. Se han propuesto varios medicamentos preventivos o adyuvantes en el tratamiento de la neuropatía, sin embargo, los estudio que apoyan su uso son contradictorios o poco reproducibles, dentro de ellos encontramos la Gabapentina, Duloxetina, Piridoxina y Ácido glutámico. Entre otros efectos adversos encontramos la neuropatía autonómica, manifiesta como un vaciado gástrico prolongado, constipación y disfunción vesical. El efecto vesicante sobre la piel es de importancia ya que su extravasación podría provocar necrosis de la piel. ⁹⁸ El metabolismo de la Vincristina es a nivel hepático en el citocromo CYP3A, (como el de los anti fúngicos) por lo que medicamentos que se asocien a metabolismo en dicho citocromo podrían producir un metabolismo errático del quimioterapéutico.⁹⁵

Metotrexate / Mercaptopurina

El metotrexate es un quimioterapéutico que inhibe la dehidrofolato reductasa (DHFR), por lo que la regeneración de tetrahidrofolato está disminuido y finalmente esto provocará una menor síntesis de purinas y timidinas, que llevará a muerte ceular.⁹⁹ La Mercaptopurina es un antimetabolito no nucleosídico que funciona como un falso sustrato de purinas, esto interfiere en la fase S del ciclo celular y finalmente lleva a apoptosis celular¹⁰⁰.

La combinación de estos 2 medicamentos es parte de la mayoría de los regímenes de mantenimiento. Habitualmente, el metotrexate es de administración semanal con dosis 20 – 40 mg/m²/diaria y la mercaptopurina de 50-75 mg/m²/d. Las dosis acumuladas

a nivel intracelular han demostrado buenos resultados¹⁰¹. La toxicidad del uso de esta terapia se relaciona con leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad.¹⁰²

Antraciclinas

La quimioterapia con antraciclinas mantiene un papel destacado en el tratamiento de muchas formas de cáncer, entre ellos la LLA. Estos medicamentos presentan varios mecanismos de acción anti neoplásicos, dentro de los que se encuentran:

- 1) Inhibición de la síntesis de ADN.
- 2) Alquilación en la unión con el ADN.
- 3) Unión cruzada con ADN.
- 4) Interferencia con la separación de las bandas de ADN y la actividad de la helicasa
- 5) Formación de radicales libres y peroxidación de lípidos.¹⁰³

Los efectos secundarios cardiotóxicos limitan su dosificación, debido a que aumentan la morbilidad y mortalidad cardiovascular. El mecanismo exacto no está claro, pero la hipótesis más aceptada es la interferencia con el ciclo (óxido-reducción), que daña el ADN debido a la producción de especies reactivas de oxígeno. Más recientemente, se ha sugerido que la topoisomerasa 2 es el principal mediador de la cardiotoxicidad, aunque también contribuyen otros mecanismos. Los subtipos de cardiotoxicidad ocurren como descompensación clínica en 2-4%, cambio estructural subclínico en 9-11%, arritmia en > 12% y aumento de biomarcadores en 30 a 35% de los pacientes con quimioterapia por cáncer.¹⁰⁴ La morbilidad y la mortalidad cardiotóxica ocurren con dosis más altas de epirrubicina que con la doxorubicina. La insuficiencia cardíaca congestiva ocurre en una mediana de inicio de 57 días con una mortalidad general del 38% y una mediana de supervivencia de 162 días y 125 días si los pacientes habían recibido radioterapia. La mortalidad cardíaca es un determinante cada vez más importante del pronóstico general después del cáncer.^{105,106}

Tratamiento para adolescentes y adultos jóvenes

El Instituto nacional de cáncer de adolescentes y adultos jóvenes en el 2006 describe que la población diagnosticada con cáncer entre los 15 a los 39 años se considera como AYA. Además, se compararon los resultados obtenidos en pacientes AYA Ph negativo tratados con protocolos pediátricos versus adultos, donde se llegó a la conclusión de que los mejores resultados se obtuvieron en aquellos pacientes que recibían el tratamiento basado en estrategias pediátricas.^{107 108} El éxito y las limitantes en el uso de estos protocolos en la población AYA, se ha observado a través de diferentes estudios clínicos que han sido presentados en los últimos años. Previamente, estos pacientes eran tratados con protocolos de adulto, los cuales eran menos intensivos y por lo tanto menos eficientes, reportando SLP y SG lamentablemente más bajas.

El protocolo GINEMA LAL-1308, basado en el ALL-2000, incluyó pacientes entre los 18 y 35 años, contemplando más exposición a agentes entre ellos los siguientes medicamentos: asparginasa/vincristina/Prednisona y menos mielotóxicos como las antraciclinas y etopósido. Los resultados demostraron una mejor tasa de RC, con mejor adherencia y menor tasa de muerte en la inducción. Se demostró que una EMR positiva al día +78 fue un predictor fuerte de respuesta, con una SG para los que tenían una EMR + de un 30% versus 74% EMR negativa, y una SLE de un 25% versus un 71% respectivamente. Además, la intensificación de la consolidación con altas dosis de quimioterapia mejoró la tasa de SG y SLE en las LLA-T, sobrepasando su mal pronóstico histórico.¹⁰⁹

El protocolo GRAALL-2003, incluyó una población de pacientes entre los 15 y 60 años del 2003 al 2005, para una totalidad de 225 pacientes, donde comparó los resultados de manera retrospectiva con los obtenidos por el grupo Franco-Belga de Leucemia Linfoblástica Aguda en adultos 94 (LALA-94) por sus siglas en inglés. Se concluyó que, el uso de un tratamiento más intensificado podía mejorar los resultados con respecto a los obtenidos con protocolos de adultos, esto debido a las ventajas en el incremento de

dosis acumuladas de la quimioterapia utilizada, que en general comprendió 16 veces más uso L-asparaginasa, 3,7 veces más vincristina y 8,6 veces más prednisona que el protocolo LALA-94 para adultos.

Se brindó también una fase de intensificación tardía (la cual comprende una combinación de los medicamentos usados en inducción pero con modificación de dosis), que no había sido probada en adultos previamente, pero fue relativamente bien tolerada, además no solo se realizaron cambios en dosis sino también en los horarios y modalidades de administración de los diferentes fármacos. Sin embargo, se logran mantener algunas características del tratamiento de adultos, como la irradiación craneal y administración temprana de factores de crecimiento. Al final del estudio se reportó una SG de un 60% y una SLE de un 55%, siendo estas más favorables con respecto al estudio comparado.¹¹⁰

El protocolo CALGB 10403, realizado por cooperación de 3 grupos: el Grupo de Cáncer y Leucemia B (Cancer and Leukemia Group B CALGB), los Grupos de Oncología Cooperativa del Este (Cooperative Oncology Groups ECOG) y el Grupo de Oncología del Sureste (Southwest Oncology Group SWOG), incluyó un grupo de pacientes que comprendía edades entre los 17 a 39 años, desde noviembre del 2007 hasta setiembre del 2012, para un total de 318 pacientes.

El tratamiento consiste en una inducción a la remisión, una extensión a la remisión (en caso de requerirse), una consolidación de la remisión, un ínterin de mantenimiento, una intensificación tardía y por último un mantenimiento prolongado. La sobrevida global estimada a tres años para estos pacientes fue de un 73%, en comparación con la tasa histórica de 58%, la sobrevida libre de eventos (SLE) fue de 78 meses, siendo este dato más del doble del control histórico reportado, que había sido de 30 meses, además de lograr una SLE a 3 años de un 59%. También se examinaron las características pre tratamiento del paciente y su impacto en los resultados obtenidos, donde las siguientes características fueron asociadas a peor tasa de SG, SLE y sobrevida libre de enfermedad:

- Conteo mayor de 30 mil leucos al diagnóstico pero solo para LLA-B
- Obesidad IMC >30kg/m², (cerca de 1/3 de los pacientes eran obesos).
- Presencia de características de LLA similar Ph.

▪
En cuanto a diferencias de supervivencia libre de enfermedad, global y libre de eventos:

- No hubo diferencias entre fenotipo T o B
- Por subgrupo de edad los resultados fueron discretamente mejores en los pacientes entre 16 a 20 años y una diferencia no muy significativa entre 20-29 años y 30-39.
- La expresión de CD20 no correlacionó con SG, SLE.
- El riesgo citogenético fue clasificado de la siguiente manera:
 - Riesgo desfavorable: t (4; 11) (q21; q23) o cualquier otra translocación balanceada que incluyera la banda 11q23, monosomía del cromosoma 7 (-7) o trisomía de cromosoma 8 (+8) y / o cariotipo hipodiploide, definido el número cromosomas ≤ 43 con o sin una clona casi triploide (es decir, cerca de 69 cromosomas) o tener una clona casi triploide, pero sin clon hipodiploide.
 - Riesgo intermedio: presencia de cariotipo normal o anomalías estructurales que involucran el brazo corto del cromosoma 9 (9p), t (1; 19) (q23; p13.3) o una translocación recíproca derivada del cromosoma 19 [der (19) t (1; 19) (q23; p13.3)], deleciones del brazo largo del cromosoma 6 [del (6q)] y del brazo largo del cromosoma 13 [del (13q)], trisomía del cromosoma 21 (+21) e hiperdiploidía alta, definida como un número de cromosomas ≥ 50 (excluyendo casi triploidía y casi tetraploidía).
 - Riesgo favorable: presencia de anomalías que involucren bandas 14q11, 7p14- 15 o 7q34- 36 y deleciones y translocaciones que involucra el brazo corto del cromosoma 12 (12p).
 - No clasificado: los que no cumplieran con las alteraciones cromosómicas antes mencionadas

La mejor SLE fue para el riesgo favorable, de segundo el riesgo intermedio y por último el no favorable.¹¹¹

Con el fin de mejorar la SLE y SG en los pacientes jóvenes menores de 40 años, nuestro país adoptó en su práctica el uso del protocolo pediátrico AHOPCA LLA-2008, el cual pertenece a la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA), basado en la experiencia de los diferentes países que constituyen la asociación (Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panamá y República Dominicana) y las recomendaciones de AIEOP y de los miembros fundadores del grupo internacional BFM. Las edades comprendidas para este protocolo fueron desde el nacimiento hasta los 17 años, se estratificaron según edad, recuento de glóbulos blancos, inmunofenotipo B o T, translocaciones, respuesta a la prednisona al día 8, compromiso SNC, infiltración testicular, hipodiploidias y EMR al día 15 y 33. Al final eran clasificados de acuerdo con el riesgo de recaída en: riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto.¹¹²

El perfil de tratamiento fue basado según el riesgo en:

- El riesgo estándar cuenta con cinco fases: pre-fase, inducción, consolidación, reinducción y mantenimiento.
- El riesgo intermedio con siete fases: pre-fase, inducción, consolidación, reinducción ínterin i, reinducción ii y mantenimiento.
- El riesgo alto con nueve fases: pre-fase, inducción, consolidación, reinducción i, ínterin i, reinducción ii, ínterin ii, reinducción iii y mantenimiento.

Se incluyeron los fármacos pilares en el tratamiento para LLA entre ellos: Prednisona, Vincristina y L-asparaginasa en dosis incrementas en comparación con los protocolos de adultos. En general en nuestro país no existen datos previos con que comparar el uso de protocolos pediátricos en población AYA, ni reportes o resultados en cuanto a sobrevida.

Tratamiento pacientes adultos mayores

La incidencia de LLA en la población mayor ha ido en aumento y el manejo en los pacientes mayores de 55 años no es fácil, por lo que definir cuál es el régimen más adecuado se vuelve un reto. A pesar de que las LLA en su mayoría son de novo, las leucemias agudas se han incrementado generalmente en pacientes más añosos. En un estudio observacional realizado por el Registro de Cáncer de California de Estados Unidos, se documentó que el antecedente de una neoplasia, podía ser un factor predisponente para el desarrollo de una LLA, con SG lamentablemente baja, algunas de menos de un 1 año.¹¹³

El tratamiento óptimo para los pacientes adultos mayores puede verse afectado por múltiples factores como: presencia de comorbilidades, uso de múltiples medicamentos que aumenten el riesgo de interacciones medicamentosas, cambios fisiológicos relacionados con la edad que pueden alterar o hacer menos flexible el tratamiento, una recuperación hematopoyética lenta debido a los bajos conteos de células madre y una menor capacidad regenerativa de tejidos como la mucosa. Otro punto importante es el alto riesgo de toxicidad por quimioterapia como por ejemplo: la polineuropatía y constipación asociados a la vincristina, la diabetes e hiperglicemia asociados al uso de esteroides, la toxicidad cardíaca por antraciclínicas y la toxicidad hepática por asparginasa, metotrexate o análogos de purinas.¹¹⁴ Gran proporción de adultos mayores no logran tolerar la intensidad del tratamiento estándar, por lo tanto, obtienen resultados subóptimos y no los esperados en poblaciones más jóvenes. Al final, muchos pacientes son excluidos de programas de investigación terapéutica y reciben únicamente tratamiento paliativo.

Los protocolos diseñados para estos pacientes tienen como objetivo brindar la posibilidad de curación, limitando la toxicidad, la mortalidad temprana y la duración de las hospitalizaciones, para así lograr tener la mayor calidad de vida posible. En cuanto

al tratamiento intensivo, se conoce que la terapia de inducción es la fase más crítica del manejo, debido a que busca llegar a la remisión completa con una restauración normal de la hematopoyesis. Muchos pacientes mayores mueren durante esta fase, siendo la sepsis la causa más frecuente de fallecimiento, por lo tanto la aplicación de estimulantes de colonias granulocíticas (“Granulocyte colony-stimulating factor” G-CSF), ha demostrado una reducción significativa en la mortalidad durante la inducción.¹¹⁵

Se realizó una revisión de los resultados de 15 estudios de tratamiento con intención curativa, con un rango medio de edad entre los 65 y 74 años, donde los pacientes mayores de 54 años eran un total de 668, de los cuales 528 fueron tratados con protocolos de intención curativa (LALA 87). La muerte durante la inducción fue de un 22%, además de que obtuvo un peor SG a 3 años, en comparación con los pacientes adultos jóvenes (tratados con este mismo protocolo) de un 10% versus un 36% respectivamente. Esto podría explicarse no solo por la biología de la enfermedad según la edad, sino también a la presencia de comorbilidades y la alta prevalencia de enfermedad refractaria a tratamiento estándar.¹¹⁶

Los resultados del estudio cooperativo International MRC UKALL XII/ECOG2993 en donde se compararon pacientes mayores de 55-65 años con jóvenes entre los 14-54 años con LLA, se mostró que los adultos mayores presentaban mayor tasa de infección durante la inducción y mayores modificaciones en el tratamiento, fueran reducción de dosis, retrasos frecuentes o interrupciones por complicaciones graves. A pesar de que la citogenética adversa en estos pacientes juega un papel importante, existe una morbilidad y mortalidad aumentada con la quimioterapia de inducción, hasta el punto de realizarse interrupciones parciales o totales del tratamiento por complicaciones graves.¹¹⁷

El grupo español PETHEMA informó sobre los resultados del estudio ALL-96 en el 2007, usando un régimen de inducción intensivo a base de vincristina, daunorrubicina, prednisona, ciclofosfamida y ciclos repetidos de asparaginasa para pacientes >55 años, pero la ciclofosfamida y asparaginasa fueron retirados de la inducción después de 1999

por toxicidad, especialmente hepática y pancreática. La RC se logró en 57% de los pacientes y fue similar a la observada en otros estudios. Posterior al retiro de los medicamentos antes mencionados, se observó un incremento significativo en la tasa de RC de un 30% a un 70%, así como una disminución en la tasa de muerte de un 70% versus un 22%. El estudio demostró que a pesar del mal pronóstico de estos pacientes, el tratamiento con quimioterapia multidroga es posible, especialmente cuando agentes reconocidos con potencial toxicidad hepática o renal son removidos de la inducción, además de que las nuevas drogas liposomales y el uso de factores de crecimiento puede influenciar en una menor mortalidad durante la inducción. ¹¹⁸

El estudio para pacientes mayores de 55 años Ph negativo, por parte del grupo PETHEMA, denominado tratamiento en pacientes frágiles LLA Ph 'negativo de más de 55 años (ALL Treatment In Fragile Patients Ph' Negative Over 55 Years-LAL-07FRAIL), un estudio intervencional fase IV, realizó modificaciones en base al protocolo previo (ALL-96), dentro de las que destacan: una prefase con DEX intravenosa, una fase de remisión a la inducción con solo DEX, Vincristina, más la terapia IT triple, para luego iniciar 1 año de mantenimiento con mercaptopurina y metotrexato en asociación a una “mini-reinducción” cada 3 meses y al concluirla el paciente debe completar 1 año más de mantenimiento, pero sin la “mini-reinducción. Tiene como primer objetivo, valorar la eficacia en términos de tasa de respuesta a 5 años.¹¹⁹

Debido a los buenos resultados obtenidos con el BFM en LLA pediátrica, regímenes similares a este comenzaron a usarse en la población adulta. En un estudio comparativo entre el protocolo hyper-CVAD versus el BFM con pacientes que tenían edades entre 18 y 59 años. Se documentó una SG a 5 años de 34%, en el régimen hiper-CVAD versus del 62% para el BFM, la mayoría pacientes logró tolerar este último protocolo, aunque si se observaron efectos secundarios, especialmente en pacientes de edad avanzada con hepatopatías preexistentes. ¹²⁰

En nuestro centro se ha utilizado de manera histórica el protocolo del LLA-87 el cual fue ajustado a las condiciones de nuestra población al momento de su inclusión y es

conocido como el Berlín modificado, el cual fue utilizado en pacientes no pediátricos (mayores a 13 años que son los que los centros de adultos valoran en Costa Rica), independientemente del rango de edad con diagnóstico de LLA. Existe un estudio que valoró el LLA-87, entre 1989 y 1995, donde incluyó pacientes entre los 15 y 65 años se realizó para valorar la eficacia de este protocolo, el cual incluye cinco fases: inducción, consolidación, refuerzo, mantenimiento y profilaxis del sistema nervioso central (SNC) con metotrexato intratecal e irradiación. Este estudio reportó que la mediana SLP fue 16 meses; siendo a 3 años un 28% y una SG de 34%.¹²¹

Tratamiento de LLA Filadelfia positivo

La introducción de agentes con diana molecular claramente ha cambiado el panorama para muchas neoplasias, como lo es así con la introducción de los inhibidores de tirosina quinasa, los cuales se han establecido como una piedra angular en la estrategia de tratamiento para así lograr los mejores resultados.

Existen 5 diferentes TKIs (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib), su introducción en el uso de la LLA-Ph+ ha logrado mejorar de manera significativa la tasa de respuesta completa hematológica, la SLE y SG. Se debe tener como primera meta lograr la remisión, la cual es alcanzada hasta en un 90% con el uso de cualquier TKI. En muchos países se hace uso de imatinib ya que es el único que cuenta con aprobación por su bajo costo en comparación con los de segunda generación, que son reservados para cuando se presenta resistencia y/o intolerancia a imatinib, dasatinib, nilotinib y o ponatinib a aquellos con mutaciones del T315I. Se cuestiona si con el uso de estas nuevas terapias es necesaria la asociación de quimioterapia; el grupo GINEMA hizo estudios con esquemas libres de quimioterapia, a base de monoterapia con TKI + corticoesteroides. La adopción de esta modalidad de tratamiento puede ser efectiva, además de ser menos tóxica, pero lamentablemente la sobrevida reportada ha sido menor, lo que probablemente es secundario a un mal control la enfermedad a largo plazo. Mencionado lo anterior, se debe tener como objetivo lograr una remisión

completa, asociado a un respuesta molecular también completa (mejor si es profunda), ya que lograr su negatividad es un determinante pronóstico, para mantenerse en remisión de manera duradera ^{122 123}

La elección del TKI ideal debe tomar en cuenta tanto las comorbilidades del paciente, como el perfil de toxicidad de cada uno de los medicamentos. En la mayoría de reportes el uso de imatinib más quimioterapia en primera línea, tiene una tasa de respuesta de hasta un 90% y generalmente es bien tolerado. El Dasatinib es un TKI de segunda generación, tiene gran potencia y selectividad para el BCR-ABL1, además de tener el beneficio de cruzar la barrera Hemato-encefálica, lo cual permite brindar prevención y manejo de la enfermedad en SNC, con su uso se ha observado una respuesta molecular mayor (RMM) de hasta un 80% y citogenéticas de un 30-58%. La combinación de Nilotinib con quimioterapia convencional logra una respuesta molecular completa (RMC) de 77% y RMM cerca del 80%. Por último el ponatinib alcanza RMC entre el 60-80% y una RMM de hasta un 97%. ¹²⁴

Tratamiento para LLA similar a Ph

Al ser una LLA de alto riesgo, tiene una alta probabilidad de mantener una EMR positiva posterior a inducción. Se han evaluado fármacos como el Blinatumomab (un anti CD19 y CD3) para erradicar la EMR en primera línea. A pesar de que aún no están aprobados para la LLA similar a Ph, han demostrado ser efectivos. Para la minoría de pacientes con LLA similar a Ph, que presentan aberraciones que activan BCR, los inhibidores de TKI pueden ser útiles en algunos casos, aunque no hay que olvidar que estas clonas son genéticamente complejas. Con lo mencionado anteriormente, este tipo de pacientes tienen alto riesgo de recaída y se recomienda que sean llevados a un trasplante alogénico en primera remisión completa, tomando en cuenta que los resultados son superiores en aquellos con una EMR negativa previo al trasplante, por lo tanto, se debería intensificar la terapia con el objetivo de erradicar la EMR.¹²⁵

Tratamiento en Obesidad

Los adipocitos se consideran un combustible que permite la rápida proliferación de células de la LLA, se han realizado estudios sobre el beneficio de la manipulación metabólica en la leucemia, por lo tanto, un índice glicémico bajo o dietas restrictivas de calorías podrían resultar eficaces sobre todo en pacientes obesos, al sensibilizar a las células de la LLA a la quimioterapia.

Un estudio más reciente ha investigado si existe un impacto al restringir el 10% de las calorías de la dieta y aumentar en un 10% el gasto de energía por medio de ejercicio, con el objetivo de reducir la acumulación de grasa corporal, disminuir la incidencia de EMR y ofrecer una potencial vía para aumentar la sensibilidad a la quimioterapia, con pocos efectos secundarios y con la finalidad de reducir las recaídas y mejorar la sobrevida global.¹²⁶

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology - ASCO) recomienda; en cuanto a la dosificación basada en el peso total:

- Utilizar el peso corporal real al seleccionar la quimioterapia citotóxica, ya que la mayoría de los datos indican que la mielosupresión es la misma o menor entre los obesos que entre los no obesos.
- Las dosis deben ser basadas en el peso completo si el objetivo es la cura, ya que dosis reducidas pueden traducirse a peor SLP y SG. Tomando en cuenta que no se dispone de datos para abordar esta situación en todos los tipos de malignidad.¹²⁷
- Se debe tomar en cuenta cuál es las dosis máxima o tope para cada fármaco y así evitar toxicidad, en el caso que se presente se debería reducir la dosis independientemente de la obesidad, esto va a depender del tipo y gravedad de la toxicidad, además de tomar nuevamente en cuenta si la intención de tratamiento es curativa o paliativa.

Aun así, se necesitan más estudios para evaluar los tipos de agentes y combinaciones óptimas de quimioterapia, para pacientes obesos. Actualmente existen

recomendaciones en cuanto al uso de asparaginasa y modificación de dosis según IMC >30, edad >50 años, alteraciones de las enzimas hepáticas y/o diabetes, disminuyendo la dosis a 500 unidades/m².¹²⁸

Trasplante de células madre Hematopoyético

La monitorización de la EMR está incorporada actualmente en prácticamente todos los protocolos, la posibilidad de monitorizar la persistencia de enfermedad residual o de una recurrencia molecular ha permitido tomar decisiones con respecto al trasplante en primera remisión, siendo las indicaciones las siguientes (Tabla 8)

Tabla 8: Indicaciones de Trasplante de Médula Ósea en LLA.

	Recomendación	Grado de Recomendación	Nivel más alto de Evidencia
Enfermedad con Ph-negativo			
¿Debería ofrecerse trasplante alogénico a paciente con LLA de riesgo estándar, en primera remisión completa?	No es claro	A	1++
¿Debería ofrecerse trasplante alogénico a paciente con LLA de riesgo alto, en primera remisión completa?	Sí	A	1++
¿Debería ofrecerse trasplante alogénico a paciente con LLA en segunda o más de remisión completas?	Sí	D	2+
¿Debería ofrecerse trasplante alogénico con LLA refractarias?	No es claro	D	2+
Enfermedad con Ph-positivo			
¿Debería ofrecerse trasplante alogénico a paciente con LLA Ph+ en primera remisión completa, quien recibió inhibidores de tirosina kinasa?	Sí	B	1+

¿Debería ofrecerse trasplante alogénico a paciente con LLA Ph+ en primera remisión completa, quien recibió inhibidores de tirosina kinasa y hayan obtenido remisión molecular completa?	No es claro	B	2++
---	-------------	---	-----

Adolescentes y Adultos jóvenes con enfermedad Ph-negativo

¿Debería considerarse trasplante alogénico en pacientes AYA con riesgo estándar, EMR negativa en primera remisión completa; si fue tratado con un esquema pediátrico?	No	A	1++
---	----	---	-----

¿Debería considerarse trasplante alogénico en pacientes AYA con características de alto riesgo o EMR persistente después de la inducción?	Sí	A	1++
---	----	---	-----

Auto Trasplante de células madres hematopoyéticas

¿Debería ofrecerse trasplante autólogo para pacientes LLA Ph-negativos en primera remisión completa?	No	A	1++
--	----	---	-----

¿Debería ofrecerse trasplante autólogo para pacientes LLA Ph-positivo en primera remisión completa?	No es claro	C	2+
---	-------------	---	----

Tomada de: DeFilipp, Z. *et al.* Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **25**, 2113–2123 (2019). ¹²⁹

La persistencia de EMR posterior a la inducción y/o consolidación es asociada a una corta duración de la remisión completa. En el PETHEMA ALL-AR03 los pacientes con LLA Ph-negativa de alto riesgo con buena respuesta morfológica temprana al día 14 y una EMR menor de 5×10^{-4} , se les brindó fase de consolidación y mantenimiento, y se difirió el trasplante alogénico, siendo reservado únicamente para aquellos con mala respuesta morfológica y EMR positiva (especialmente esto último, ya que su incidencia de recaída fue de un 45%). ¹³⁰ A pesar de las mejorías en el tratamiento, la recaída todavía ocurre en el 20 al 30% de pacientes, más que todo en aquellos que al momento del diagnóstico presentan características clínicas y biológicas de alto riesgo. Por lo que

ante esta probabilidad de recaída estos pacientes son llevados a un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico (aloTCMH).¹³¹

Decidir sí hacer o no trasplante en presencia de primera remisión de la LLA Ph+ no es tan claro, el estudio GRAAPH-2005, observó y sugirió que los pacientes con bajos conteos leucocitarios, una exposición prolongada a TKI y una buena respuesta temprana en la EMR, representaban un grupo favorable, apoyando las opciones no alogénicas, como autotrasplante y uso de TKI de mantenimiento, estas opciones se asociaron con menor morbilidad y mortalidad a corto plazo. Aún así, se ha visto el beneficio de combinar la actividad inmunológica del aloTCMH con los TKI en primera remisión para disminuir el riesgo de recaída, especialmente en aquellos con una EMR persistentemente positiva.¹³² Existe la evidencia que sustenta que lograr una RMC a los 3 meses es el mejor discriminante para SLE y SG, ya que a pesar de no ser sometidos a trasplante son capaces de lograr una excelente supervivencia a largo plazo.¹³³

Históricamente el alotrasplante es ofrecido a pacientes que tengan un donante disponible, en estudios recientes como el UKALLXII/ECOG2993, se demostró que con el uso de imatinib aquellos pacientes elegibles para trasplante tuvieron un SG a 10 años de un 47% vs los no trasplantados de un 12%. La mortalidad relacionada a trasplante (MRT) ha sido una barrera importante en la población adulta mayor, el desarrollo de protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) permite limitar la MRT aprovechando el efecto injerto versus leucemia, con una disminución del riesgo de muerte hasta de un 50%, eso sí con mayor riesgo de incidencia de recaída, y con SG similar entre el uso de acondicionamiento intensivo versus AIR (35% vs 39%).¹³⁴ En cuanto al trasplante autólogo de células madre se podría considerar en aquellos pacientes: sin evidencia de EMR positiva previo a la recolección, en caso de ser Ph positivos (mantener una respuesta molecular profunda) y que no tengan características del alto riesgo como leucocitosis u otras anormalidades citogenéticas. En estos pacientes se podría valorar el beneficio de una terapia de mantenimiento prologada¹³⁴

Justificación

Hasta el momento no se tienen datos estadísticos sobre leucemia linfoblástica aguda (LLA) en la población adulta costarricense y los únicos estudios reportados en la actualidad, son de la población pediátrica, realizados por el Hospital Nacional de Niños. Por lo que el estudio se centrará en la población adolescentes/adultos jóvenes (AYAs) y adultos mayores de 40 años con el diagnóstico de LLA. Es necesario obtener información sobre el comportamiento biológico, epidemiológico y clínico de los pacientes con LLA en nuestra población. Se tomarán en cuenta cuáles fueron los protocolos de tratamiento utilizados, el número pacientes que logró una remisión hematológica completa, así como de enfermedad mínima residual, aquellos que requirieron trasplante de médula ósea, y cuáles fueron las razones del fallecimiento de los pacientes.

Se tomarán las variables propuestas y se analizarán para poder conocer su relación con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, toda esta información obtenida permitirá brindar un conocimiento actualizado y más amplio sobre el comportamiento de la enfermedad en la población de estudio. La importancia de lo antes descrito radica en adquirir las herramientas diagnósticas y de seguimiento más adecuadas para nuestros pacientes. Además de identificar el tratamiento óptimo para la población en estudio, y así se podría lograr una mejor tasa de remisión, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Objetivo General

Analizar las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hematología del

Hospital México y su relación con la sobrevida global y sobrevida libre de progresión durante el periodo 2017 al 2019

Objetivos específicos

1. Establecer la tasa de remisión completa hematológica y de enfermedad mínima residual, al final de la inducción y a la semana 16 del tratamiento, en los pacientes con LLA.
2. Examinar los protocolos de tratamiento quimioterapéutico recibidos.
3. Determinar la cantidad de pacientes que requirieron trasplante de médula.
4. Mostrar las causas de muerte de los pacientes con LLA.

Metodología

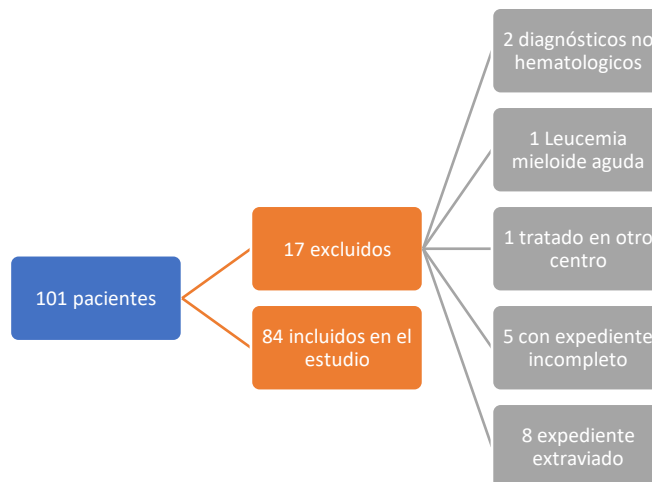
Diseño del estudio

El estudio expuesto es de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo, conformado por todos los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, quienes fueron diagnosticados y tratados en el Hospital México de enero de 2017 a diciembre de 2019, sin distinción por sexo, edad o etnia.

Población

La población inicial fue de 101 casos, obtenidos a través de la base de datos del expediente digital único en salud (EDUS) y expediente físico del Hospital México. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron 17 pacientes, de los cuales: 3 no tenían diagnóstico de LLA (1 timoma, 1 leucemia mieloide aguda y 1 diagnóstico oncológico no hematológico), 8 pacientes cuyos expedientes estaban extraviados (todos ellos ya fallecidos), 5 pacientes que no completaron el 50% de los datos requeridos y una paciente que recibió el tratamiento de inducción un centro diferente al Hospital México. Finalmente, se obtuvieron datos de 84 pacientes, los cuales fueron analizados en el presente estudio. (Figura 6)

Figura 6. Flujograma del estudio



Criterios de inclusión

- Rango de edad: mayor o igual a los 13 años.
- Género: Todos.
- Etnia: todas
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: El trabajo utiliza datos recopilados de expedientes de pacientes con el diagnóstico de leucemia Linfoblástica aguda de los cuales algunos podrían ser pacientes vulnerables.
- Pruebas de laboratorio y Gabinete:
 - Hemograma que incluya el frotis de sangre periférica, donde se documente la presencia de blastos.
- Estudio de médula ósea por medio de aspirado, con citometría de flujo que confirme el diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda

Criterios de exclusión

- Pacientes cuyos expedientes clínicos no contribuyan con al menos el 50% de la información necesaria de las hojas de recolección de datos de acuerdo con las variables que se quieren estudiar, y que por ello pueda interferir con un análisis adecuado de la información.
- Pacientes que no recibieran tratamiento en el Hospital México.
- Pacientes que perdieron control durante el tiempo de tratamiento.
- Pacientes de población pediátrica (menores de 13 años)
- Pacientes que se diagnostiquen fuera de los rangos de fechas establecidos.
- Paciente con diagnóstico de leucemia Linfoblástica en recaída.
- Pacientes con diagnóstico de otra neoplasia hematológica no LLA o no hematológica.
-

Recolección, procesamiento de datos y variables

Con el fin de obtener la información, se confeccionó una hoja de recolección de datos; toda la información fue resguardada de forma adecuada a la cual solo tuvo acceso el investigador y subinvestigador. Los datos se recolectaron de forma codificada; a cada paciente se le asignaron siglas para ser registrados.

Posteriormente se creó una base de datos en Excel que incluyó el marco muestral inicial y las variables a analizar, tanto cualitativas como cuantitativas, por medio de la estimación de la media y la desviación estándar. Para las variables cualitativas se determinó las frecuencias y porcentajes. La única variable cuantitativa analizada fue la edad y dentro de las variables cualitativas fueron analizadas la provincia de residencia, índice de masa corporal, número de leucocitos al diagnóstico, presencia de CD20 al diagnóstico, clasificación de inmunofenotipo, citogenética, biología molecular, infiltración a sistema nervioso central, infiltración a testículo, radioterapia Holo craneal, protocolo recibido, enfermedad mínima residual posterior a la inducción, tiempo en negativizar la enfermedad mínima residual para aquellos positivos post inducción, enfermedad mínima residual posterior a la semana 16, trasplante de células madres hematopoyéticas, defunción, causa de defunción, sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Los datos fueron recolectados de los siguientes bases de datos: Sistema de laboratorio digital de la CCSS LABCORE, sistema de laboratorio especializado de citometría de flujo del Hospital Nacional de Niños, expediente físico debidamente solicitado al archivo del Hospital México, el expediente digital único en salud (EDUS), además de la página **web** del Tribunal Supremo de Elecciones de Costa Rica, para corroborar fechas de defunción. En mayo del 2021 se finaliza el periodo de seguimiento de la condición del paciente ya fuera vivo o fallecido.

Análisis de datos

Los datos recolectados se archivaron en Excel, siempre bajo el principio de confidencialidad, esto mediante la codificación y el uso responsable del expediente en el momento de revisión. La sobrevida fue estimada por medio de las curvas de Kaplan-Meier tanto para sobrevida global como para la sobrevida libre de progresión. Para la sobrevida global, el periodo de seguimiento se estimó desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de defunción para los casos fallecidos y desde la fecha de diagnóstico hasta la última de fecha de control del paciente para los casos sobrevivientes.

Para la sobrevida libre de progresión el periodo de seguimiento fue estimado desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de progresión o la fecha de última evaluación médica. Las curvas de sobrevida fueron comparadas por medio de la determinación de la prueba de log-rank y se definió como estadísticamente significativo un valor de punto crítico menor a 0.05. Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 2019 Texas, USA).

Resultados

Un total de 84 pacientes fueron evaluados, donde la distribución según año de diagnóstico fue de: 41.7%(35/84) para el 2019, 35.7%(30/84) para el 2018 y de 22.6%(19/84) para el 2017. El año 2019 fue el que presentó mayor cantidad de pacientes registrados. (Tabla 9)

Tabla 9: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según incidencia por año. Hospital México, 2017 - 2019.

Año de diagnóstico	N = 84 ¹
2017	19 (22.6%)
2018	30 (35.7%)
2019	35 (41.7%)

¹n (%); Media (DE)

En el presente estudio se documentó para el año 2019 una incidencia de 0.60 x 100 000 habitantes para San José, 0.76 x 100 000 habitantes para Alajuela, 1.96 x 100 000 habitantes para Heredia, 3.40 x 100 000 habitantes para Guanacaste y 3.50 x 100 000 x 100 000 habitantes para Puntarenas. (Tabla 10)

Tabla 10: Incidencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda según provincia. Hospital México 2019.

Incidencia por provincia	N = 84 ¹ X 100 000 habitantes
San José	0.60
Alajuela	0.76
Heredia	1.96
Guanacaste	3.40
Puntarenas	3.50

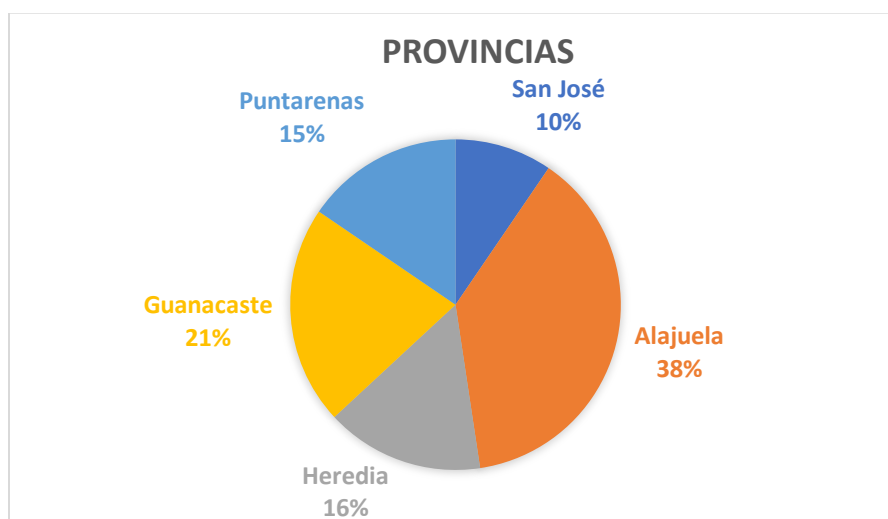
La distribución según provincia de residencia demostró que el 38.1%(32/84) corresponde a la provincia de Alajuela, un 21.4%(18/84) a Guanacaste, un 15.5%(13/84) a Heredia y Puntarenas y por último San José fue la provincia con menos casos 9.5%(8/84). (Tabla 11 y Figura 7)

Tabla 11: Pacientes con leucemia linfoblástica aguda según distribución geográfica. Hospital México, 2017 – 2019.

distribución geográfica	N = 84 ¹
Provincia de residencia	
Alajuela	32 (38.1%)
Guanacaste	18 (21.4%)
Heredia	13 (15.5%)
Puntarenas	13 (15.5%)
San José	8 (9.5%)

¹ n (%); Media (DE)

Figura 7: Distribución de pacientes por provincia.



De los 84 pacientes evaluados según características demográficas, la edad media al diagnóstico fue de 42 años (DE: 19.3) y tomando en cuenta los criterios de inclusión se documentó que los adolescentes y adultos jóvenes (AYAs) representaron un 44% (37/84) de los pacientes, entre los 40 y 54 años fueron el 22.6% (19/84) y el 33.4% (28/84) de los pacientes tenían más de 55 años. (Tabla 11 y Figura 8).

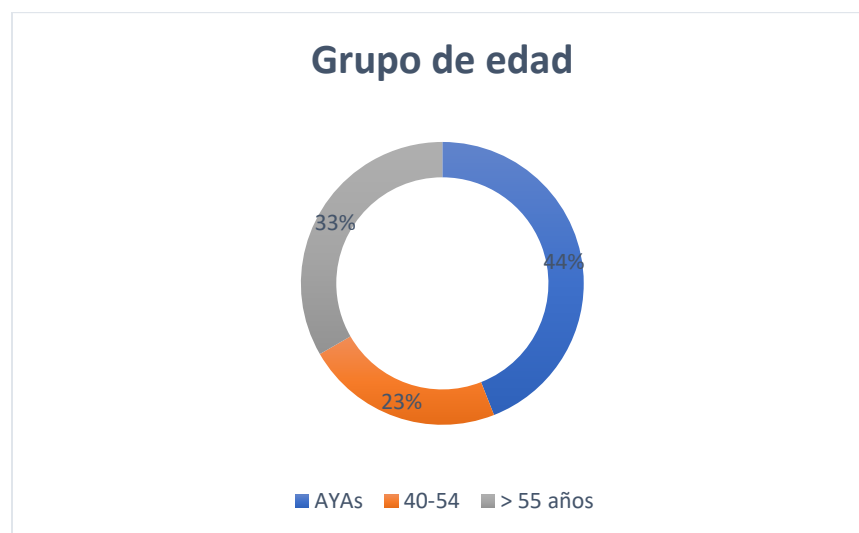
En cuanto a la distribución según género se observó que los hombres representaron un 68% (57/84) y la mujeres un 32% (27/84). Por último, se encontró una distribución según la clasificación del índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ de 19%(16/84) y $< 30 \text{ kg/m}^2$ 73.8%(62/84). (Tabla 12)

Tabla 12: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según características demográficas. Hospital México, 2017 – 2019.

Características demográficas	N = 84¹
Edad (años)	42(19.3)
AYAs	37 (44%)
40 -54	19 (22.6%)
> 55 años	28 (33.4%)
Género	
Mujer	27(32%)
Hombre	57(68%)
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	
≥ 30 kg/m ²	16(19%)
< 30 kg/m ²	62(73.8%)
No hay datos	6(7.1%)

¹n (%); Media (DE)

Figura 8: Distribución de pacientes por grupo de edad



En cuanto a las características biológicas de la enfermedad, la clasificación según inmunofenotipo evidenció que un 93.1% corresponde a leucemias de linaje B, predominando la LLA-B Común en el 79.8% (67/84) de los casos, seguido de Pro-B en

el 8.3% (7/84) y de Pre-B 4.8% (3/84). Las LLA-T representaron un 6% de los casos, de la cuales la Pre-T fue un 3.6%(3/84) y Pro-T 3.6% (3/84). La distribución de pacientes según la determinación del marcador de superficie CD20, fue negativo en el 53.6%(45/84), positivo en el 40.5%(34/84) y un 6.0%(5/84) no aplicaba para la determinación. Dentro de la población de pacientes con LLA-B con leucocitos mayores o iguales a 30 000, la distribución fue de un 32%(27/84), y los casos de LLA-T con leucocitos mayores o iguales a 100 000 representó un 3.6%(3/84) de los casos. (Tabla 13)

Tabla 13: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según características biológicas de la LLA, Hospital México, 2017 - 2019.

Características biológicas	N = 84 ¹
Clasificación según inmunofenotipo	
B-Común	67 (80%)
Pro-B	7 (8.3%)
Pre-B	4 (4.8%)
Pro-T	3 (3.6%)
Pre-T	3 (3.6%)
Presencia de marcador CD20	
Negativo	45 (53.6%)
Positivo	34 (40.5%)
No aplica	5 (6.0%)
LLA B leucocitos ≥ 30 mil	
No	49 (58.3%)
Sí	27 (32%)
No hay datos/ no aplica	8 (9.6%)
LLA T leucocitos mayor 100mil	
Sí	3 (3.6%)
No	3 (3.6%)
No aplica	78 (92.8%)

¹ n (%)

La distribución de los casos según la citogenética fue clasificada como normal en el 26.2%(22/84) de los pacientes, con la presencia de t (9; 22) (q23; p13.3) en el 17.9%(15/84) y sin datos disponibles en el 11.9%(10/84). Se documentaron entre otros 10.7% (9/84) anormalidades citogenéticas no recurrentes como: la delección del

ABL, translocación dicéntrica (9;20) [dic(9;20)], +21, deleción del 12p13, t (9;22) y -20, extra señal del cromosoma 22, monosomía del cromosoma 20 y ETV5 RUNX1, 46,X,der(X)t(X;Y)(p22.3;q11), no crecieron cromosomas ni se hizo FISH , del (9q-). La hiperploidía representó 9.5% (8/84) de los casos y el cariotipo complejo un 3.6% (3/84). (Tabla 14)

Tabla 14: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según citogenética. Hospital México, 2017 – 2019.

Citogenética	N = 84¹
Normal	22 (26.2%)
t (9;22) (q23; p13.3)	15 (17.9%)
No se tomó	13 (15.5%)
No datos disponibles	10 (11.9%)
Otros †	9 (10.7%)
Hiperdiploidia	8 (9.5%)
Cariotipo complejo	3 (3.6%)
Hipodiploidia	2 (2.4%)
t (9;22) (q23; p13.3) y Hiperdiploidia	1 (1.2%)
t (9;22) (q23; p13.3) y Otro	1 (1.2%)

¹ n (%). † deleción del ABL, translocación dicéntrica (9;20) [dic(9;20)], +21, Deleción del 12p13, t (9;22) y -20, extra señal del cromosoma 22, monosomía del cromosoma 20 y ETV5 RUNX1, 46,X,der(X)t(X;Y)(p22.3;q11), no crecieron cromosomas ni se hizo FISH , del (9q-).

La evaluación de las determinación de biología molecular demostró ser negativa en el 48.8%(41/84) de los casos, seguido en un 13.1%(11/84) de mutaciones del BCR-ABL p190 presente y de 9.5%(8/84) para mutaciones del IKZF presente. No se encontraron datos en el 7.1%(6/84) y no se tomaron en el 14.3%(12/84) de los pacientes evaluados. (Tabla 15)

Tabla 15: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según características de biología molecular. Hospital México, 2017 – 2019.

Biología molecular	N = 84¹
Negativo	41 (48.8%)
BCR-ABL p190 presente	11 (13.1%)
IKZF presente	8 (9.5%)
BCR-ABL p210 presente	3 (3.6%)
MLL-AF4 presente	1 (1.2%)
BCR-ABL p210 presente y IKZF presente	1 (1.2%)
BCR-ABL p190 presente y IKZF presente	1 (1.2%)

No hay datos/ No se tomaron	18 (21.4%)
-----------------------------	------------

¹ n (%)

La invasión a sistema nervioso central se documentó en el 14.3%(12/84) de los pacientes y en ningún caso se presentó invasión testicular al diagnóstico. (Tabla 16)

Tabla 16: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según sitio de invasión. Hospital México, 2017 - 2019

Sitio de invasión	N = 84 ¹
Sistema Nervioso Central	
Sí	12 (14.3%)
No	60 (71.4%)
No hay datos/No se tomó	12 (14.3%)
Testicular	
Sí	0(0.0%)
No	55 (65.5%)
No aplica Pacientes femeninas	29 (34.5%)

¹ n (%)

De los protocolos utilizados, en el 54.8%(46/84) de los pacientes fue BERLIN, 21.4%(18/84) utilizó el Stock y un 20.2%(17/84) el AHOPCA. No se indicó el nombre del protocolo utilizado en el 3.6%(3/84) y en un caso se indicó otro protocolo. (Tabla 17)

Tabla 17: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según protocolo de tratamiento quimioterapéutico indicado. Hospital México, 2017 - 2019.

Protocolo utilizado	N = 84 ¹
BERLIN	46 (54.8%)
Stock	18 (21.4%)
AHOPCA	17 (20.2%)
No se indicó el nombre.	3 (3.6%)

¹ n (%)

Se encontró que los pacientes con remisión hematológica y EMR negativa (<0,01% por CMF) posterior a la inducción, tuvo un porcentaje de 56.0%(47/84) de los casos, seguido de no haberse tomado por fallecimiento en un 19.0%(16/84) y aquellos que tuvieron una remisión hematológica con una EMR positiva (> 0.01% pero < a 5%) fue

del 13.1%(11/84) de los casos y hubo 8.3% (7/84) que no logro la remisión hematológica. De los 18 pacientes con una EMR positiva al final de la inducción (con o sin remisión hematológica) el 50% logró negativizar (9/18) la EMR a la semana 16. (Tabla 18)

Tabla 18: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda según porcentaje de enfermedad mínima residual al término de la inducción y a las 16 semanas de seguimiento. Hospital México, 2017 - 2019.

Enfermedad mínima residual en médula ósea	N = 84 ¹
Post inducción	
Negativa: <0.01%	47 (56.0%)
No se tomó por fallecimiento	16 (19.0%)
Positiva: > 0.01% y < 5%	11 (13.1%)
Positiva > 5%	7 (8.3%)
No hay datos	3 (3.6%)
Semana 16	
Negativa: <0.01%	50 (59.5%)
No se tomó por fallecimiento	24 (28.6%)
Positiva: > 0.01% y menor a 5%	4 (4.8%)
No se tomó	5 (6.0%)

¹ n (%)

La determinación de pacientes en los que se realizó el trasplante alogénico de células madre fue de un 3.6%, un 9.5%(8/84) se encontraba a la espera del procedimiento y no se realizó en el 87.2%(73/84). (Tabla 19)

Tabla 19: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y que recibieron trasplante de médula ósea alogénico de células madre. Hospital México, 2017 - 2019.

Trasplante de médula alogénico de células madre	N = 84 ¹
No se trasplantaron	73 (87.2%)
En espera de trasplante	8 (9.5%)
Sí se trasplantaron	3 (3.6%)

¹ n (%)

Con respecto a la mortalidad, se documentó que el 54.8%(46/84) de los pacientes falleció, de los cuales el 67% (31/46) murió en remisión, de este grupo un 55% (17/31)

ocurrió durante la inducción. El 60% de estos pacientes, correspondía a personas mayores de 55 años. En cuanto a las causas específicas de muerte: se desconoce en el 30.4% (14/46) de los casos, un 19.5% (9/46) fue relacionado a infección y el 17.4% (8/46) fue por otras causas: 2 pacientes con Tromboembolismo Pulmonar masivo, 1 anafilaxia, 2 **shock** cardiogénico, 1 Sangrado Digestivo alto con **shock** hipovolémico, 1 síndrome de distrés respiratorio agudo, 1 infarto agudo de miocardio. (Tabla 20)

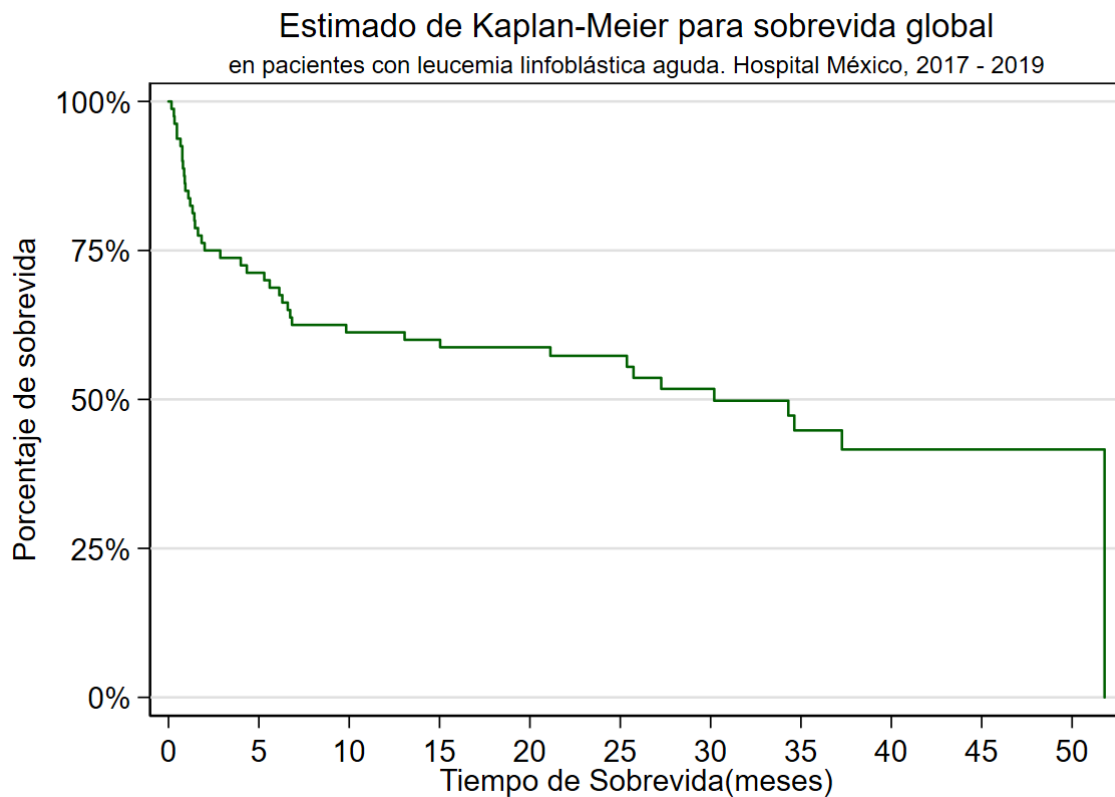
Tabla 20: Distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda fallecidos según causa de defunción. Hospital México, 2017 - 2019.

Causa de defunción	N = 46¹
Muerte en remisión	31 (67%)
Muerte en recaída	15 (32.6%)

¹n (%)

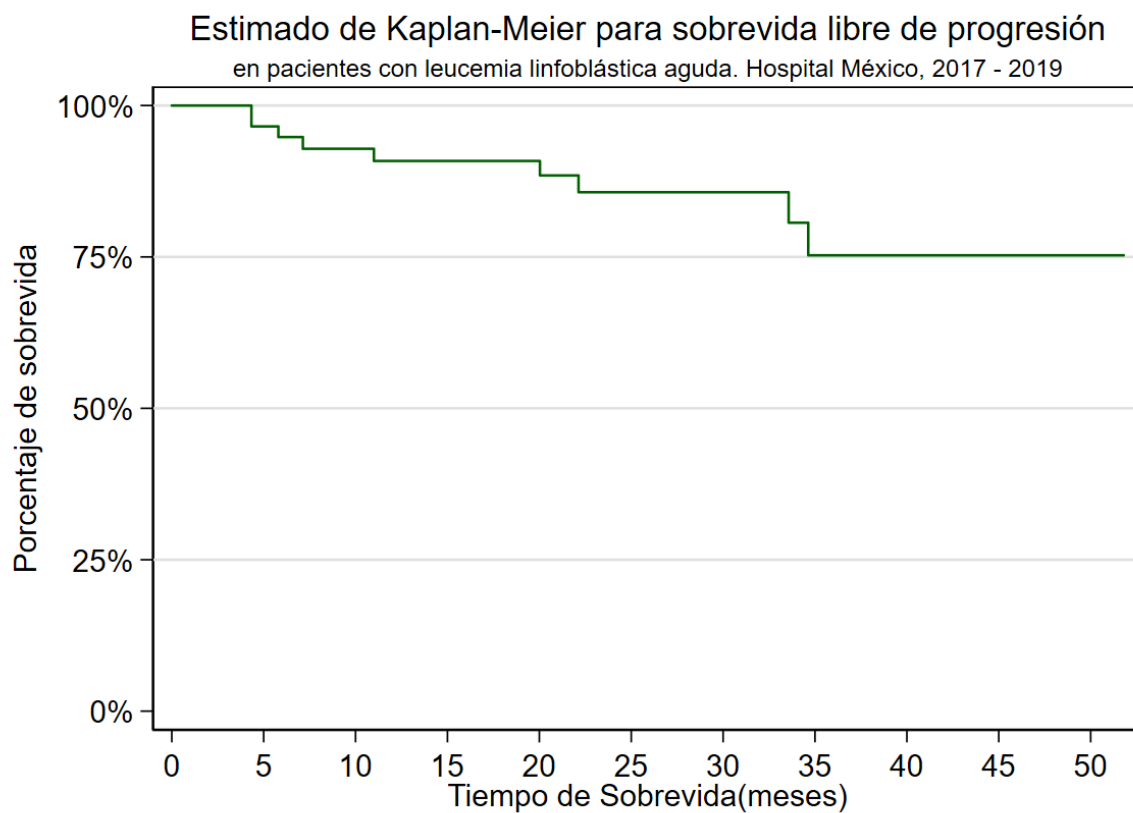
Al evaluar la sobrevida global se determinó que la mediana alcanzada fue de 30.2 meses, con un 42% de los pacientes vivos a 51.8 meses, siendo este la cifra máxima seguimiento. (Figura 9)

Figura 9: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Hospital México, 2017 - 2019.



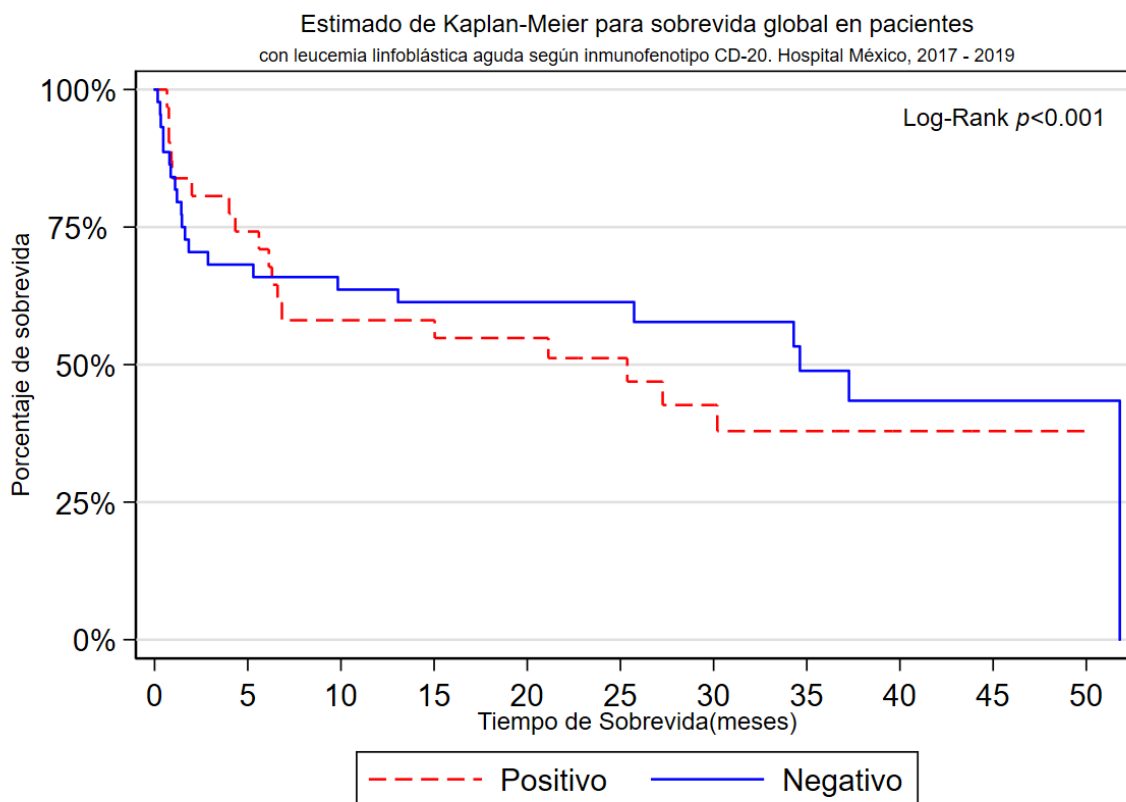
Con respecto a la sobrevida libre de progresión se determinó que el nivel más bajo alcanzado fue de 75% a los 35 meses de seguimiento y que se extendió este porcentaje hasta más de los 50 meses de seguimiento. (Figura 10)

Figura 10: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Hospital México, 2017 - 2019.



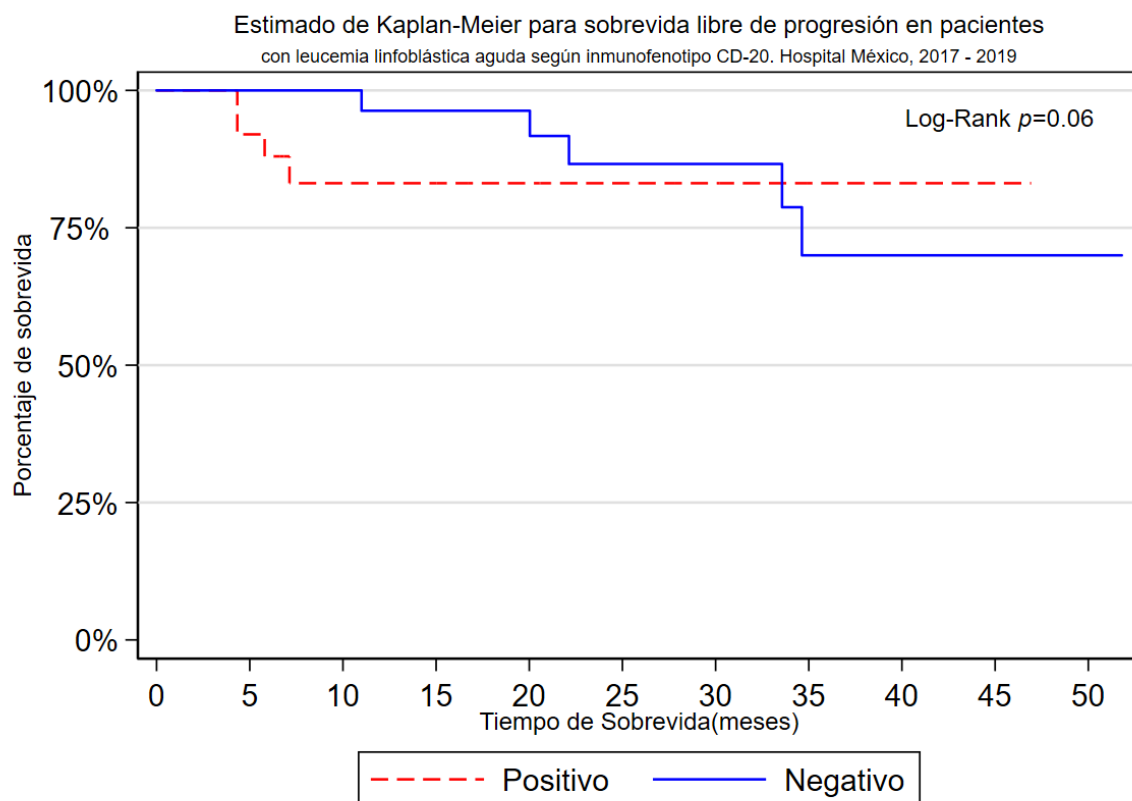
La determinación de la sobrevida global según inmunofenotipo CD-20 presentó una mediana de 25.4 meses para el grupo con CD-20 positivo y 34.6 meses con CD20 negativo, con una comparación de las curvas de sobrevida que demostró diferencias significativas entre grupos ($p < 0.001$). (Figura 11)

Figura 11: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según inmunofenotipo CD-20. Hospital México, 2017 - 2019.



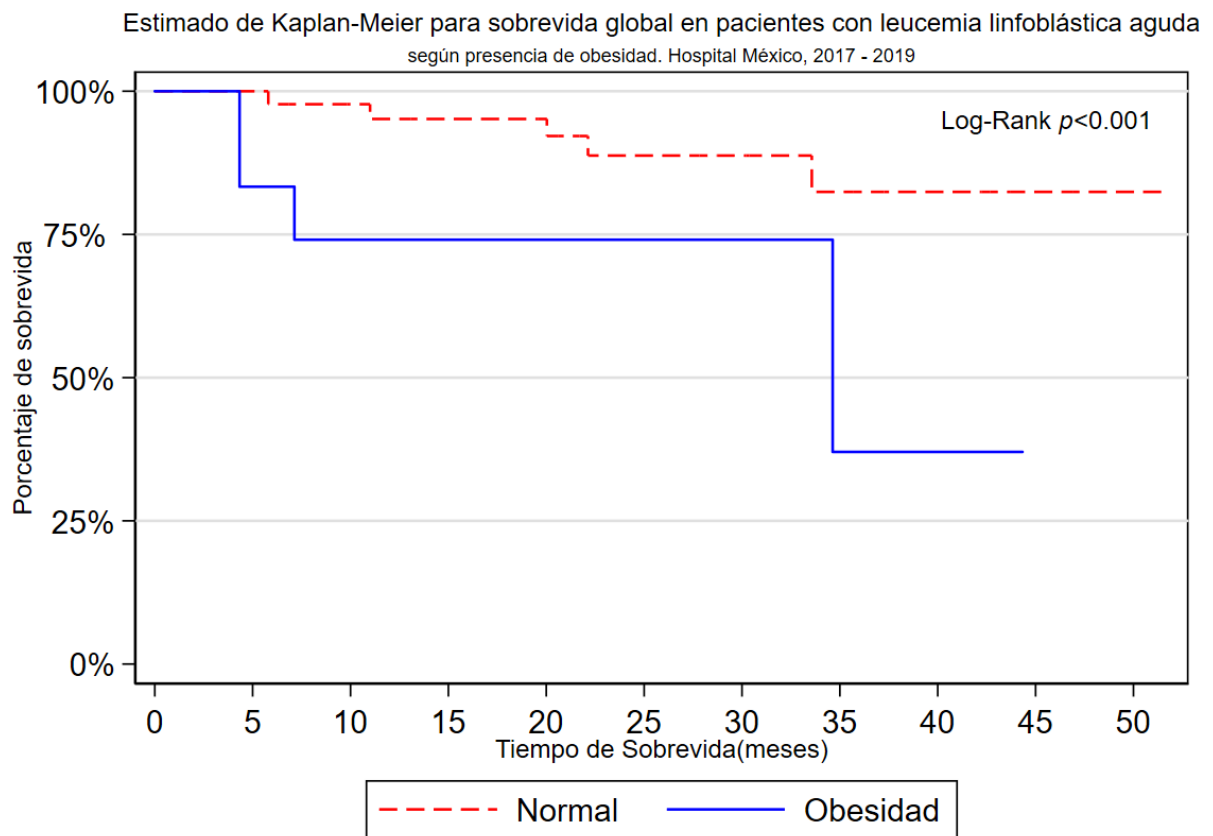
La sobrevida libre de progresión según inmunofenotipo CD-20 no alcanzó la mediana para ninguno de los grupos y la comparación entre grupos no demostró diferencias significativas. ($p=0.06$). (Figura 12)

Figura 12: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según inmunofenotipo CD-20. Hospital México, 2017 - 2019



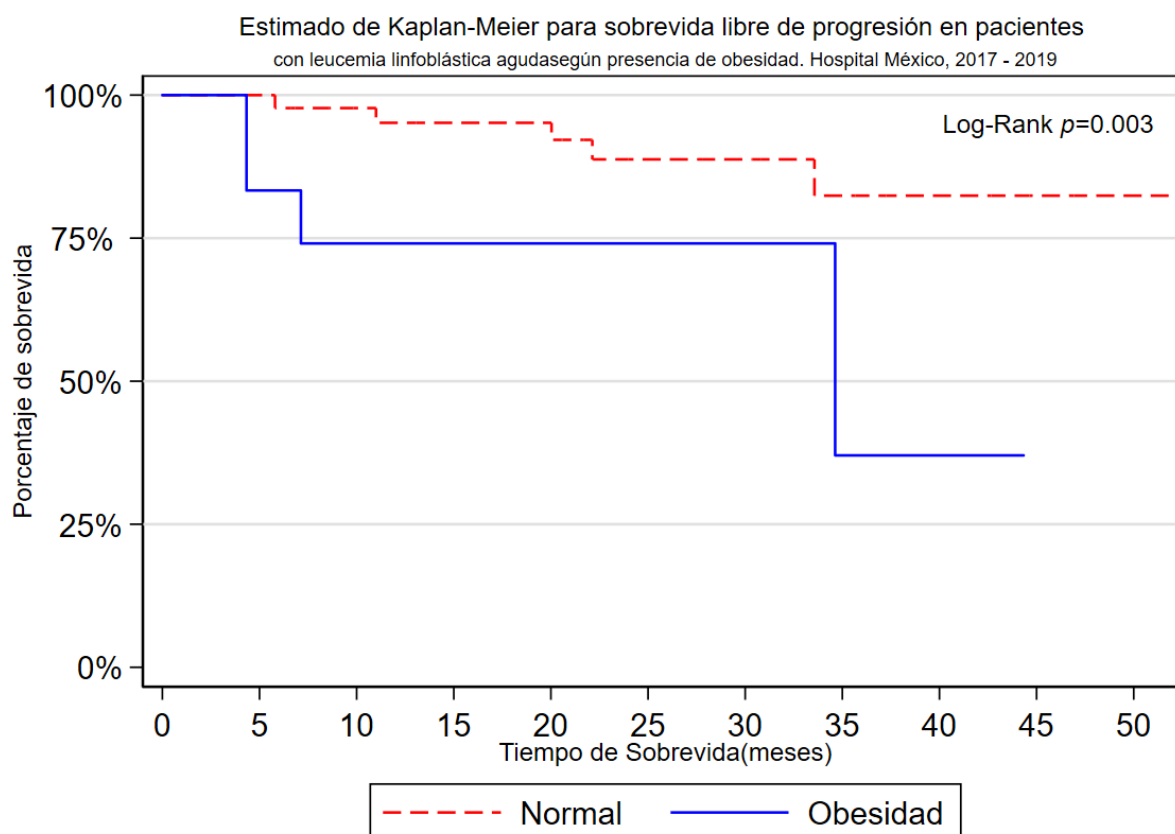
La sobrevida global según IMC presentó una mediana de sobrevida para el grupo de pacientes con IMC menor de 30 kg/m² de 37.3 meses y de 21.2 meses para el grupo con IMC mayor a este valor. La comparación de la sobrevida según grupos definidos por IMC evidenció contar con diferencias significativas ($p < 0.001$) Figura 13

Figura 13: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según índice de masa corporal (IMC). Hospital México, 2017 – 2019



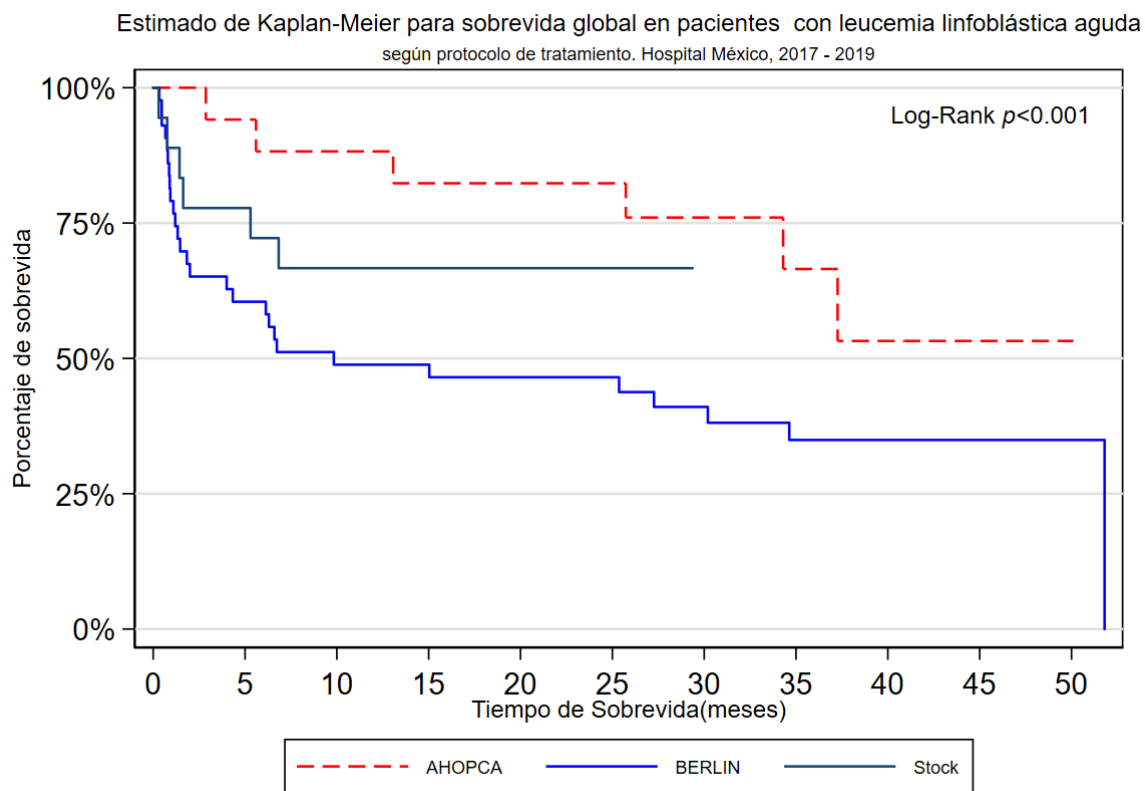
La determinación y comparación de la sobrevida libre de progresión según la clasificación del IMC, presentó diferencias significativas entre grupos ($p=0.003$) y evidenció una mediana de sobrevida de 34.6 meses para el grupo con obesidad y sin alcanzar la misma en el grupo con IMC normal. La mayor SLP se presentó en el grupo con IMC menor a 30 kg/m^2 , que alcanzó más de 51.8 meses de seguimiento. Figura 14.

Figura 14: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según índice de masa corporal (IMC). Hospital México, 2017 - 2019



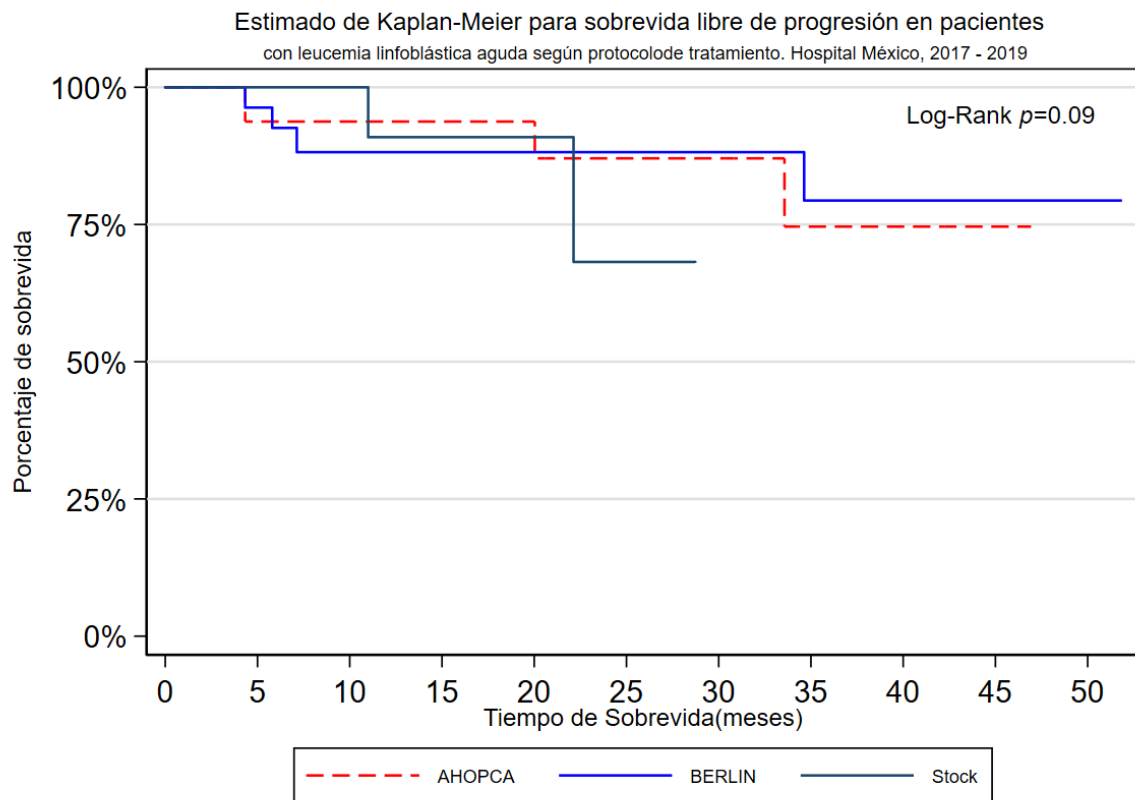
Según el protocolo de tratamiento, este evidenció que la sobrevida global a los 36 meses con AHOPCA fue de un 67%, BERLIN un 35% y el STOCK no llegó al tiempo de corte debido a menor seguimiento. La comparación de la sobrevida según protocolos demostró diferencias significativas entre grupos ($p < 0.001$). (Figura 15)

Figura 15: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según protocolo. Hospital México, 2017 – 2019



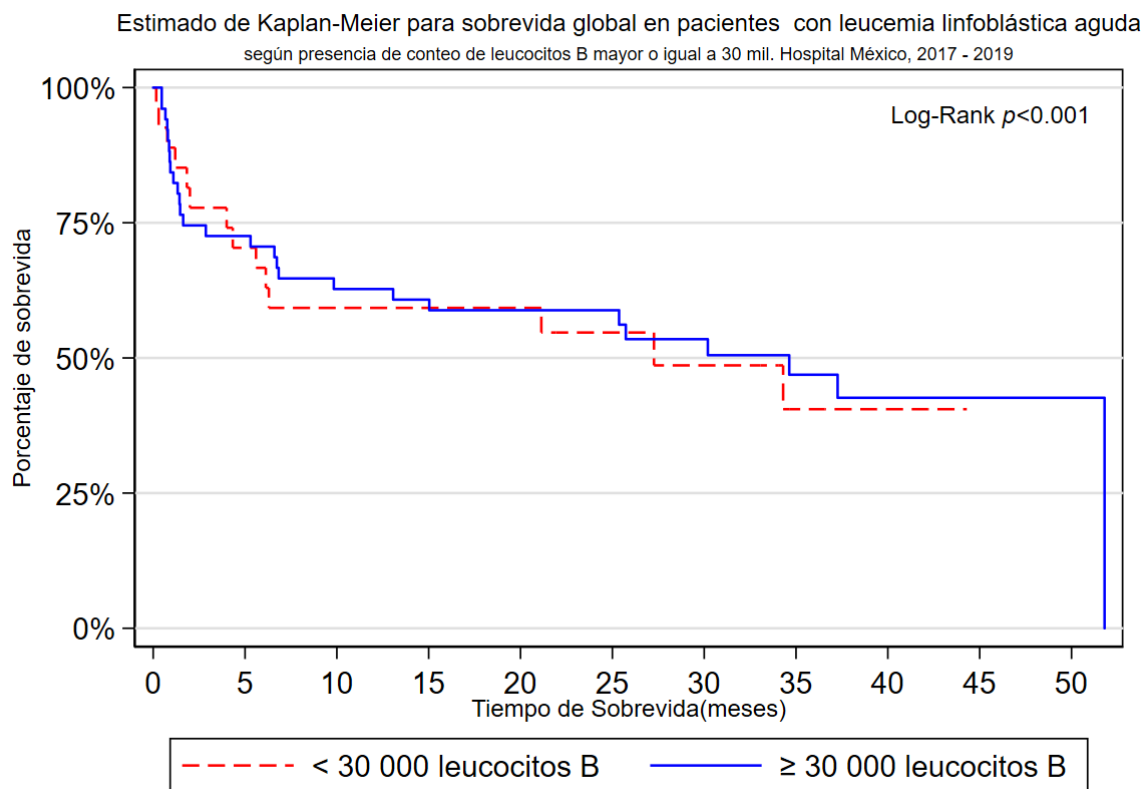
A los 36 meses los 3 protocolos tuvieron los siguientes porcentajes de sobrevida libre de progresión: BERLIN un 78%, AHOPCA un 75% y el STOCK no llegó al tiempo de corte, debido al tiempo de seguimiento. La comparación según protocolos no demostró diferencias significativa según sobrevida ($p=0.09$). (Figura 16)

Figura 16: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según protocolo. Hospital México, 2017 – 2019



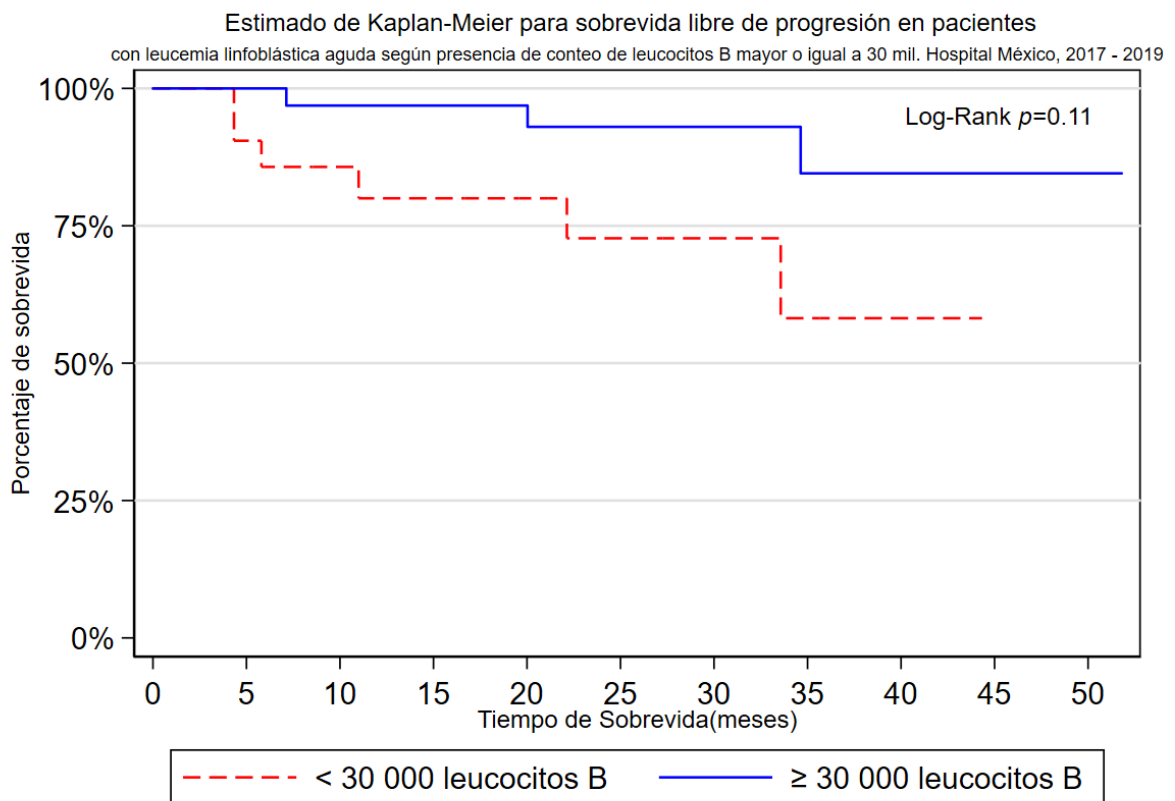
En relación con el nivel de leucocitos en la LLA-B, se presentó una mediana de 27.3 meses para el grupo con conteos menores a 30 000 y de 34.6 meses para el grupo con conteo superior o igual a este valor. La comparación de las curvas evidenció contar con diferencias significativa entre grupos ($p < 0.001$). (Figura 17)

Figura 17: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según conteo de leucocitos B. Hospital México, 2017 – 2019.



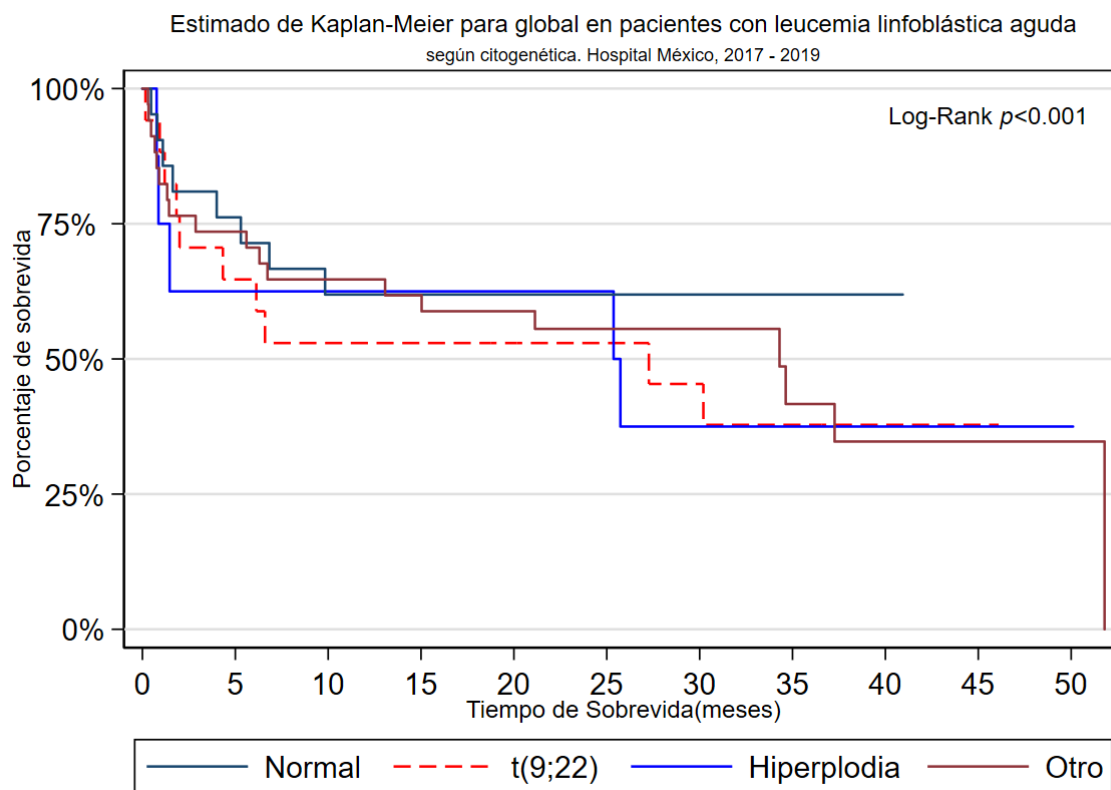
En relación con el nivel de leucocitos en la LLA-B, la SLP para pacientes con conteos mayor o igual a 30 000 en relación con un nivel inferior a este, no evidenció alcanzar la mediana para ninguno de los grupos y la comparación según protocolos no demostró diferencias significativa según sobrevida ($p=0.11$). (Figura 18)

Figura 18: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según conteo de linfocitos B. Hospital México, 2017 - 2019.



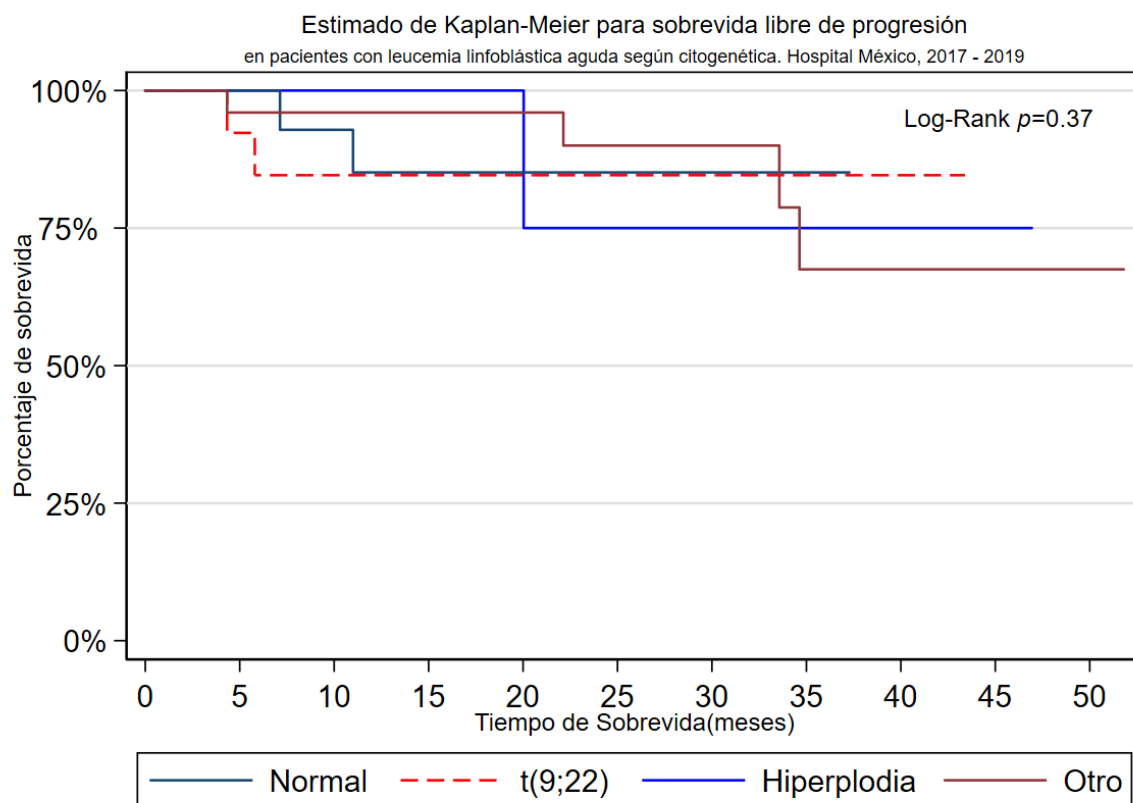
La sobrevida global evaluada según citogenética presentó una mediana para el grupo de pacientes con t(9;22) de 27.3 meses, de 25.4 meses para el grupo de pacientes con hiperplodia y 34.3 meses para el grupo con otros resultados. El grupo de pacientes con resultado normal no alcanzó la mediana. La comparación de las curvas evidenció contar con diferencias significativas entre grupos ($p < 0.001$) (Figura 19)

Figura 19: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según citogenética. Hospital México, 2017 - 2019.



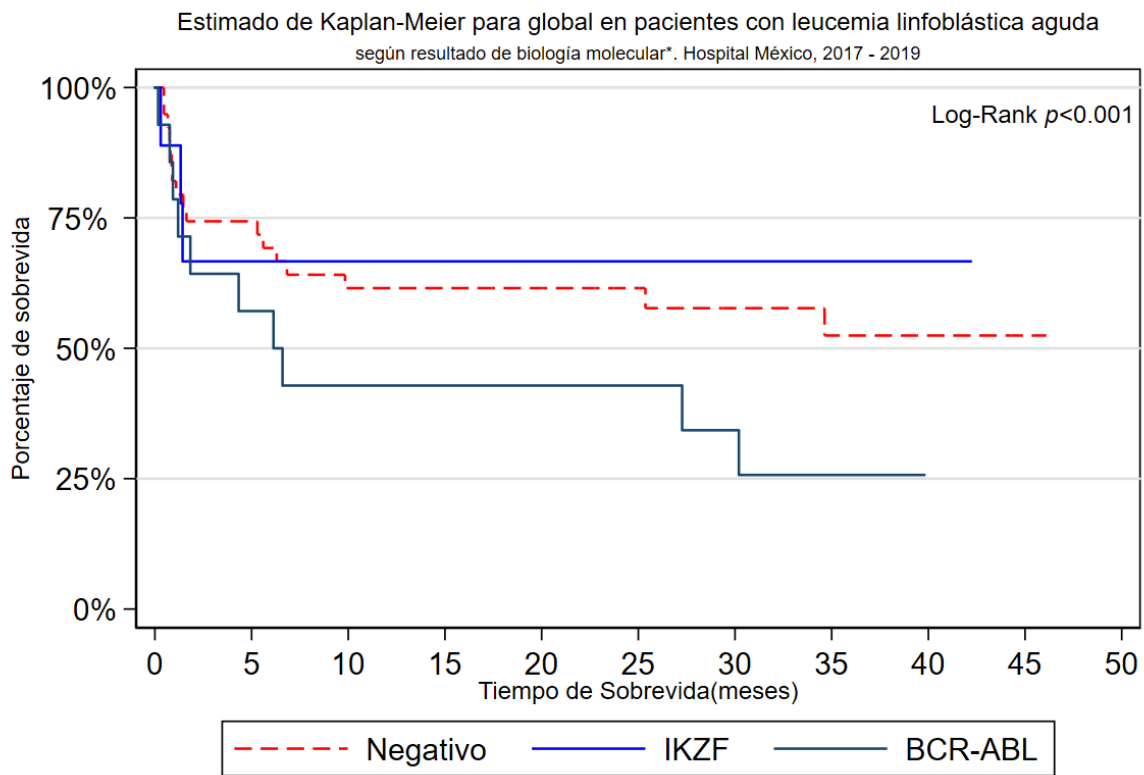
En relación con la citogenética ninguno de los grupo alcanzó la mediana de sobrevida y la comparación de las curvas no contó con diferencia significativa entre grupos ($p=0.37$). (Figura 20)

Figura 20: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según citogenética. Hospital México, 2017 – 2019.



La sobrevida global determinada según el resultado de biología molecular presentó una mediana únicamente en el grupo con BCR-ABL positivo, el cual fue de 6.1 meses. La comparación de las curvas evidenció contar con diferencias significativas entre grupos ($p < 0.001$). (Figura 21)

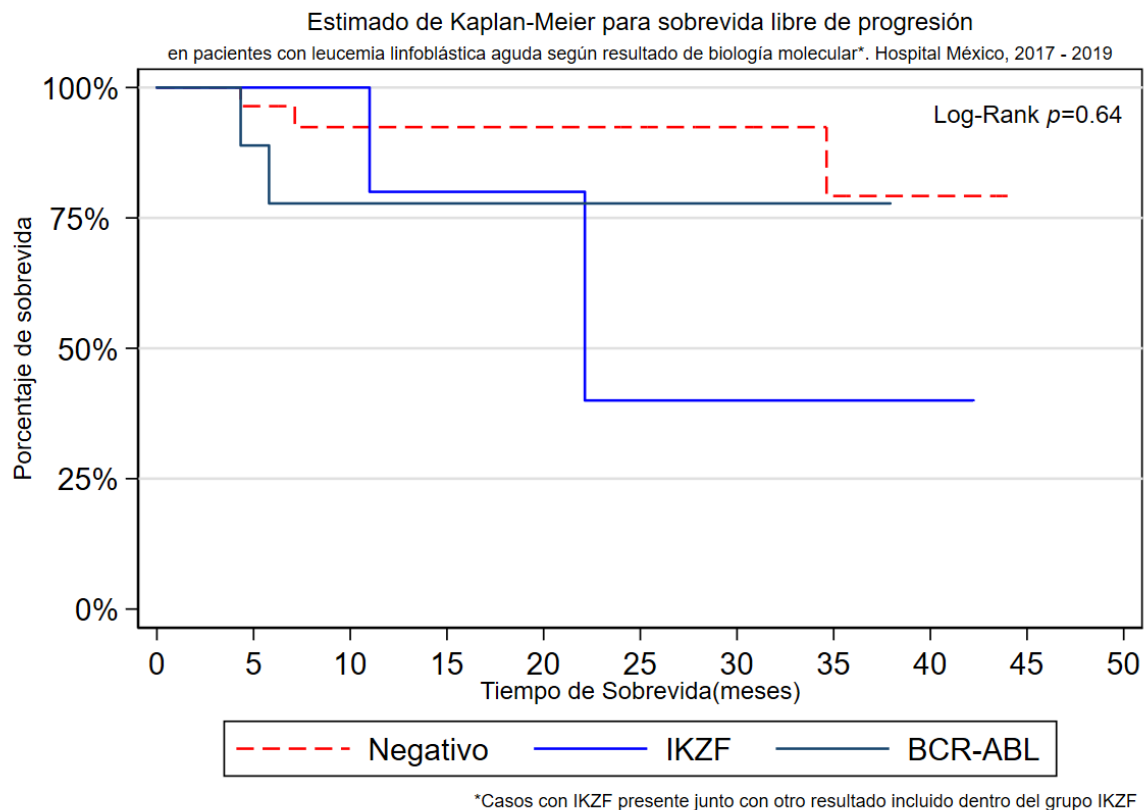
Figura 21: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según resultado de biología molecular. Hospital México, 2017 - 2019.



*Casos con IKZF presente junto con otro resultado incluido dentro del grupo IKZF

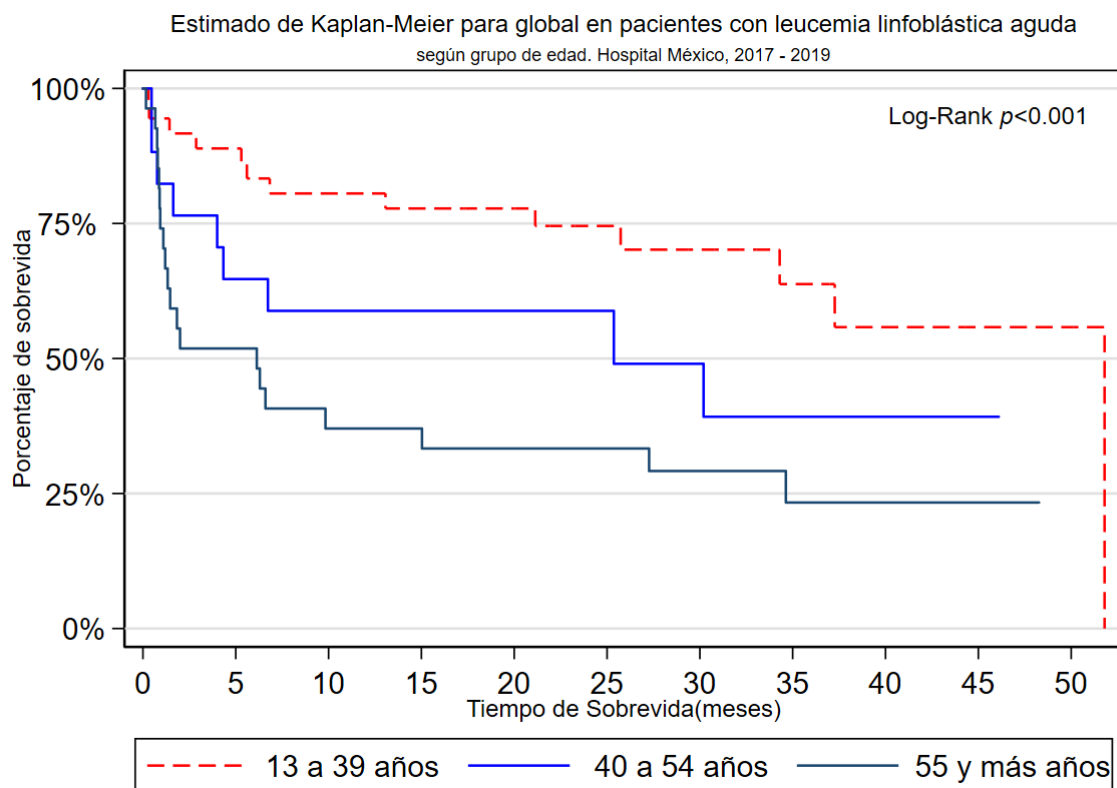
La sobrevida libre de progresión según el resultado de biología molecular presentó una mediana únicamente en el grupo de pacientes con resultado IKZF mutado alcanzando 22.1 meses de sobrevida. La comparación de las curvas no desmotró contar con diferencias significativas entre grupos ($p=0.64$) (Figura 22)

Figura 22: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según resultado de biología molecular. Hospital México, 2017 - 2019.



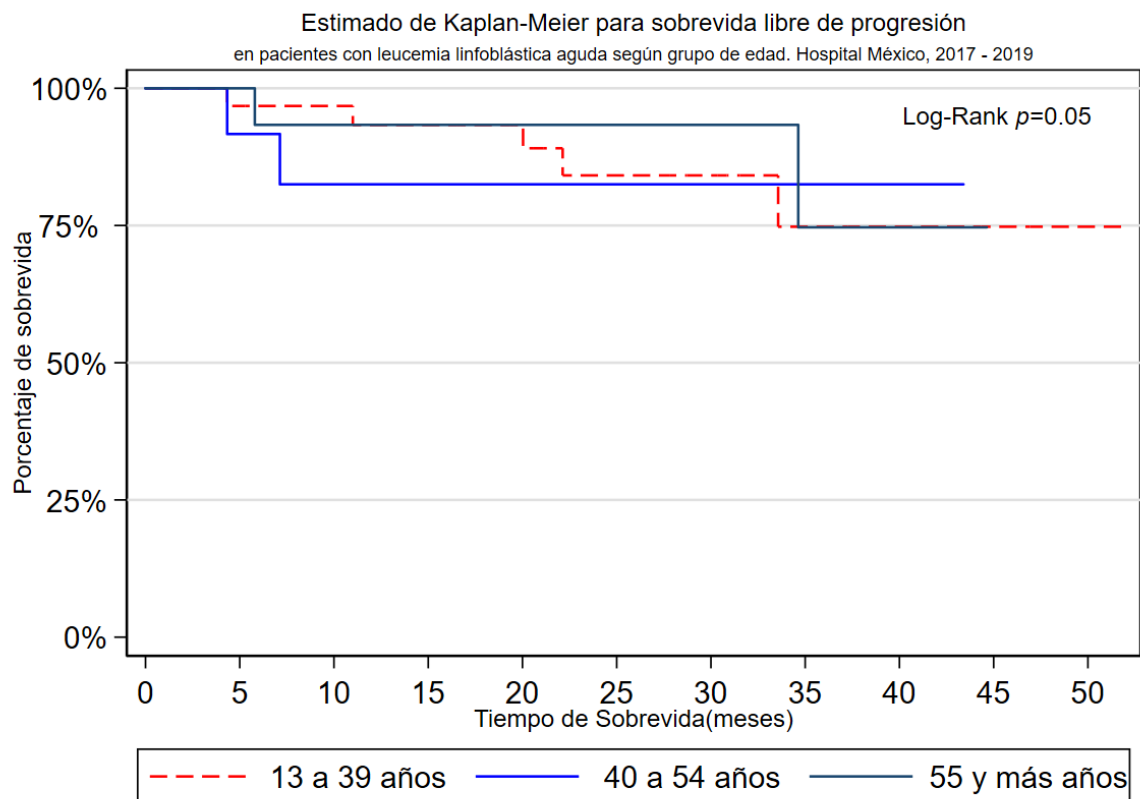
La determinación según grupo de edad presentó una mediana para el grupo de pacientes con 13 a 39 años de 51.8 meses, para el grupo de 40 a 54 años fue de 25.4 meses y para el de 55 años o más fue de 6.1 meses. La comparación de las curvas evidenció contar con diferencias significativas entre grupos ($p < 0.001$) (Figura 23)

Figura 23: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según grupos de edad. Hospital México, 2017 – 2019.



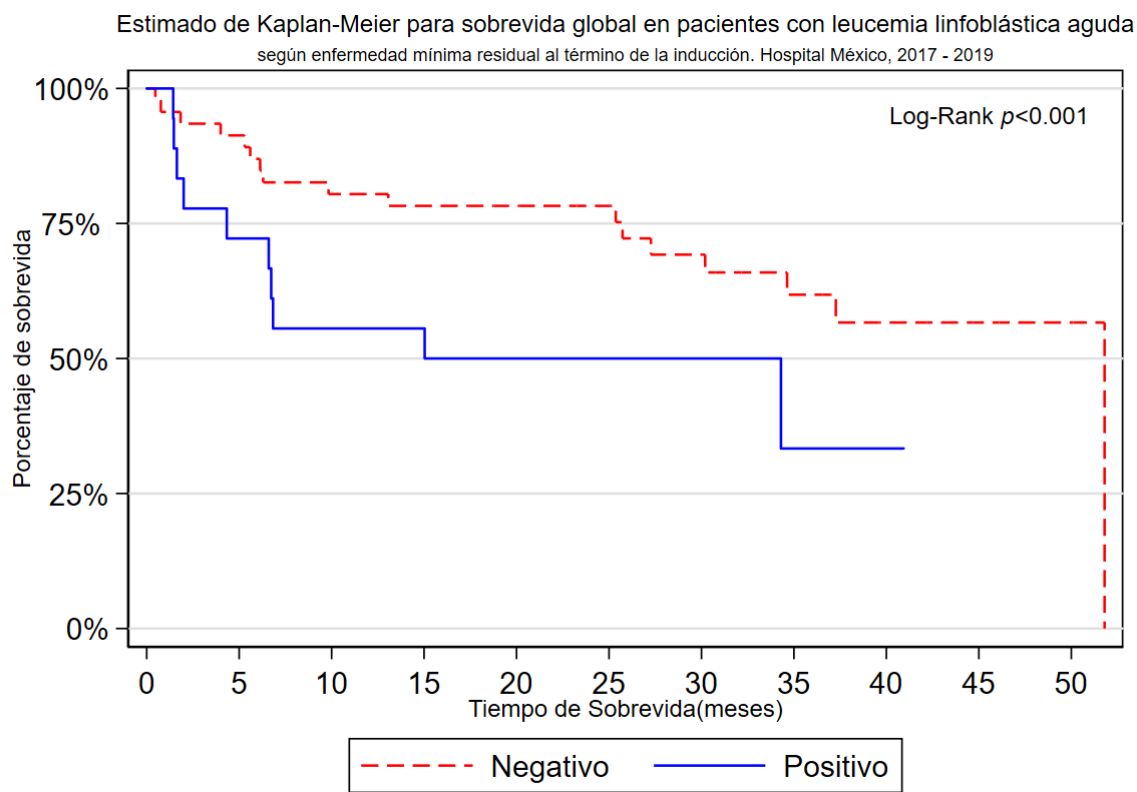
Para la determinación según grupo de edad, ninguno alcanzó la mediana de sobrevida y la comparación sí cuenta con diferencias significativas entre grupos ($p=0.05$) (Figura 24).

Figura 24: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según grupo de edad. Hospital México, 2017 - 2019.



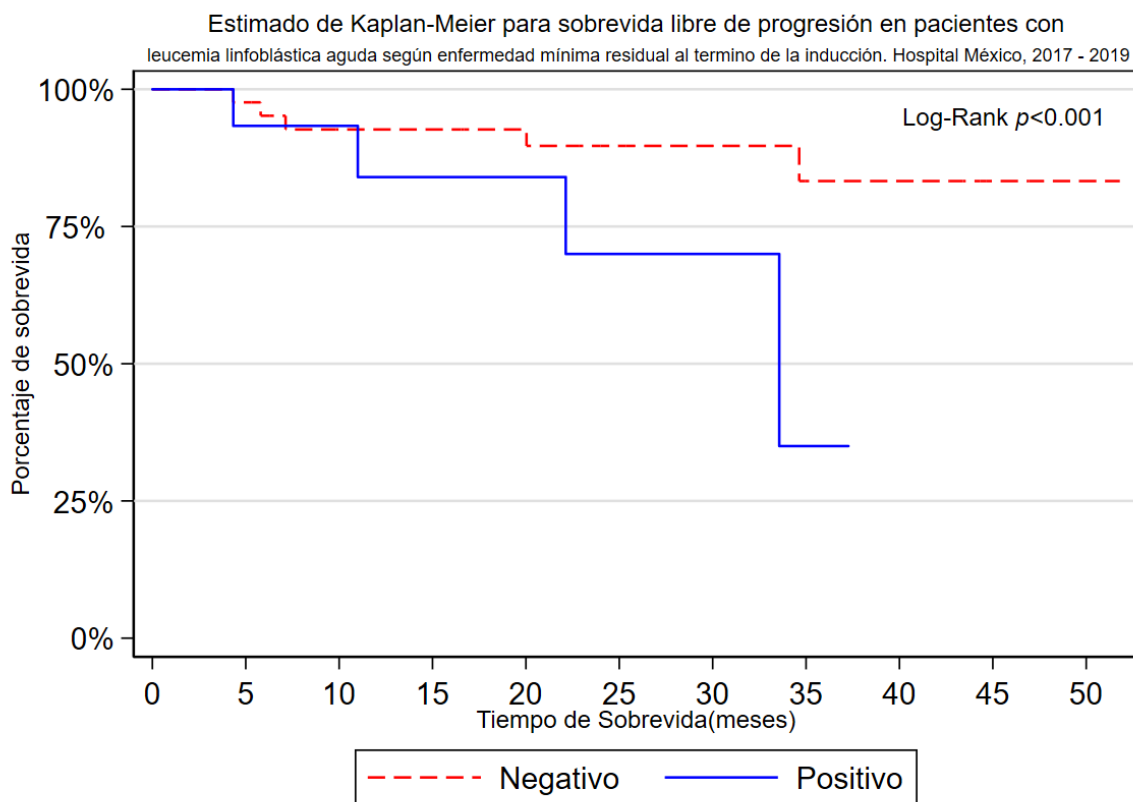
La presencia de enfermedad mínima residual al término de la inducción evidenció una mediana de supervivencia de 51.8 meses para el grupo de pacientes negativos y de 15.0 meses para el grupo con resultado positivo. La comparación de las curvas de supervivencia contó con diferencias significativas ($p < 0.001$) (Figura 25).

Figura 25: Determinación de Kaplan-Meier para supervivencia global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según enfermedad mínima residual al término de la inducción. Hospital México, 2017 - 2019.



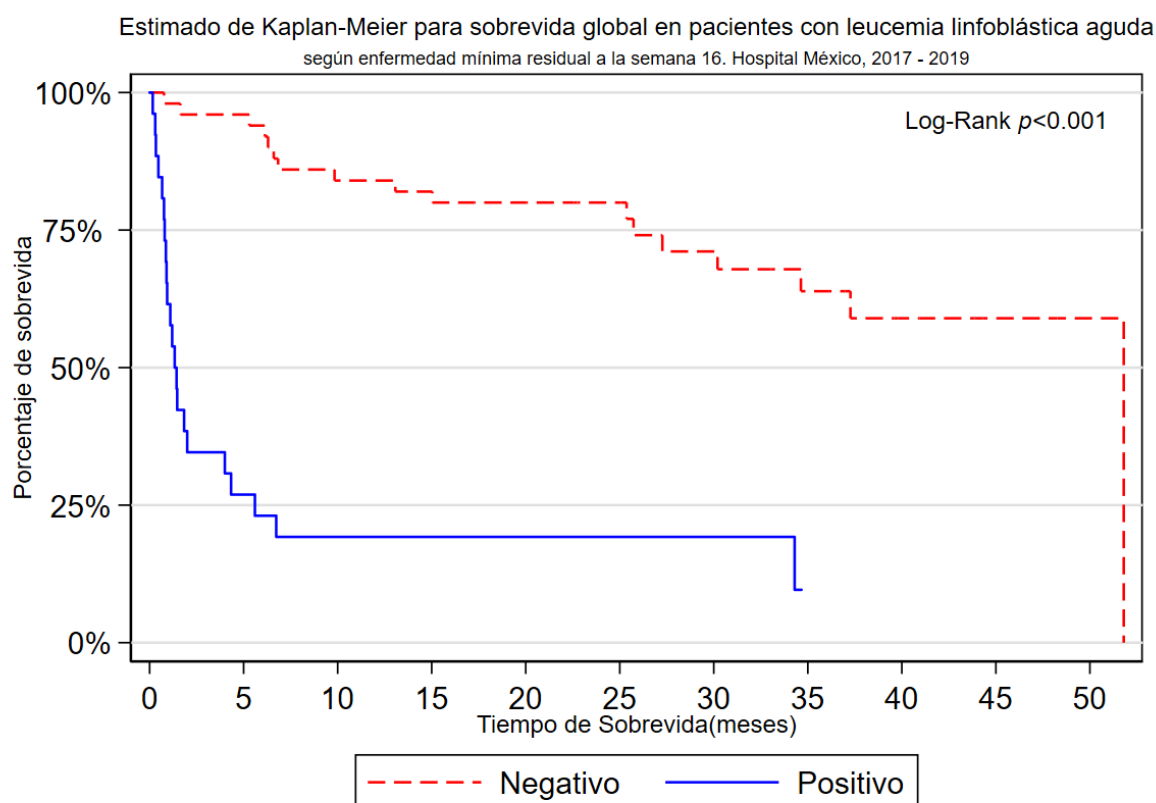
La sobrevida libre de progresión según la presencia de enfermedad mínima residual al término de la inducción no alcanzó la mediana para el grupo de pacientes negativos y fue de 33.6 meses para el grupo de pacientes positivos. La comparación entre las curvas de sobrevida evidenciará contar con diferencias significativas entre grupos ($p < 0.001$) (Figura 26).

Figura 26: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según enfermedad mínima residual al término de la inducción. Hospital México, 2017 - 2019.



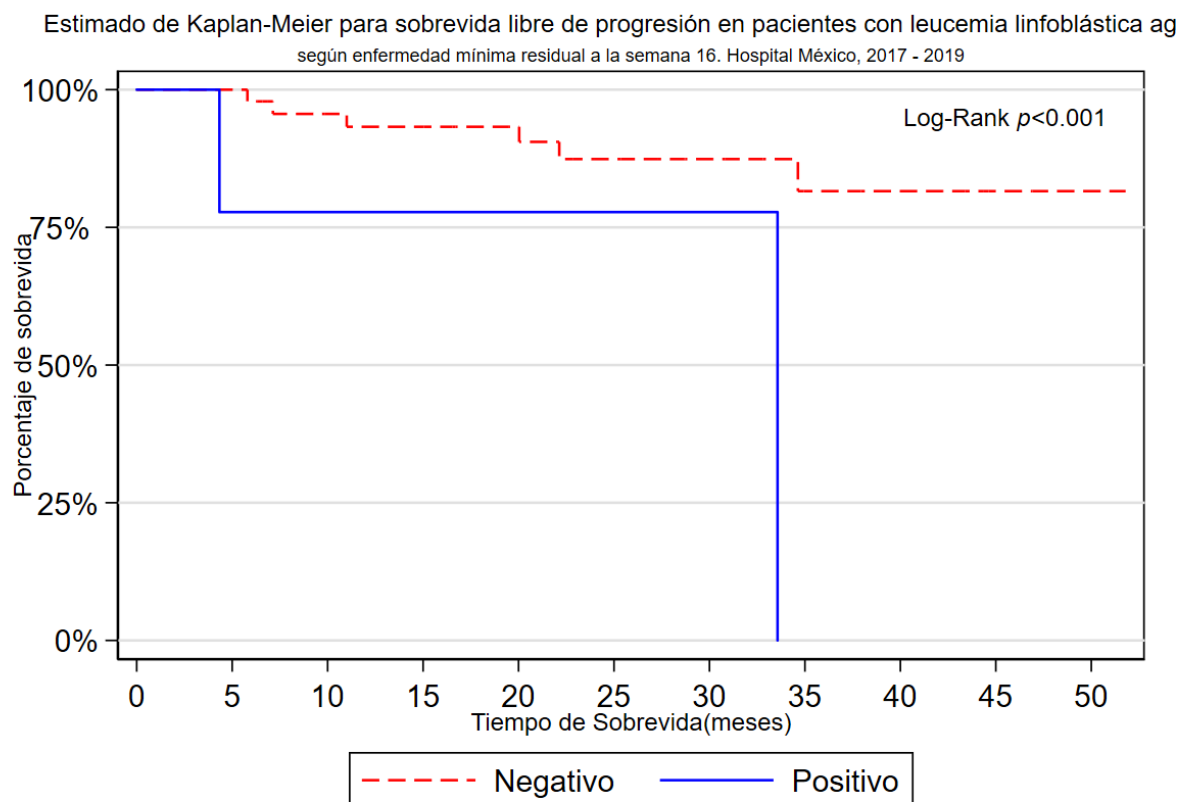
La determinación de la sobrevida global según presencia de enfermedad mínima residual a la semana 16 contó con una mediana de 51.8 meses para el grupo con resultado negativo y de 1.3 meses para el grupo con resultado positivo. La comparación de las curvas evidenció diferencias significativas entre grupos. ($p < 0.001$) (Figura 27).

Figura 27: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según presencia de enfermedad mínima residual a la semana 16. Hospital México, 2017 – 2019.



La evaluación de la sobrevida libre de progresión según la presencia de enfermedad mínima residual a la semana 16, no alcanzó la mediana de sobrevida para el grupo de pacientes negativos y fue de 33.6 meses para el grupo de pacientes positivos. La comparación entre las curvas de sobrevida evidenciaron contar con diferencias significativas entre grupos ($p < 0.001$) (Figura 28).

Figura 28: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según enfermedad mínima residual a la semana 16. Hospital México, 2017 - 2019.



Discusión

La LLA es un desorden hematológico maligno que tiene una alta tasa de curación en la edad pediátrica, no así en la población adulta, con probabilidad de curación en menos de un 40%. Sin embargo, la mejor comprensión de su biología y avances en el tratamiento, han mejorado los resultados de los pacientes con esta enfermedad.¹³⁶

En el presente estudio se exponen los datos obtenidos de manera retrospectiva, de características clínicas, biológicas y epidemiológicas de un grupo de 84 pacientes evaluados entre los años 2017 al 2019 en el Hospital México, de la Caja Costarricense de Seguro Social. Tras describir y analizar los resultados, se hará énfasis en las variables que influyen de manera significativa en los grupos de estudio, para así ofrecer las posibles razones que han dado a lugar a dichos resultados. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 30.2 meses, sin embargo, se debe tomar en consideración que no todos los pacientes incluidos en el estudio iniciaron su protocolo de tratamiento en el mismo año, ya que algunos de estos protocolos son de uso más reciente. De forma arbitraria el estudio se detuvo el 31 de mayo del 2021.

Según la distribución por año, el 2019 fue el que contó con la mayoría de los casos. Hasta el momento nuestro país no cuenta con un registro de incidencia de LLA en población adolescente, adulto joven y adulto mayor. En forma general, la base de datos del registro nacional de tumores del Ministerio de Salud costarricense, reporta para el año 2014 una incidencia en neoplasias del sistema hematopoyético y retículo endotelial de 167 casos en hombres y 103 en mujeres, con una incidencia de 6.93 por cada 100 mil habitantes y 4.36 respectivamente.¹³⁷ En este registro no se especifica el tipo de neoplasia hematológica, sin poder distinguir a los pacientes con LLA. Actualmente, el único registro dirigido a leucemia fue el de mortalidad del 2015 del Ministerio de Salud, donde se documentó la muerte por diagnóstico de leucemia linfoide en 37 mujeres con una incidencia de 1.55 por cada 100 mil habitantes y de 46 hombres con una incidencia de 1.89 por cada 100 mil habitantes, hay que recalcar que no se especifica si los casos

correspondientes fueron leucemias agudas o crónicas, por lo tanto, se continua sin tener una incidencia real.

El presente estudio logró registrar los pacientes con LLA de 3 años consecutivos en el Hospital México, donde se evidenció que en el transcurso de los años la cantidad de pacientes diagnosticados fue en aumento, esto puede ser explicado por una mayor densidad poblacional, ya que el Instituto nacional de estadística y censo (INEC), reportó un aumento entre el año 2017 al 2019 de 150 mil habitantes.¹³⁸ La mayor sospecha clínica podría llevar a un incremento en las referencias a nuestro centro y así, a un mayor diagnóstico, también podría existir un subregistro de años previos y actualmente se lleva una mejor estadística.

Con respecto a la distribución geográfica, el mayor número de pacientes corresponde a Alajuela con un total de 32 pacientes. A pesar de que la mayor cantidad fue diagnosticada en esta provincia, esto no se refleja en la incidencia, ya que la densidad poblacional supera el millón de habitantes. Las provincias de Guanacaste y Puntarenas rondan entre los 300 mil habitantes, con densidad poblacional menor con respecto a la provincia de Alajuela, por lo anterior la incidencia es mayor.¹³⁸

Muchas de estas zonas se caracterizan por actividad agrícola, en donde se utilizan gran cantidad de agroquímicos ¹³⁹ Diferentes estudios han demostrado que una proporción de la población está indirectamente expuesta a estos agentes, a pesar de no ser trabajadores directos.¹⁴⁰ Investigaciones realizadas en el año 1996, documentaron un riesgo elevado de presentar cáncer de cérvix y leucemia en mujeres.¹⁴¹

En cuanto a la distribución por edad, se ha descrito a nivel mundial que la LLA tiene una presentación bimodal, donde esperaríamos una alta incidencia en población pediátrica y un segundo pico en la población adulta mayor, sin embargo, este estudio no abarca a la población pediátrica. Con base en lo anterior podemos observar que el 44% corresponde a los adolescentes y adultos jóvenes, un 23% a los pacientes de 40 a 54 años y por último un 33% los > de 55 años.

Conforme aumenta la edad de nuestra población, se vio reflejada una caída en la incidencia, ya que el 60% de los diagnósticos de LLA ocurren en los menores de 20 años.⁵ Los pacientes mayores de 40 años representaron un 31% de la población, mientras que la literatura reporta que un 25% de los casos corresponde LLA del adulto.¹⁴ Con lo anterior se observa que la tendencia de presentación por edad de nuestra población fue continua, sin una distribución bimodal más marcada como la descrita internacionalmente.

Según las características demográficas de esta población, la distribución de género se acerca a lo reportado en la literatura; siendo ligeramente mayor en nuestro caso, de 2:1 (hombre: mujer respectivamente).⁵

La población total es heterogénea, debido a la inclusión de los AYA y adultos mayores. La SG general fue de 45% a 3 años, semejante a la mayoría de las revisiones internacionales, que reportan una sobrevida para adultos entre el 30-40%.¹² Se realizó una comparación con un estudio mexicano del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, en 94 pacientes que compartían características de etnia y edad similar al nuestro, con una SG de 31.1% a 5 años.¹⁴²

La SLP a 3 años fue de un 75%, valor elevado en comparación con la SG, lo cual se puede explicar ya que el 67% de la población falleció en remisión. En el estudio murieron 31 pacientes por complicaciones relacionadas al tratamiento, lo cual nos traduce la existencia de toxicidad por quimioterapia. Un dato a destacar es que la mitad falleció en la fase de inducción, siendo esta la más crítica, y en donde se observan la mayor cantidad de las complicaciones en el adulto mayor, con una tasa de mortalidad reportada en la literatura que puede alcanzar hasta un 42%.¹¹⁴

En el protocolo del Grupo de trabajo europeo de LLA de adultos (European Working Group for Adult ALL, EWALL) se documentó citopenias grado 3-4, que implicaron sepsis y muerte.¹¹⁵ A pesar de que los pacientes pueden presentar otros factores de pronóstico adverso, se logra concluir que la quimioterapia de inducción es un factor de

mortalidad temprana, de ahí la importancia de realizar ajustes al tratamiento y así evitar complicaciones. El grupo español PETHEMA, inicialmente con el estudio ALL-96 en el 2007, ya había demostrado que retirar ciertos fármacos de la inducción, disminuía la mortalidad de un 70% a un 22%.¹¹⁸ Actualmente, se esperan los resultados del LAL-07FRAIL que junto a otros estudios pivote, podrían modificar el tratamiento actual de los pacientes en nuestro centro en beneficio de sobrevida.

La LLA de linaje celular B fue la más común, representando un 93% de los casos observados; dato similar al de la literatura internacional.¹⁴³ La B Común fue el subtipo más frecuente en un 80%. La LLA-T tuvo la menor cantidad de casos, es descrita en la literatura como de alto riesgo, sin embargo, recientes estudios han evidenciado que la quimioterapia intensiva es la piedra angular para mejorar su sobrevida.¹⁴⁴ En este caso, no se realizó una determinación de Kaplan-Meier para sobrevida, por la pequeña muestra, pero si se tiene documentado que de los 6 pacientes, el 66%(4/6) al corte del estudio estaban vivos y en remisión completa, y el 33%(2/6) restante, solo 1 paciente falleció por recaída. Se destaca que cinco de los seis pacientes se trataron con protocolos basados en estrategias pediátricas, lo que denota la importancia de hacer uso de este tipo de tratamiento en esta subpoblación.

La presencia del marcador de superficie CD20, ha tenido una mayor importancia debido al advenimiento de nuevas terapias dirigidas. Su presencia ha sido considerada como un factor pronóstico adverso, con SG de 27% a 3 años.⁶⁰ En nuestro estudio se demostró que la presencia de marcador CD20 representa un factor adverso estadísticamente significativo con una SG de 38 % a 3 años versus un 49% de los pacientes negativos. En cuanto a la SLP, la mediana no fue alcanzada y entre curvas no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, pero ambos grupos se mantuvieron por encima del 70%. El estudio cooperativo del Grupo de Cáncer y leucemia B (CALBG 10403) no presentó diferencia significativa entre grupos para la SLP.¹¹¹ El uso de Rituximab o algún otro tipo de anti- CD20, no fue evaluado según el diseño del presente estudio, ya su uso se inició en nuestro centro en octubre del 2019. Sería importante evaluar en un futuro

próximo los resultados obtenidos de los pacientes que si han utilizado este fármaco versus el histórico, que sería el estudio presente.

La obesidad es un factor de riesgo desfavorable, el cual afecta los resultados y el pronóstico de la enfermedad.³⁹ La prevalencia en nuestra población es menor en comparación con la población de AYAs contemplada en el estudio CALGB 10403 (19% vs u 31%). La curva de SG y SLP para obesidad presenta diferencia estadísticamente significativa, obteniendo respectivamente un 54% y 82% a 3 años para IMC menor a 30 kg/m² versus 29% y 37% a 3 años en pacientes \geq a 30 kg/m². Lo cual concuerda con lo obtenido en el CALGB 10403 donde se reportó una SG a 3 años según subgrupo de IMC de: <30 un 78.8%; de 30-40 un 64% y por último los obesos mórbidos un 45.5%.

Al analizar la curva de SG para cada uno de los protocolos, llama la atención como dos de ellos que son basados en estrategias de tratamiento pediátrico, lograron una sobrevida alta, teniendo la particularidad de que el grupo etario comprendido en ambos protocolos es el de adolescentes y adultos jóvenes, el cual obtuvo una SG y SLP a 3 años de 64%. Mientras el protocolo AHOPCA tuvo una SG de 67% siendo un resultado satisfactorio, el Stock no alcanza la mediana de sobrevida a 3 años, porque fue incluido en nuestro centro que fue partir de 2019, por lo tanto su periodo de seguimiento es más corto.

Si evaluamos la SG al segundo año, esta es de un 67%, lo que demuestra un resultado favorable. Al comparar los resultados con estudios recientes en poblaciones AYA, la diferencia es poca y es bastante alentadora, la SG reportada por el Grupo de CALGB 10403 fue de 76%, y por el Grupo de Investigación sobre Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos (GRAALL-2003) de 60%.^{110 111}. Los resultados obtenidos en nuestro centro fueron realmente alentadores y muy similares a los obtenidos en estudios a nivel internacional, esto demuestra la importancia de utilizar en esta población protocolos intensivos pediátricos, ya que al contar con dosis incrementadas de fármacos como los glucocorticoides, Vincristina, Asparginasa, y una profilaxis intensiva y prolongada de SNC, se logra mostrar un beneficio en sobrevida.

Según curva de SLP se demostró que el AHOPCA alcanzó el 75% a los 3 años, esta cifra podría explicarse porque los pacientes o se encontraban fallecidos en remisión o aún seguían vivos al momento del seguimiento. La SLP reportada por el CALGB fue de 66% y el GRAALL-2003 un 55% a 3 años. Por último, el protocolo Stock no la alcanzó por un seguimiento corto. La comparación entre protocolos no demostró diferencias significativas $p=0.09$. Esto confirma el impacto que generan los protocolos intensivos en sobrevida.

El protocolo Berlín fue el que obtuvo la peor SG con un 35% a 3 años. Los grupos de edad contemplados en este protocolo, presentaron la siguiente sobrevida: grupo intermedio (mayores de 40 hasta los 54 años) una SG de 39% y el más añoso (55 en adelante) fue de un 23%. Estos datos demuestran como el grupo mayor de 55 años presenta una sobrevida significativamente menor. Paradójicamente, sería más esperable que los pacientes adultos mayores de más de 70 años, con una mayor carga de morbilidad, fueran más vulnerables y propensos a fallecer. Por lo anterior se genera la interrogante del porqué de los resultados en este grupo intermedio, aunque como ya ha sido descrito en la literatura, no se cuenta con una respuesta de cuál es el tratamiento óptimo.

Si evaluamos en conjunto los resultados de ambas curvas (según protocolo y edad), se observa una disparidad entre SG y SLP, ya que la mortalidad no es principalmente secundaria a recaída. Se identifica que la toxicidad de los protocolos afectan de manera significativa a los pacientes adultos mayores, por lo que se deben plantear estrategias de manejo ajustadas a esta población, con el objetivo de llevar al paciente a remisión completa, permitir una recuperación hematológica y no aumentar el riesgo por toxicidad.

Los conteos de leucocitos totales han sido descritos como factores de riesgo, siendo cortes diferentes según el linaje celular de la LLA.⁴⁸ De la totalidad de LLA-B un 32% tuvo conteos mayores o iguales a 30 mil. En la curva de SG la mediana alcanzada para

el grupo considerado de alto riesgo fue de 27.3 meses, menor al de su contraparte, por lo que a pesar de que es estadísticamente significativa, no traduce a que esta característica se observe como un factor de riesgo en nuestra población. Es importante destacar que la leucocitosis al diagnóstico muchas veces no es más que una manifestación de otra alteración adversa propia de la leucemia, como lo son algunas translocaciones.⁵⁷ En cuanto a la SLP la mediana no fue alcanzada y no hubo una diferencia estadística significativa entre los grupos.

Las alteraciones citogenéticas han permitido realizar clasificaciones de riesgo y predecir pronóstico de una forma más eficiente.⁶⁸ En el estudio presente existe un sesgo de aproximadamente un 27%, donde se desconocen los datos o estos no fueron tomados, por lo que se produjo una curva de supervivencia de 3 variables que pudieran representarse adecuadamente en el estimado de vida de Kaplan-Meier. Existió una diferencia significativa entre los grupos, siendo la SG a 3 años para el grupo con citogenética normal de 62%, de lo cual se infiere que no tener alteraciones citogénicas confiere un pronóstico favorable.

La LLA filadelfia positiva ha sido considerada un subgrupo agresivo con supervivencia baja y con posibilidad de curación solo con trasplante, esto claramente ha cambiado desde la introducción de los inhibidores de tirosina quinasa (TKI). Según la literatura la LLA-Ph representa un 25% de las LLA del adulto.⁷⁷ El porcentaje representado en nuestra población fue de un 20% de la totalidad de leucemias, la edad media aparición fue de 60 años, como es descrito en la literatura. Donde la SG y SLP a 3 años fue de 38%, al comparar con algunos estudios como el GRAAPH 2005 que valoró dos regímenes de tratamiento, uno de intensidad reducida y otro intensivo ambos con Imatinib, se obtuvo una SG a 5 años de 48% y 43% respectivamente. Aunque muchos estudios han reportado con el uso de TKI una SG a 5 años de aproximadamente el 30%⁷⁷ El GIMEMA LAL 1205 utilizó dasatinib y esteroides en inducción, logrando una disminución rápida y profunda de la carga de enfermedad y mostró a los 20 meses una SG de 69%.

Hasta el momento ha sido debatido el realizar o no alogTCMH en primera remisión completa para LLA Ph+ en el contexto del uso de TKI, pero sigue siendo la mejor opción

terapéutica para lograr la curación por el momento.¹⁴⁶ Es importante destacar que el estudio no fue diseñado para valorar las características específicas de esta población, como el tipo de TKI recibido o la realización de trasplante, pero se infiere que al momento del estudio ninguno de los pacientes vivos fue llevado al TCMH. Esto se pudo ser explicado ya que los pacientes eran mayores, lo cual pudo ser un condicionante para no ser aceptados dentro del programa de TCMH, o la presencia comorbilidades, situación social y/o psicológica que los descalificara para el procedimiento. Hasta el momento 6 pacientes se mantienen libres de enfermedad a pesar de no haberse trasplantado. Nuestro centro no cuenta con datos históricos de sobrevida de pacientes LLA-Ph+ previo al uso de TKI, por lo tanto, no podemos comparar la mejoría observada en otros países.

La hiperploidía, ha sido descrita como un factor favorable o de buen pronóstico, siendo relevante para la población pediátrica.⁷⁵ Lamentablemente, esta característica no confirió una mejor sobrevida a nuestra población ya que la mediana de SG fue de 25.4 meses. En la variable “Otros”, se incluyen varios subgrupos con diferentes características de citogenética, pero se debe tomar en cuenta que se trata de un grupo mixto y poco valorable.

La biología molecular ha permitido identificar los genes de fusión que se forman como consecuencia de reordenamientos cromosómicos aberrantes e identifica alteraciones moleculares no observables mediante la citogenética. En nuestro estudio casi un 49% de la población obtuvo una biología molecular negativa para la presencia de alguna alteración, que no alcanzó la mediana de sobrevida. Lo cual brinda a los pacientes un beneficio en el pronóstico, en comparación con los portadores de alguna otra alteración como lo es la proteína quimérica BCR-ABL1, que si confiere un mal pronóstico, como se mencionó previamente al correlacionar con citogenética. La SG y SLP fue de 25% a 3 años, a pesar de la correlación que existe entre la t (9; 22) y BCR-ABL, hubo una diferencia entre la SG y SLP entre las variables, lo cual se explica porque no son analizadas como univariable y pueden estar en combinación con otras que le confieran diferente pronóstico.

Las mutaciones en el gen IKZF1, están presentes según la literatura hasta en un 30% de los adultos y se han relacionado con peor pronóstico, pero según estudios recientes su presencia debe estar ligada a otras deleciones o a deleciones focales del gen, para así aumentar su característica desfavorable.¹⁴⁷ La SG y SLP a pesar de no alcanzar la mediana fue de un 67% a 3 años. Es importante recalcar que los casos reportados fueron pocos, ya que la incorporación en el panel de reporte de biología molecular se inició hasta el II semestre del 2019 y además que no se tiene conocimiento sobre el tipo de deleción presentada o de la presencia de una alguna otra alteración genética añadida. Por lo que se recomienda realizar una revisión más completa de esta variable.

Con respecto a la infiltración de la enfermedad a SNC, se destaca que ocurrió en el 14.3% de los pacientes al diagnóstico, que en comparación con lo reportado por la literatura (alrededor de un 5%) se identificó un porcentaje mayor.⁷⁹ De los 12 con infiltración 8 pacientes recibieron radioterapia en algún momento del protocolo. Es importante valorar en el futuro si este hallazgo es una característica propia de nuestra población.

La infiltración a testículo no fue documentada por sospecha clínica o biopsia en ningún de los pacientes del estudio; la literatura describe que al diagnóstico un 2% de los pacientes varones presentan enfermedad testicular, pero estos reportes y estudios han sido en niños y no contamos con estudios previos para comparar.¹⁴⁸

Muchos estudios han demostrado la importancia en cuanto a pronóstico, de medir la ERM en la LLA. La positividad de la EMR en diferentes momentos durante el tratamiento, es altamente predictivo de recaída y malos resultados. El Hospital de Investigación St. Jude en conjunto con la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica y el grupo Berlín-Frankfurt-Münster Berlín-Frank (AEIOP-BFM) definieron que el mejor momento para evaluar la EMR es al final de la inducción y con esto poder estratificar la terapia según el riesgo.¹⁴⁹

En nuestro estudio, obtener una EMR negativa posterior a la inducción evidencia excelentes resultados, ya que la población alcanzó el tiempo máximo de seguimiento

que fue de 51.8 meses, con una SG y SLP a 3 años de 62%. Si valoramos como un continuo estos pacientes en un segundo punto de evaluación, en la semana 16 se observa que los que lo pacientes que mantienen una EMR negativa persisten con resultados favorables tanto de SG como SLP (64% a 3 años para ambas). Nuestro estudio evidenció la importancia de lograr negativizar la EMR, ya que esto tiene un impacto importante desde el punto de vista pronóstico.

Los resultados obtenidos de la revisión retrospectiva realizada en pacientes con edades entre los 15-86 años, tratados en el Centro Oncológico M.D. Anderson entre enero de 2000 y enero de 2015, donde se evaluó el estado de la EMR al día 24 y 110, reportaron resultados en los pacientes con EMR negativa con SLP y SG a 3 años de 65% y 75% respectivamente, mientras que los respondedores tardíos lograron un tasa un poco más baja de 42% y 58% respectivamente. Haciendo referencia a lo anterior, nuestros resultados son completamente comparables con la literatura internacional e inclusive podrían ser mejores para los pacientes respondedores tardíos.

En el estudio se documentó que 18 pacientes tuvieron una EMR positiva posterior a la inducción y de estos, 8 pacientes lograron estar negativos a la semana 16. Con lo anterior, podemos valorar que ante una remisión hematológica, la presencia de una EMR positiva no es indicación para cambio de protocolo, ya que como se mostró en el estudio existe un porcentaje alto (50%) que logrará negativizar la EMR. Sin embargo, cabe recalcar que la EMR es un predictor de recaída y que estos pacientes se benefician mayoritariamente de aloTCMH en primera remisión completa, teniendo en cuenta que una EMR negativa previo al trasplante se traduce en una mayor probabilidad de supervivencia posterior al mismo ¹⁵⁰

En esta investigación se reportó que 4 pacientes mantuvieron positividad de la EMR a la semana 16, por lo que en aquellos pacientes en quienes persista la EMR positiva, se deben valorar el uso de nuevas terapias diana como lo es el Blinatumomab, entre otros.
¹⁵⁰ Esto con el objetivo de erradicar la persistencia de enfermedad sin aumentar la

morbimortalidad asociada a toxicidad, retrasando la posibilidad de fallecimiento previo a ser llevados a trasplante.

Conclusiones

- La incidencia de casos de LLA ha aumentado con el paso de los años, siendo mayor en el año 2019, con una mayor prevalencia en Guanacaste y Puntarenas.
- La SG a 3 años fue de 45%, con una SLP de 75%, asociado a una alta mortalidad de pacientes en remisión completa, debido a complicaciones relacionadas a tratamiento, principalmente por procesos infecciosos durante la fase de inducción.
- La presencia de inmunofenotipo CD20+, la obesidad, la edad, la presencia de EMR positiva al final de la inducción y a la semana 16, son marcadores independientes de mal pronóstico.
- La estratificación adecuada por medio de citogenética y biología molecular es de importancia para la clasificación de riesgo. Se demostró que la ausencia de alteraciones citogenéticas o genes de fusión brinda una sobrevida mayor, Lamentablemente, la presencia de t (9; 22) y BCR-ABL sigue demostrando ser un factor adverso con una baja sobrevida.
- Los protocolos basados en un tratamiento intensivo según estrategias pediátricas demostraron ser efectivos en los pacientes AYA.
- Se demuestra una mala sobrevida global en los pacientes mayores de 40 años tratados con el protocolo Berlín, con una importante mortalidad relacionada a toxicidad.

Recomendaciones

- Al momento del diagnóstico es fundamental valorar al paciente de forma completa (citogenética, biología molecular, inmunofenotipo, IMC, infiltración a SNC) para realizar una estratificación adecuada según riesgo del paciente.
- Establecer un grupo interdisciplinario que permita realizar una valoración integral inicial y continua por parte de: Trabajo Social, Nutrición, Psicología, Geriatría, Medicina Paliativa, Enfermería, Odontología, Rehabilitación, Cardiología, entre otros.
- En el caso de los adolescentes y adultos jóvenes se debe continuar con protocolos intensivos basados en estrategias pediátricas, que han demostrado mejores resultados.
- Se deben revisar los protocolos de manejo de pacientes mayores de 40 años, para poder identificar a quienes se les puede intensificar o en su defecto modificar el tratamiento con el fin de disminuir la toxicidad y lograr mayor efectividad.
- Las complicaciones infecciosas siguen siendo un factor determinante de mortalidad, por lo que se debe valorar el uso de profilaxis y un mejor manejo del paciente infectado.
- Identificar la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos, sus posibles interacciones con otros medicamentos, la necesidad de ajuste de dosis por edad e IMC, para disminuir posibles complicaciones que pueden aumentar la morbimortalidad.
- Se demuestra que los protocolos intensivos son efectivos, por lo que no se recomienda realizar interrupciones innecesarias en el tratamiento.
- En caso de que el paciente mantenga remisión hematológica a pesar de una EMR+ se puede continuar con el protocolo de tratamiento ya instaurado, para

evitar toxicidad de protocolos más agresivos, planteando el uso de terapias que permitan erradicar la EMR y para consolidar la respuesta con alotrasplante.

- Los pacientes de alto riesgo, entre ellos Ph+ se benefician de un aloTCMH, ya que en caso contrario la sobrevida es mala.
- Es importante continuar con la investigación clínica para evaluar los resultados obtenidos, analizarlos y con estos desarrollar nuevas estrategias dirigidas que permitan mejorar estos resultados.

Sesgos y limitaciones

- El presente estudio es de carácter descriptivo y observacional por lo que únicamente se puede describir e inferir probables explicaciones de los resultados.
- En algunas variables no se logró significancia estadística, que esta pudo haberse alcanzado con una población de estudio mayor.
- El estudio recopiló datos de los pacientes del área de atracción del Hospital México, por lo que se desconocen datos de otras regiones del país.
- En algunos pacientes no se logró completar el 100% de las variables de estudio, sin embargo, si cumplían el criterio de inclusión de tener más del 50% de la variable.
- De los pacientes excluidos, un grupo eran pacientes fallecidos, lo cual puede afectar datos de sobrevida.
- En el caso de los protocolos utilizados, los pacientes tuvieron un tiempo diferente seguimiento.

Anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

1

Hoja de recolección de datos

- **Código de Identificación:** **Dx:**
- **Sexo**
 1. Masculino
 2. Femenino
- **Edad**
- **Provincia**
 1. San José
 2. Alajuela
 3. Cartago
 4. Heredia
 5. Guanacaste
 6. Puntarenas
 7. Limón
- **Índice de Masa Corporal**
 1. Normal
 2. Sobrepeso.
 3. Obesidad grado I
 4. Obesidad grado II
 5. Obesidad grado III
 6. No hay datos
- **Cifra Leucocitaria al diagnóstico**
- **Leucocitosis mas 30 mil para B y 100 mil para T**
 1. SI
 2. NO
- **Clasificación con Inmunofenotipo**
 1. Pro-B
 2. Pre B
 3. B común
 4. B madura.
 5. Pre-T.
 6. Cortical T.
 7. Pro-T.
 8. ETP
- **Inmunofenotipo CD20 por Citometría de flujo**
 1. CD20 Positivo.
 2. CD20 Negativo
 3. No aplica T
- **Biología molecular**
 1. MLL-AF4 presente
 2. EA2-PBX1 presente
 3. BCR-ABL p190 presente
 4. BCR-ABL p210 presente
 5. TEL-AML1 presente
 6. IKZF presente
 7. Negativo
 8. No hay datos
 9. No se tomo
 10. Otro
- **Citogenética**
 1. t (12;21) (p13; q22).
 2. t (1;19) (q23; p13).
 3. t (9;22) (q23; p13.3)
 4. KMT2A(MLL).
 5. Hiperdiploidia.
 6. Hipodiploidia
 7. Cariotipo complejo.
 8. Otro
 9. No se tomo
 10. Normal.
 11. No hay datos
- **Infiltración de Sistema Nervioso Central al diagnóstico**
 1. Sí.
 2. No.
 3. No hay datos
 4. No se tomo
- **Infiltración testicular al diagnóstico**
 1. Sí.
 2. No
 3. No aplica
- **Radioterapia a Sistema Nervioso Central.**
 1. Sí
 2. No
 3. No aplica

- **Protocolo de tratamiento**
1. AHOPCA 2. BERLIN 3. Stock 4. Otro 5. No lo inicio

- **Medula ósea con el porcentaje de enfermedad mínima residual al termino de la inducción.**

Medula ósea con el porcentaje de enfermedad mínima residual al termino de la inducción.	Porcentaje de enfermedad mínima residual al termino de la inducción en médula ósea	1. 2. 3. 4. 5.	1. Negativa: <0.01% 2. Positiva: > 0.01% y menor a 5% 3. Positiva mayor de 5% 4. No se toma por fallecimiento 5. No se tomo
---	--	----------------------------	---

- **Medula ósea con el porcentaje de enfermedad mínima residual a la semana 16.**

Medula ósea con el porcentaje de enfermedad mínima residual a la semana 16.	Porcentaje de enfermedad mínima residual a la semana 16.	1. 2. 3.	1. Negativa: <0.01% 2. Positiva: > 0.01% y menor a 5% 3. No se tomo por fallecimiento 4. No se tomo del todo
---	--	----------------	---

- **TMO**
1. SI 2. NO 3. En espera 4. No aplica
- **Tiempo de respuesta para negativizar la enfermedad mínima residual en aquellos pacientes positivos posterior a la inducción.**
1. Colocar Meses.
2. No aplica
- **Trasplante de medula alogénico de células madre:**
1. Si 2. No 3. No aplica 4. En espera de trasplante
- **Sobrevida libre de progresión:**
1.
- **Sobrevida global:**
- **Falleció**
1. Si. 2. No
- **Causas de muerte**
1. Relacionada a Infección 2. Relacionada a recaída de la enfermedad 3. Relacionada a tratamiento 4. Otra 5. Se desconoce

Bibliografía

1. Isidro, A., Seiler, R. & Seco, M. Leukemia in Ancient Egypt: Earliest case and state-of-the-art techniques for diagnosing generalized osteolytic lesions. *Int. J. Osteoarchaeol.* **29**, 273–280 (2019).
2. Kampen, K. R. The discovery and early understanding of leukemia. *Leuk. Res.* **36**, 6–13 (2012).
3. Siegel, S. E. *et al.* Treatment of young adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Hyper-CVAD vs. pediatric-inspired regimens. *Am. J. Hematol.* **93**, 1254–1266 (2018).
4. Swerdlow SH, C. E. H. N. *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Special Edition (Revised 4th edition). *日本臨床 = Japanese J. Clin. Med.* **78**, 455–460 (2017).
5. Malard, F. & Mohty, M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **395**, 1146–1162 (2020).
6. National Cancer Institute. Acute Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts. *Cancer Statistics* (2020).
7. Hasle, H., Clemmensen, I. H. & Mikkelsen, M. syndrome. **355**, 165–169 (2000).
8. Cancer, H. L. M. Letters and. **219**, 213–219 (2001).
9. Shaw, M. P., Eden, O. B., Grace, E. & Ellis, P. M. ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA A N D KLINEFELTER ' S SYNDROME. 81–85 (1992).
10. n, Eunsung Mouradian, M. M. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone* **23**, 1–7 (2008).
11. Inaba, H., Greaves, M. & Mullighan, C. G. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **381**, 1943–1955 (2013).
12. Terwilliger, T. & Abdul-Hay, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* **7**, e577 (2017).
13. Iacobucci, I. & Mullighan, C. G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **35**, 975–983 (2017).
14. Paul, S., Kantarjian, H. & Jabbour, E. J. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin. Proc.* **91**, 1645–1666 (2016).
15. Brown, P. A. *et al.* NCCN Guidelines® insights acute lymphoblastic Leukemia, Version 1.2017 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **15**, 1091–1102 (2017).
16. Diagnostic Work-Up CMF ELN.
17. Brown, P. *et al.* Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **18**, 81–112 (2020).
18. Kebriaei, P., Anastasi, J. & Larson, R. A. Acute lymphoblastic leukaemia: Diagnosis and classification. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **15**, 597–621 (2002).
19. Ladines-Castro, W. *et al.* Morphology of leukaemias. *Rev. Médica del Hosp. Gen. México* **79**, 107–113 (2016).
20. Smeeta Gajendra. Flow Cytometry Leukemia Clinics in Oncology-Leukemia. **1**, 1–5 (2016).

21. Vasconcelos de Andrade Alves, G. *et al.* Flow Cytometry Immunophenotyping Evaluation in Acute Lymphoblastic Leukemia: Correlation to Factors Affecting Clinic Outcome. *J. Clin. Lab. Anal.* **26**, 431–440 (2012).
22. Pui, B. C. *et al.* Sex Differences in Prognosis for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. **17**, 818–824 (2019).
23. Holmes, L., Hossain, J., desVignes-Kendrick, M. & Opara, F. Sex Variability in Pediatric Leukemia Survival: Large Cohort Evidence. *ISRN Oncol.* **2012**, 1–9 (2012).
24. Litzow, M. R. & Ferrando, A. A. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* **126**, 833–841 (2015).
25. Fattizzo, B., Rosa, J., Giannotta, J. A., Baldini, L. & Fracchiolla, N. S. The Physiopathology of T- Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. *Front. Oncol.* **10**, 1–11 (2020).
26. Marks, D. I. *et al.* T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: Clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* **114**, 5136–5145 (2009).
27. Lato, M. W., Przysucha, A., Grosman, S., Zawitkowska, J. & Lejman, M. The new therapeutic strategies in pediatric t-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, (2021).
28. Hefazi, M. & Litzow, M. R. Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* **13**, 265–274 (2018).
29. Pagano, L., Mele, L., Trapè, G. & Leone, G. The treatment of acute lymphoblastic leukaemia in the elderly. *Leuk. Lymphoma* **45**, 117–123 (2004).
30. Coccia, P. F. *et al.* Adolescent and young adult oncology, version 2.2018: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **16**, 66–97 (2018).
31. Rowe, J. M. *et al.* Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* **106**, 3760–3767 (2005).
32. Klepin, H. D. Ready for prime time: Role for geriatric assessment to improve quality of care in hematology practice. *Blood* **134**, 2005–2012 (2019).
33. Wildiers, H. *et al.* International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* **32**, 2595–2603 (2014).
34. Arreskov, A. B. *et al.* The impact of cancer on diabetes outcomes. *BMC Endocr. Disord.* **19**, 1–9 (2019).
35. Gregoriou, K., Craigie, I., Gibson, B., Mason, A. & Shaikh, M. G. Risk factors and management of corticosteroid-induced hyperglycaemia in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr. Blood Cancer* **67**, 1–9 (2020).
36. Tsai, M. C. *et al.* Risk Factors for Hyperglycemia during Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia among Taiwanese Children. *Pediatr. Neonatol.* **56**, 339–345 (2015).
37. Scherrer-Crosbie, M. Assessing the risk of heart failure in patients with acute leukemia. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* vol. 18 202–203 (2020).
38. Moschovi, M. *et al.* Serial plasma concentrations of adiponectin, leptin, and resistin during therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Hematol.*

- Oncol.* **32**, e8–e13 (2010).
39. Umemoto, Y. *et al.* Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood* **90**, 3438–3443 (1997).
 40. Nakao, T. *et al.* Expression of the leptin receptor in human leukaemic blast cells. *Br. J. Haematol.* **102**, 740–745 (1998).
 41. Pramanik, R., Sheng, X., Ichihara, B., Heisterkamp, N. & Mittelman, S. D. Adipose tissue attracts and protects acute lymphoblastic leukemia cells from chemotherapy. *Leuk. Res.* **37**, 503–509 (2013).
 42. Ehsanipour, E. A. *et al.* Adipocytes cause leukemia cell resistance to l-asparaginase via release of glutamine. *Cancer Res.* **73**, 2998–3006 (2013).
 43. Cheymol, G. Effects of obesity on pharmacokinetics: Implications for drug therapy. *Clin. Pharmacokinet.* **39**, 215–231 (2000).
 44. Behan, J. W., Avramis, V. I., Yun, J. P., Louie, S. G. & Mittelman, S. D. Diet-induced obesity alters vincristine pharmacokinetics in blood and tissues of mice. *Pharmacol. Res.* **61**, 385–390 (2010).
 45. Orgel, E. *et al.* Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **124**, 3932–3938 (2014).
 46. Liu, Q. *et al.* The Impact of Obesity on the Outcomes of Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia – A Single Center Retrospective Study. *Blood Lymphat. Cancer Targets Ther.* **Volume 11**, 1–9 (2021).
 47. Mostert, S., Sitaresmi, M. N., Gundy, C. M., Sutaryo & Veerman, A. J. P. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia. *Pediatrics* **118**, (2006).
 48. Charalampopoulou, A. *et al.* An integrated evaluation of socioeconomic and clinical factors in the survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: A study in Greece. *Eur. J. Cancer Prev.* **13**, 397–401 (2004).
 49. Totadri, S., Trehan, A., Kaur, A., Bansal, D. & Jain, R. Socio-economic status and survival in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Hematol. Oncol. J.* **1**, S10–S11 (2016).
 50. Tekgündüz, E., Hakan Kaya, A. & Altuntaş, F. What Is the Optimal Consolidation Strategy for Adult Philadelphia Chromosome Negative Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in First Complete Remission if You Are Not Able to Look for Minimal Residual Disease? *Int. J. Hematol. Res.* **2**, 130–135 (2016).
 51. Bassan, R. *et al.* Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* **113**, 4153–4162 (2009).
 52. Fareed, N. *et al.* Frequency of MLL Gene Rearrangement AF4 t(4;11) in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia-A Single Institute Experience. *J. Hematol. Transfus.* **2333-6684 5**, 1–4 (2017).
 53. Peters, J. M. & Ansari, M. Q. Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **135**, 44–54 (2011).
 54. Hrušák, O. & Porwit-MacDonald, A. Antigen expression patterns reflecting genotype of acute leukemia. *Leukemia* **16**, 1233–1258 (2002).

55. De Zen, L., Bicciato, S., te Kronnie, G. & Basso, G. Computational analysis of flow-cytometry antigen expression profiles in childhood acute lymphoblastic leukemia: An MLL/AF4 identification. *Leukemia* **17**, 1557–1565 (2003).
56. Corrente, F. *et al.* Role of flow-cytometric immunophenotyping in prediction of BCR/ABL1 gene rearrangement in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cytom. Part B - Clin. Cytom.* **94**, 468–476 (2018).
57. Borowitz, M. J. *et al.* Predictability of the t(1;19)(q23;p13) from surface antigen phenotype: Implications for screening cases of childhood acute lymphoblastic leukemia for molecular analysis: A Pediatric Oncology Group study. *Blood* **82**, 1086–1091 (1993).
58. Seegmiller, A. C., Kroft, S. H., Karandikar, N. J. & McKenna, R. W. Characterization of immunophenotypic aberrancies in 200 cases of B acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.* **132**, 940–949 (2009).
59. Thomas, D. A. *et al.* Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **113**, 6330–6337 (2009).
60. Esteban, R. E., Christianne, B., Alvaro, A. & Demichelis-Gómez, R. Prognostic Effect of CD20 Expression in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* **18**, 361–367 (2018).
61. Levato, L. & Molica, S. Rituximab in the management of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin. Biol. Ther.* **18**, 221–226 (2018).
62. Alduailej, H. *et al.* Outcome of CD20-positive Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia and the Impact of Rituximab Therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* vol. 20 (Elsevier Inc., 2020).
63. Britten, O., Ragusa, D. & Tosi, S. Is There a Role for CAR-T Cell Therapy ? *Cells* **8(11):1341**, 1–22 (2019).
64. Sun, C., Chang, L. & Zhu, X. Lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. *Oncotarget* **8**, 35445–35459 (2017).
65. Sera, Y. *et al.* Identification of cooperative genes for E2A-PBX1 to develop acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci.* **107**, 890–898 (2016).
66. Riehn, M., Klopocki, E., Molkentin, M., Reinhardt, R. & Burmeister, T. A BACH2-BCL2L1 Fusion Gene Resulting from a Lymphoma Cell Line BLUE-1. *Cancer* **396**, 389–396 (2011).
67. Felice, M. S. *et al.* Prognostic impact of t(1;19)/TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin-Frankfurt-Münster-based protocols. *Leuk. Lymphoma* **52**, 1215–1221 (2011).
68. Schwab, C. & Harrison, C. J. Advances in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia genomics. *HemaSphere* **2**, (2018).
69. Roberts, K. G. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **30**, 212–221 (2017).
70. Vairy, S. & Tran, T. H. IKZF1 alterations in acute lymphoblastic leukemia: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev.* **44**, 100677 (2020).
71. Ribera, J. *et al.* Prognostic significance of copy number alterations in adolescent and adult patients with precursor B acute lymphoblastic leukemia enrolled in PETHEMA

- protocols. *Cancer* **121**, 3809–3817 (2015).
72. Messina, M. *et al.* Clinical significance of recurrent copy number aberrations in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia without recurrent fusion genes across age cohorts. *Br. J. Haematol.* **178**, 583–587 (2017).
 73. Boissel, N. & Baruchel, A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: Treat as adults or as children? *Blood* **132**, 351–361 (2018).
 74. Hakeem, A. & Aziz, A. Prognostification of ALL by Cytogenetics. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* **31**, 322–331 (2015).
 75. Paulsson, K. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia : Chromosomal gains as the main driver event. *Mol. Cell. Oncol.* **3**, 1–2 (2016).
 76. Evaluating approaches to enhance survival in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukaemia (ALL). 613–616 (2019).
 77. Yilmaz, M., Kantarjian, H., Ravandi-Kashani, F., Short, N. J. & Jabbour, E. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: Current treatments and future perspectives. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* **16**, 216–223 (2018).
 78. Malagola, M., Papayannidis, C. & Baccarani, M. Tyrosine kinase inhibitors in Ph+ acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives. *Ann. Hematol.* **95**, 681–693 (2016).
 79. Deak, D. *et al.* A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. *Ann. Transl. Med.* **9**, 68–68 (2021).
 80. Gong, X. *et al.* Flow cytometric analysis of cerebrospinal fluid in adult patients with acute lymphoblastic leukemia during follow-up. *Eur. J. Haematol.* **100**, 279–285 (2018).
 81. Pui, C. H. & Howard, S. C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol.* **9**, 257–268 (2008).
 82. Thastrup, M. *et al.* Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Leukemia* **34**, 336–346 (2020).
 83. Matloub, Y. *et al.* Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: Results of the Children’s Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **108**, 1165–1173 (2006).
 84. Principe, M. I. Del *et al.* Clinical significance of occult central nervous system disease in adult acute lymphoblastic leukemia: A multicenter report from the Campus ALL Network. *Haematologica* **106**, 39–45 (2021).
 85. Abou Dalle, I., Jabbour, E. & Short, N. J. Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Ther. Adv. Hematol.* **11**, 204062072091002 (2020).
 86. Advani, A. S. & Copelan, E. A. Navigating the nexus of MRD and novel agents in ALL. *Hematol. (United States)* **2019**, 9–16 (2019).
 87. Patil, P. P., Jafa, E. & Aggarwal, M. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* **42**, 71–76 (2021).
 88. Bassan, R. *et al.* Minimal Residual Disease Assessment and Risk-based Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* **17**, S2–S9 (2017).

89. Inaba, H. & Pui, C.-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone. *Lancet Oncol.* **11**, 1096–1106 (2012).
90. Larsen, E. C. *et al.* Dexamethasone and high-dose methotrexate improve outcome for children and young adults with high-risk B-acute lymphoblastic leukemia: A report from children’s oncology group study AALL0232. *J. Clin. Oncol.* **34**, 2380–2388 (2016).
91. Asselin, B. & Rizzari, C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk. Lymphoma* **56**, 2273–2280 (2015).
92. Batool, T., Makky, E. A., Jalal, M. & Yusoff, M. M. A Comprehensive Review on L-Asparaginase and Its Applications. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **178**, 900–923 (2016).
93. Radadiya, A., Zhu, W., Coricello, A., Alcaro, S. & Richards, N. G. J. Improving the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biochemistry* **59**, 3193–3200 (2020).
94. Greiner, J. *et al.* THROMBOTECT – a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Haematologica* **104**, 756–765 (2019).
95. Soosay Raj, T. A., Smith, A. M. & Moore, A. S. Vincristine sulfate liposomal injection for acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Nanomedicine* **8**, 4361–4369 (2013).
96. Okada. Risk Factors for Early-Onset Peripheral Neuropathy Caused by Vincristine in Patients With a First Administration of R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy. *J. Clin. Med. Res.* **6**, 252–260 (2014).
97. Li, G. zhou *et al.* Vincristine-induced peripheral neuropathy: A mini-review. *Neurotoxicology* **81**, 161–171 (2020).
98. Madsen, M. L. *et al.* Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **84**, 471–485 (2019).
99. Fotoohi, A. K. & Albertioni, F. Mechanisms of antifolate resistance and methotrexate efficacy in leukemia cells. *Leuk. Lymphoma* **49**, 410–426 (2008).
100. Evans, W. E. & Relling, M. V. Mercaptopurine vs thioguanine for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Res.* **18**, 811–814 (1994).
101. Pui, C. & Evans, W. E. TRATAMIENTO LLA nejm pui2006. *The new engl J. Med. Rev.* **354**, 166–178 (2006).
102. Schmiegelow, K., Nielsen, S. N., Frandsen, T. L. & Nersting, J. Mercaptopurine/methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical facts and fiction. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **36**, 503–517 (2014).
103. Armenian, S. *Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity Saro. 2018 ASCO Educational Book* vol. 66 (2018).
104. McGowan, J. V. *et al.* Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **31**, 63–75 (2017).
105. Bhutani, M. *et al.* Randomized study comparing 4'-epi-doxorubicin (epirubicin) versus doxorubicin as a part of induction treatment in adult acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Hematol.* **71**, 241–247 (2002).

106. Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group (CALLCG). Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Haematol.* **145**, 376–388 (2009).
107. Trama, A. *et al.* Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EURO CARE-5. *Lancet Oncol.* **17**, 896–906 (2016).
108. Fitria. 濟無 No Title No Title. *J. Chem. Inf. Model.* **53**, 1689–1699 (2013).
109. Testi, A. M. *et al.* Adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia. Final results of the phase II pediatric-like GIMEMA LAL-1308 trial. *Am. J. Hematol.* **96**, 292–301 (2021).
110. Huguet, F. *et al.* Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study. *J. Clin. Oncol.* **27**, 911–918 (2009).
111. Stock, W. *et al.* A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of CALGB 10403. *Blood* **133**, 1548–1559 (2019).
112. Fay, D. L. 濟無 No Title No Title No Title. *Angew. Chemie Int. Ed.* **6**(11), 951–952. 1–85 (1967).
113. Rosenberg, A. S. *et al.* Secondary acute lymphoblastic leukemia is a distinct clinical entity with prognostic significance. *Blood Cancer J.* **7**, e605 (2017).
114. Gökbuget, N. Acute lymphoblastic leukemia in older patients. **5**, (2011).
115. Gökbuget, N. Treatment of Older Patients with Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs and Aging* **35**, 11–26 (2018).
116. Robak, T. Acute lymphoblastic leukaemia in elderly patients: Biological characteristics and therapeutic approaches. *Drugs and Aging* **21**, 779–791 (2004).
117. Sive, J. I. *et al.* NIH Public Access. **157**, 463–471 (2014).
118. Sancho, J. M. *et al.* Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur. J. Haematol.* **78**, 102–110 (2007).
119. PETHEMA LAL-07FRAIL: All Treatment In Fragile Patients Ph' Negative Over 55 Years - Tabular View - C.
120. Alacacioglu, I. *et al.* Is the BFM regimen feasible for the treatment of adult acute lymphoblastic Leukemia? A retrospective analysis of the outcomes of BFM and hyper-CVAD chemotherapy in two centers. *Chemotherapy* **60**, 219–223 (2014).
121. Čolović, M., Bogdanović, A., Janković, G., Kraguljac, N. & Suvajdžić, N. Long-term survival in acute lymphoblastic leukaemia in adults treated according to the LALA 87 protocol. *Chemotherapy* **49**, 138–145 (2003).
122. Soverini, S., Bassan, R. & Lion, T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: Recent advances and remaining challenges. *J. Hematol. Oncol.* **12**, 1–14 (2019).
123. Vignetti, M. *et al.* Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: Results of the Gruppo

- Italiano Malattie Ematologiche dell'Adu. *Blood* **109**, 3676–3678 (2007).
124. Short, N. J., Kantarjian, H., Jabbour, E. & Ravandi, F. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **30**, 193–200 (2017).
 125. Frisch, A. & Ofran, Y. How i diagnose and manage Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* **104**, 2135–2143 (2019).
 126. Orgel, E., Sea, J. L. & Mittelman, S. D. Mechanisms by which obesity impacts survival from acute lymphoblastic leukemia. *J. Natl. Cancer Inst. - Monogr.* **2019**, 152–156 (2019).
 127. Jeha, S. *et al.* Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia* **23**, 1406–1409 (2009).
 128. Derman, B. A. *et al.* Efficacy and toxicity of reduced vs. standard dose pegylated asparaginase in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma* **61**, 614–622 (2020).
 129. DeFilipp, Z. *et al.* Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **25**, 2113–2123 (2019).
 130. Ribera, J. M. *et al.* Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: Final results of the PETHEMA . *J. Clin. Oncol.* **32**, 1595–1604 (2014).
 131. Satwani, P. *et al.* Allogeneic Bone Marrow Transplantation in First Remission for Children with Ultra-high-risk Features of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study Report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **13**, 218–227 (2007).
 132. Chalandon, Y. *et al.* Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **125**, 3711–3719 (2015).
 133. Short, N. J. *et al.* Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **128**, 504–507 (2016).
 134. Bachanova, V. Philadelphia-positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Do We Still Need Allogeneic Transplantation? Argument “Pro”. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* **17**, S10–S15 (2017).
 135. Mato, A. R. & Luger, S. M. Autologous stem cell transplant in ALL: Who should we be transplanting in first remission? *Bone Marrow Transplant.* **37**, 989–995 (2006).
 136. Samra, B., Jabbour, E., Ravandi, F., Kantarjian, H. & Short, N. J. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: State-of-the-art treatment and future directions. *J. Hematol. Oncol.* **13**, 1–17 (2020).
 137. Bioquimicas, P. & Clinica, S. Biopsia 88,08%. (2012).
 138. INEC. Bienvenido a INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y CENSOS | INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y CENSOS. (2021).
 139. Ramírez Vargas, C. & Nienhuis, J. Cultivo protegido de hortalizas en Costa Rica. *Rev.*

- Tecnol. en Marcha* **25**, 10 (2012).
140. Espinoza, A., Vaquerano, B., Torres, R. & Montiel, H. Efectos de los plaguicidas en la salud y el ambiente en Costa Rica. *Minist. Salud* 36 (2003).
 141. Wesseling, C., Ahlbom, A., Antich, D., Rodriguez, A. C. & Castro, R. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int. J. Epidemiol.* **25**, 1125–1131 (1996).
 142. Jaime-Pérez, J. C. *et al.* Survival Rates of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-Income Population: A Decade of Experience at a Single Institution in Mexico. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* **17**, 60–68 (2017).
 143. Sas, V. *et al.* Approach to the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patient. *J. Clin. Med.* **8**, 1175 (2019).
 144. Raetz, E. A. & Teachey, D. T. T-cell acute lymphoblastic leukemia. 580–588.
 145. Tafeit, E. *et al.* Using body mass index ignores the intensive training of elite special force personnel. *Exp. Biol. Med.* **244**, 873–879 (2019).
 146. Ronson, A., Tvito, A. & Rowe, J. M. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphocytic Leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.* **18**, (2017).
 147. Vairy, S. & Tran, T. H. IKZF1 alterations in acute lymphoblastic leukemia: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev.* **44**, (2020).
 148. Hijiya, N. *et al.* Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: Lack of the therapeutic role of local irradiation. *Leukemia* **19**, 1399–1403 (2005).
 149. Patil, P. P., Jafa, E. & Aggarwal, M. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* **42**, 71–76 (2021).
 150. Cloos, J., Ossenkoppele, G. J. & Dillon, R. Minimal residual disease and stem cell transplantation outcomes. *Hematol. (United States)* **2019**, 617–625 (2019).