



BUAP

Facultad de Medicina
Hospital General de Puebla.
"Dr. Eduardo Vázquez Navarro"

“CARACTERÍSTICAS DE SOBREVIDA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA
CON ESQUEMA HYPERCVAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN UN HOSPITAL GENERAL”

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Medicina interna



Presenta:
Jonathan de Jesus Ulloa Peregrina
Directores
Lourdes Esthela Juan Lien Chang

H. Puebla de Z. Enero 2024

TITULO

CARACTERISTICAS DE SOBREVIDA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA CON ESQUEMA HYPERCVAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA ATENDIDOS EN UN HOSPITAL GENERAL

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica maligna con diferentes subtipos patológicos; LLA de células pre-B (el subtipo más común), LLA de células pre-T, LLA de células T y LLA de células B. Se han usado y desarrollado varios regímenes de quimioterapia en el tratamiento de la ALL.

La incidencia sigue una distribución bimodal: el primer pico se produce en la infancia y el segundo pico se produce alrededor de los 50 años.

La radiación ionizante se ha relacionado significativamente con la LLA y la leucemia mieloide aguda (LMA), la magnitud del riesgo depende de la dosis de radiación, la duración de la exposición y la edad del individuo en el momento de la exposición.

Las anomalías genéticas recurrentes asociadas con un mal pronóstico incluyen BCR-ABL1 (t (9;22) (q34; q11.2)), que es LLA con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), reordenamientos de MLL (o KMT2A)(11q23) y hipodiploidía.

La terapia de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) para adultos ha seguido los pasos de la LLA infantil, pero los resultados han sido más modestos. Con los regímenes de quimioterapia actuales las tasas de respuesta completa (RC) son aproximadamente del 75 % y la supervivencia de enfermedad a largo plazo (SLE) las tasas varían del 20% al 35%.

El uso de quimioterapia de múltiples agentes basada en una columna vertebral que incluye vincristina, antraciclinas y corticosteroides. Hyper-CVAD alternadas con dosis altas de metotrexato (MTX) y Citarabina para un régimen total de 8 ciclos intensivos, desarrollado en el MD Anderson Cancer Center en 1992.

Sobrevida

Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos. En un ensayo clínico, se mide la supervivencia general como una manera de determinar la eficacia de un tratamiento nuevo.

OBJETIVO

Demostrar la sobrevida posterior a quimioterapia con esquema HyperCVAD en pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el hospital general de Puebla Eduardo Vázquez en el periodo del 2015 al 2022.

MATERIAL Y METODO

Estudio observacional, transversal, retrospectivo en pacientes mayores o igual de 16 años, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que recibieron esquema de quimioterapia HYPERCVAD en el periodo comprendido de 2015 a 2022 del Hospital General de Puebla Eduardo Vázquez N.

El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central en el caso de variables cualitativas se utilizó medias, medianas y rangos intercuartiles, en el caso de variables cuantitativas se utilizó promedios y desviaciones estándar, en los datos categóricos se analizará por prueba de chi² o prueba exacta de Fisher según corresponda para la comparación de grupos. Se exporto toda la información a un programa estadístico SPSS versión 26 para análisis de datos medición de medidas descriptivas y comparación de grupos.

I. ANTECEDENTES GENERALES

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica maligna con diferentes subtipos patológicos; LLA de células pre-B (el subtipo más común), LLA de células pre-T, LLA de células T y LLA de células B Se han usado y desarrollado varios regímenes de quimioterapia en el tratamiento de la ALL.

Aún no está claro cuál es el régimen de quimioterapia más efectivo para el tratamiento de la LLA en adultos.(1)

La LLA una enfermedad que fue invariablemente fatal hasta la década de 1960. Hace más de 50 años, la asparaginasa (descubierta cuando el suero de cobayo inhibía los linfomas experimentales al degradar el aminoácido esencial asparagina a ácido aspártico a mercaptopurina), el metotrexato y los esteroides se usaban para tratar a niños con LLA, sin embargo las remisiones eran de corta duración y los niños morían en un año.

Un acontecimiento importante ocurrió a fines de 1960 cuando los médicos comenzaron a tratar la leucemia oculta del sistema nervioso central. Al darse cuenta presentaba diseminación sin lograrse medir, los médicos del St. Jude Children's Research Hospital utilizaron la radiación craneal y la terapia intratecal de manera profiláctica para prevenir la propagación. La década de 1970 fue testigo de los resultados de esta terapia, ya que se reconocieron las primeras "curas" y las tasas de supervivencia mejoraron dramáticamente a más del 50%

La década de 1980 fue testigo del desarrollo de la terapia basada en el riesgo y el comienzo del trasplante de médula ósea como terapia para niños con leucemia refractaria o recidivante. En 1990 se intensificaron las terapias posterior a la inducción utilizando dosis más altas, ciclando diversos agentes, dando como resultado una mejora en la supervivencia.

La incidencia sigue una distribución bimodal: el primer pico se produce en la infancia y el segundo pico se produce alrededor de los 50 años(2)

La incidencia global estimada de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma linfoblástico en Europa es de 1,28 por cada 100 000 personas al año(3)

Se ha encontrado asociación de síndromes genéticos que predisponen a casos de LLA, como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el síndrome de descomposición de Nijmegen (2) Otros factores predisponentes incluyen la exposición a radiación ionizante, pesticidas, ciertos solventes o virus como Virus Epstein-Barr y Virus de Inmunodeficiencia Humana.

La radiación ionizante se ha relacionado significativamente con la LLA y la leucemia mieloide aguda (LMA), la magnitud del riesgo depende de la dosis de radiación, la duración de la exposición y la edad del individuo en el momento de la exposición.

La mayoría de los factores de riesgo ambientales (campos electromagnéticos, tabaquismo) se han asociado débil o inconsistentemente con cualquiera de las formas de leucemia(4)

Las sustancias químicas más comúnmente asociadas con la leucemia son los hidrocarburos y los pesticidas.

Los hidrocarburos son compuestos orgánicos formados principalmente por átomos de carbono e hidrógeno.

Los ejemplos incluyen gasolina y tricloroetileno; se encuentran en muchos productos domésticos e industriales, incluidos los decapantes, diluyentes de pintura, y los disolventes.

El hidrocarburo más ampliamente reconocido es el benceno, un químico ubicuo utilizado en la fabricación de pinturas y plásticos y como componente en combustibles para motores(4)

La LLA puede presentarse de forma insidiosa o aguda, como un hallazgo incidental en un hemograma de rutina o como una hemorragia, infección o episodio de dificultad respiratoria potencialmente mortal.

La fiebre es el hallazgo más común y ocurre en aproximadamente el 60% de los pacientes.

La insuficiencia progresiva de la médula ósea provoca anemia, hemorragia (trombocitopenia) y susceptibilidad a las infecciones (neutropenia).

Más de un tercio de los pacientes pueden presentar dolor óseo, artralgia o negativa a caminar debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación, o a la expansión de la cavidad de la médula por células leucémicas(5)

La afección de sitios extramedulares ocurre comúnmente y condiciona linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia en el 20% de los pacientes.

El diagnóstico de LLA se basa en las pautas de clasificación de la OMS de 2016 que integran la caracterización de la morfología celular, los inmunofenotipos, la genética y la citogenética.

La identificación morfológica de linfoblastos por microscopía puede evaluar la infiltración de la sangre periférica y la médula ósea, mientras que la inmunofenotipificación es el estándar de oro para la evaluación del linaje, la clasificación y la detección de características que son importantes para la evaluación de la enfermedad residual mínima.

El uso de hibridación situ o RT-PCR para la detección de anomalías genómicas seleccionadas; en particular, translocaciones crípticas que no pueden detectarse mediante citogenética convencional (6)

Las variables pronósticas incluyen factores del paciente como la edad, el recuento inicial de glóbulos blancos, las características genéticas e inmunofenotípicas del blasto leucémico y la respuesta individual a la terapia.

En la LLA de células B precursoras (Pre-B), la edad del paciente en el momento del diagnóstico y el recuento de leucocitos son factores pronósticos independientes.

Los pacientes diagnosticados entre las edades de 1 y 10 años tienen un resultado superior en comparación con los de <1 año o ≥ 10 años. Un recuento alto de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico también es un factor adverso, ya que los pacientes que presentan un recuento de leucocitos $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ tienen peores resultados.

A diferencia de los pacientes con LLA Pre-B, la edad y el recuento de glóbulos blancos tienen un papel menor en la determinación del pronóstico en pacientes con LLA de células T (LLA-T).

Anteriormente se había considerado que el 10 % al 15 % de los pacientes con LLA-T tenían un peor resultado que aquellos con LLA Pre-B. Sin embargo, la supervivencia ahora es similar entre los 2 grupos de pacientes con la intensificación adecuada del tratamiento de los pacientes con LLA-T.

Las anomalías genéticas del blasto leucémico, incluidas la aneuploidía y las translocaciones y deleciones recurrentes, son factores importantes en la determinación del grupo de riesgo y el resultado en la LLA Pre-B.

Los que predicen excelente pronóstico incluyen ETV6-RUNX1 (t (12;21) (p13;q22)) e hiperdiploidía alta, es decir un número de cromosomas ≥ 51 .

La activación de la señalización de NOTCH a través de mutaciones activadoras en NOTCH1, o mutaciones de pérdida de función en FBXW7, son la principal vía oncogénica en pacientes con LLA T.

Además, la pérdida de p16 y los genes supresores como p14 en el locus CDKN2A sugiere que la activación constitutiva de la señalización de NOTCH coopera con las deleciones en el locus CDKN2A para promover la oncogénesis

Es importante destacar que las proteínas de fusión ABL1 son sensibles a los inhibidores de la tirosina quinasa y la integración de este tratamiento en los regímenes de quimioterapia podría mejorar la tasa de respuesta para los pacientes con este subtipo de enfermedad(6)

Las anomalías genéticas recurrentes asociadas con un mal pronóstico incluyen BCR-ABL1 (t (9;22) (q34; q11.2)), que es LLA con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), reordenamientos de MLL (o KMT2A)(11q23) y hipodiploidía(7)

La frecuencia de pacientes con LLA positiva para BCR-ABL (cromosoma de Filadelfia [t (9;22) (q34;q11)]) aumenta con la edad: 2–5 % en la niñez, 6 % en adultos jóvenes y más del 25% en adultos, tradicionalmente tenían un pronóstico sombrío y solo se observaron sobrevivientes a largo plazo entre los pacientes que se sometieron a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en la primera remisión completa(6)

En la era anterior a los inhibidores de tirosina cinasa (ITK), la RC era menos frecuente que para los pacientes con LLA Ph negativa (Ph-) con tasas de RC inferiores al 70 % y supervivencia global (SG) a largo plazo inferiores al 20 % con diferentes resultados según el tratamiento posterior a la remisión.

Los mejores resultados se obtuvieron para los receptores de alotrasplante de células hematopoyéticas con una supervivencia a largo plazo del 40 % al 50 %(8)

La LLA Ph+ se reconoce como una entidad provisional en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2016 de neoplasias mieloides y leucemia aguda y las publicaciones de muchos grupos han definido la frecuencia de la LLA tipo Ph + en diferentes grupos de edad y las características y los resultados clínicos asociados, y han identificado nuevas oportunidades para las terapias de medicina de precisión para este subtipo de LLA de alto riesgo(9)

Experimentalmente, las fusiones BCR-ABL1 son sensibles a imatinib y Dasatinib Existe evidencia significativa de que Imatinib y Dasatinib pueden inducir remisiones y eliminar la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con LLA tipo Ph y fusiones de clase ABL que presentan mala respuesta a quimioterapia(9)

La administración simultánea de imatinib y quimioterapia tuvo un mayor efecto antileucémico que el programa de administración alternante e indujo una alta tasa de remisión en pacientes con LLA Ph+. La tasa de RC aumentó significativamente en comparación con la era anterior a los TKI (más del 90 %).

Las tasas generales de remisión molecular completa (CMR) fueron inferiores al 50 %. Las tasas de supervivencia general (SG) a 5 años variaron de 43 % a 50 % y las tasas de supervivencia libre de eventos (SLES) o SLE a 5 años de 32 % a 52 %(8)

Dados los buenos resultados con imatinib, se desarrollaron 2G/3G-TKI. Tienen una potencia superior como inhibidores de BCR-ABL que el imatinib y actividad contra las mutaciones de BCR-ABL(10)

En tres estudios de fase 2 en LLA Ph+, las tasas de RC con Dasatinib o Nilotinib en combinación con quimioterapia intensiva fueron del 96 %, 91 % y 100 %, respectivamente. Las tasas generales de RMC fueron del 65 % con Dasatinib y del 86 % con Nilotinib. La SG y la SLE a largo plazo estuvieron por encima del 50 % (11)(12)

Ponatinib es el único 3 generación -ITK disponible y el más potente con respuestas moleculares rápidas y profundas. Ponatinib supera la mutación T315I que está presente en hasta el 75% de los pacientes con recaídas después de imatinib o 2 generación-ITK(8)

Los pacientes con leucemia aguda pueden expresar marcadores aberrantes, definidos como antígenos que normalmente están restringidos a un linaje diferente. Rodríguez et. Reportaron en población mexicana marcadores aberrantes los cuales se expresaron en 128 pacientes (29,6 %); CD13 y CD33 fueron los marcadores aberrantes más frecuentes en pacientes con LLA. En la LLA de células B, los marcadores aberrantes más frecuentes fueron CD13, CD33, CD15 y CD2 y en LLA de células T, CD13 y CD33 también fueron los marcadores más frecuentes(7)

De los 433 pacientes con leucemia aguda 242 (55,9%) lograron RC, 140 (32,3%) recayeron al menos una vez y 293 pacientes (67,7%) fallecieron; la mediana de supervivencia global del grupo sin marcadores aberrantes fue de 12 meses frente a ocho meses en el grupo con marcadores aberrantes, podemos afirmar que se debe preferir el uso de hiper-CVAD a los regímenes locales o institucionales cuando se trata a pacientes con LLA que presentan marcadores aberrantes(7)

El tratamiento de primera línea para la leucemia linfoblástica aguda generalmente incluye cuatro fases durante 2 a 3 años: inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento a largo plazo. Además, se administra un tratamiento dirigido para prevenir la recaída en el SNC(6)

ESQUEMA HYPERCVAD

Fase de dosis intensiva. La fase de dosis intensiva consistió en ocho ciclos de cursos de terapia de dosis intensiva de terapia Hyper-CVAD alternando con dosis altas de metotrexato (MTX) y terapia ara-C (DA MTX-ara-C), de la siguiente manera:

Hiper-CVAD: ciclofosfamida 300 mg/m² por vía intravenosa (IV) durante 3 horas cada 12 horas en seis dosis los días 1 a 3, con mesna a la misma dosis total que la ciclofosfamida pero administrada mediante infusión continua comenzando con ciclofosfamida y terminando 6 horas después la última dosis; vincristina 2 mg IV los días 4 y 11; doxorrubicina 50 mg/m² IV el día 4; y dexametasona 40 mg diarios en los días 1 a 4 y 11 a 14. (13)

Dosis altas (DA) MTX-ara-C: MTX 200 mg/m² IV durante 2 horas seguido de 800 mg/m² IV durante 24 horas el día 1; rescate de factor citrovorum comenzando 24 horas después de completar la infusión de MTX a 15 mg cada 6 horas x 8, y aumentando a 50 mg cada 6 horas si los niveles de MTX eran más de 20 umol/L al final de la infusión, más de 1 umol/ L 24 horas después, o más de 0,1 umol/L 48 horas después de finalizar la infusión de MTX, hasta niveles inferiores a 0,1 uM; ara-C 3 g/m²

durante 2 horas cada 12 horas x 4 en los días 2 y 3; y metilprednisolona 50 mg IV dos veces al día en los días 1 a 3(13)

Profilaxis del sistema nervioso central (SNC): los pacientes se categorizaron de acuerdo con su riesgo esperado de enfermedad del SNC, según un análisis multivariante previo de factores pronósticos para la leucemia del SNC(13)

La profilaxis del SNC se administró con MTX 12 mg IT el día 2 y araC 100 mg intratecal (IT) el día 8 de cada ciclo para 16 tratamientos IT en pacientes de alto riesgo, cuatro tratamientos IT en pacientes de bajo riesgo y ocho tratamientos IT en pacientes de riesgo desconocido

Los pacientes con riesgo bajo o desconocido de enfermedad del SNC recibieron sus cuatro u ocho tratamientos de TI en los días 2 y 8 de los primeros dos o cuatro ciclos de terapia.

Atención de apoyo con factor estimulante colonias granulocitos (G-CSF): G-CSF 10 ug/kg al día se administró en dos dosis divididas a partir de las 24 horas posteriores al final de la quimioterapia (es decir, el día 5 de la terapia Hyper-CVAD y el día 4 de HD MTX-ara-C terapia).

Fase de mantenimiento: mercaptopurina (6-MP), MTX, vincristina y prednisona (POMP) durante 2 años(13)

La gran mayoría de los pacientes alcanzan la remisión morfológica (<5 % de blastos en la médula), pero ese umbral no alcanza a apreciar la carga sustancial que puede quedar, de hasta 10 000 millones de blastos(7)

Las mediciones más sensibles y cuantitativas ahora son mejores para discriminar los niveles de carga tumoral residual con los ensayos disponibles actualmente que miden la enfermedad residual mínima (MRD) con una capacidad de detección de sensibilidad máxima de un blasto en un fondo de 1 millón de células(14)

La enfermedad mínima residual, que es la presencia de enfermedad en pacientes en remisión completa según el análisis convencional, se ha convertido en la medida estándar para evaluar el impacto pronóstico de la respuesta a los regímenes de tratamiento; se han utilizado varios métodos para detectar la EMR, siendo los más comunes la detección molecular y de citometría de flujo de reordenamientos del gen del receptor de antígeno(14)

Cada técnica se basa en la identificación de un objetivo celular diferente único para la población blástica, como el ADN cadena pesada de inmunoglobulina (IgH)/ reordenamiento del gen del receptor de células T (TCR), ARN (proteínas de fusión) o proteínas de superficie (grupo de diferenciación) (CD) marcadores(14)

La EMR debe evaluarse al final de cada etapa de tratamiento (es decir, después de la inducción y después de la consolidación) para controlar los cambios en esta medición a lo largo del tiempo(6)

En una cohorte de 1971 pacientes inscritos en los ensayos COG-P9904 (NCT00005585), COG-P9905 (NCT00005596) y COG-P9906 (NCT00005603). La respuesta de EMR se clasificó en tres grupos >1%, 0,01-1% y <0,01%.

Aquellos con <0.01 % EMR tuvieron una supervivencia libre de eventos de $88\% \pm 1\%$, en contraste con una SLES por debajo del 60 % para todos los demás grupos. Esto sugirió que utilizar un umbral de EMR basado en citometría de flujo de <0,01% (14)(15)

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACH) sigue siendo el tratamiento de consolidación estándar en pacientes con alto riesgo que están en forma y tienen un donante disponible.

El TACH se recomienda como consolidación de primera línea para el subtipo positivo del cromosoma Filadelfia(6); Sin embargo, muchos pacientes solo reciben quimioterapia continua de alta intensidad en lugar de someterse a TACH debido a la falta de donantes disponibles, la edad avanzada y problemas económicos.

Entre estos pacientes, la tasa de supervivencia a largo plazo es solo del 10%, y la mayoría de las muertes se deben a la recurrencia y las complicaciones causadas por la quimioterapia intensiva a largo plazo; dado que los pacientes después del trasplante tienen riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda o crónica, diversas infecciones y recaídas, la SG de los pacientes se mantiene en torno al 50 % o menos(16)

Zeng et. Realizaron un metaanálisis en base a 15 estudios donde se incluyeron un total de 959 pacientes con LLA Ph+, 473 se sometieron a TACH y 486 recibieron ITK más quimioterapia.

A los pacientes sometidos a TACH les fue mejor que a los que recibieron TKI más quimioterapia; sin embargo, los ITK combinados con quimioterapia se pueden considerar una opción de tratamiento posterior a la remisión para pacientes adultos con LLA Ph+ que no son elegibles para TACH(16)

El TACH en la primera remisión completa es el tratamiento estándar en pacientes adultos con LLA Ph- y alto riesgo de recaída. Sin embargo, los sistemas de estratificación varían entre los grupos de estudio. La respuesta inadecuada a nivel de EMR es el factor más comúnmente aceptado que indica la necesidad de TACH.

En tres estudios (estudio Bordeaux-Grenoble-Marseille-Toulouse, ensayo GOELAL02, ensayo HOVON-18/37), el TACH se comparó con el autotrasplante de células madre hematopoyéticas. Todos ellos demostraron la superioridad del trasplante alogénico en términos de supervivencia libre de leucemia(17)

Leucemia linfoblástica aguda en pacientes mayores

La LLA en adultos mayores presenta un verdadero desafío como resultado de la biología adversa de la enfermedad y las comorbilidades que impiden administrar

regímenes curativos, reportándose una tasa SG a los 5 años del 20 %, existiendo una correlación inversa entre el aumento de la edad y la supervivencia.

La LLA positiva para el cromosoma Filadelfia representa aproximadamente una cuarta parte de los adultos mayores recién diagnosticados(18)

Se observa mayor frecuencia de citogenéticas desfavorables las cuales incluyen t(8;14), cariotipo complejo, baja hipodiploidía y t(14;18) Además de mutaciones en TP53 e IKZF1.

Los enfoques quimioterapéuticos convencionales por lo general han arrojado resultados insatisfactorios en pacientes mayores con LLA como resultado de la mortalidad por inducción excesiva, la resistencia de la leucemia a la quimioterapia y la necesidad de omitir o reducir la dosis de fármacos clave durante el curso de la terapia debido a los efectos adversos.

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas mediante acondicionamiento de intensidad reducida es un enfoque potencialmente curativo en adultos mayores con LLA e, irónicamente, puede tolerarse mejor que la quimioterapia combinada intensiva(18)

La inducción HyperCVAD arrojó una tasa de RC alentadora (84 %) con una tasa de mortalidad por inducción de solo el 10 %, el 34 % de los pacientes murió posteriormente en remisión y la mayoría de las muertes se debieron a complicaciones infecciosas(19)

El TACH puede recomendarse para pacientes mayores con LLA de alto riesgo (características genéticas de alto riesgo o persistencia de enfermedad residual mínima) en primera RC si el paciente está en forma y tiene un donante compatible(18)

Recientemente, ha habido un progreso considerable en la comprensión de la biología de la enfermedad, surgiendo agentes más prometedores entre los que destacan los anticuerpos monoclonales, los inmunomoduladores y las células T receptoras de antígenos quiméricos y, en menor medida, fármacos dirigidos a vías moleculares implicadas en el crecimiento y la proliferación de células leucémicas.

Los agentes más prometedores actualmente disponibles son los que se dirigen a los antígenos de la membrana celular (CD19, CD20 y CD22) y las principales vías moleculares que controlan la proliferación celular y la respuesta apoptótica (múltiples quinasas y miembros de Bcl-2, TP53, RAS, mTOR/PI3K, pre-B/receptor de células B y redes NOTCH)(20)

En la LLA B, la expresión de CD20 confiere un mal pronóstico. Rituximab, un anticuerpo quimérico anti-CD20, se evaluó en combinación con quimioterapia para pacientes con LLA B Ph- CD20+ no tratados. En el MD Anderson Cancer Center (MDACC), se agregó Rituximab a los primeros cuatro ciclos del régimen de hiper-CVAD. Los resultados demostraron una mejora en la duración de la RC, una menor tasa de recaída y una mejoró la SG, pero solo en pacientes menores de 60 años(21)

Blinatumomab se dirige a CD19 (presente en la mayoría de las células LLA B) y CD3 (presente en las células T citotóxicas) y actúa para acercar las células LLA a las células T, que son capaces de erradicación de tumores.

Blinatumomab se probó como agente único en pacientes con LLA Ph+; indujo una tasa de RC del 36 % asociada con un 88 % de estado EMR negativo y, en LLA Ph-MRD positiva, logró una excelente tasa de respuesta del 78 %, con supervivencia prolongada, ocasionalmente sin TACH(20)

La inmunoterapia celular con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido por CD19 representa otro enfoque prometedor para la enfermedad R/R.

Los linfocitos CAR T anti-CD19 han sido los más estudiados en ensayos que utilizan receptores de segunda generación, que comprenden tres componentes: un dominio de reconocimiento de antígeno extracelular derivado del fragmento variable monocatenario de un anticuerpo monoclonal, un dominio de señalización intracelular (la cadena CD3z del receptor de células T) y un dominio coestimulador (más comúnmente, 4-1BB o CD28); el 88 % de los pacientes que lograron una RC eran EMR negativos(20)

II. ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Sobrevida

Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos. En un ensayo clínico, se mide la supervivencia general como una manera de determinar la eficacia de un tratamiento nuevo

La terapia de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) para adultos ha seguido los pasos de la LLA infantil, pero los resultados han sido más modestos. Con los regímenes de quimioterapia actuales las tasas de respuesta completa (RC) son aproximadamente del 75 % y la supervivencia de enfermedad a largo plazo (SLE) las tasas varían del 20% al 35%.

El uso de quimioterapia de múltiples agentes basada en una columna vertebral que incluye vincristina, antraciclinas y corticosteroides. Hyper-CVAD alternadas con dosis altas de metotrexato (MTX) y Citarabina para un régimen total de 8 ciclos intensivos, desarrollado en el MD Anderson Cancer Center en 1992(13) incorporando los principios terapéuticos de los regímenes pediátricos, con menor dependencia de la Asparaginasa durante la inducción de la remisión(22)

El Kantarjian et. Analizaron los resultados a largo plazo con el programa original hiperfraccionada de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona (HyperCVAD), con una mediana de tiempo de seguimiento de 63 meses, en el que se incluyeron 288 pacientes, se reportó una incidencia de LLA Ph + del 17%, y una incidencia de LLA T del 13%, se analizó en el periodo de 1992 al 2000, se observó una

RC en el 92% de los pacientes, una tasa de mortalidad de la inducción del 5%. La tasa de supervivencia a los 5 años fue del 38% y la tasa de RC a los 5 años fue del 38%(23)

Los resultados del estudio de hiper-CVAD y Ofatumumab en 69 adultos con LLA Filadelfia (Ph) negativa con una mediana de edad de 41 años, se observó una tasa de respuesta del 98 %, la tasa de negatividad de EMR fue del 93 % y la mortalidad por inducción fue del 1 %. Con una mediana de seguimiento de 44 meses, las tasas de supervivencia sin complicaciones y de supervivencia general a los 4 años fueron del 59 % y el 68 %, respectivamente(22)

La LLA positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph) representa del 15 % al 20 % de la LLA de adultos y tiene el peor pronóstico, con tasas SLE de menos del 10% con quimioterapia y del 10% al 35% con trasplante alogénico de células madre (TACM) (13)

Kantarjian et. Evaluaron la eficacia y toxicidad de esquema quimioterapia HYPERCVAD en adultos con LLA, 185 pacientes (91%) presentaron RC y 12 (6%) fallecieron durante la inducción de quimioterapia, se estimó una supervivencia a los 5 años de 39% (13).

Jalaeikhoo et. Desarrollaron un estudio retrospectivo donde se incluyeron 301 pacientes con LLA que presentaban remisión completa posterior a inducción de quimioterapia, 246 (81.7%) pacientes presentaron RC durante los primeros 6 meses de tratamiento y 55 (18.3%) pacientes no presentaron RC, la SLE a 5 años fue 51.8% (1)

En México, la mediana de SG reportada por algunos autores para el grupo de pacientes adultos con LLA es alrededor de un año.

Se evaluaron todos los pacientes con diagnóstico de LLA en el periodo de septiembre de 2003 a noviembre de 2007.

Los esquemas de tratamiento utilizados fueron el protocolo institucional 0195 y el esquema Hiper-CVAD (HCVAD).

Se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico de LLA, 92% era de fenotipo B, y 8% de fenotipo T. La mediana de edad fue de 27 años. El 14% presentaba infiltración del sistema nervioso central (SNC); 51% tuvo citogenética evaluable, de los cuales 16.7% presentó el cromosoma Filadelfia.

Recibieron tratamiento 36 pacientes, 13 el esquema HCVAD y 23 el 0195; la tasa global de remisión completa (RC) fue de 78%; 85% para el esquema HCVAD y 74% para 0195. La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 11.6 meses (IC 95%, 2.5-20.8 meses) y de supervivencia global (SG) de 15 meses (IC 95%, 10.6-19.4 meses)(24)

El régimen inicial, limitado por complicaciones infecciosas, mortalidad por inducción altas tasas de recaída en poblaciones seleccionadas, ha sido modificado principalmente en la terapia de intensificación y mantenimiento para mejorar los resultados y la incorporación de nuevos agentes, como anticuerpos monoclonales, ITK

BCR-ABL y el uso de factores de crecimiento, dando como resultado mejores tasas de remisión completa, supervivencia general y disminución de la mortalidad por inducción(25)

La vincristina se administra dos veces durante los cursos de HyperCVAD, aproximadamente con 1 semana de diferencia.

Para evitar las toxicidades como el estreñimiento, el íleo y la neuropatía, se emplean varias estrategias, como lo es el mantenimiento de movimientos intestinales regulares con el uso de ablandadores de heces y evitar el uso de opioides.

El estreñimiento puede progresar a íleo grave, predisponiendo a los pacientes a colitis infecciosa y, en casos graves, a la necesidad de una colectomía parcial(25)

La presencia de neuropatía (NP) se evalúa antes de cada curso de quimioterapia, y las dosis de vincristina se reduce en un 50 % en pacientes que experimentan estreñimiento grave o NP de grado 2. En caso de neuropatía severa, la vincristina puede omitirse por completo. Debido a que la NP es un efecto de dosis acumulativa, es posible que sea necesario reducir la dosis de vincristina u omitirla en el entorno de mantenimiento(25)

En casos de disfunción hepática y bilirrubina total >2 mg/dl, se debe omitir la vincristina.

Evitar la neurotoxicidad con dosis altas de metotrexato y Citarabina

Garantizar una depuración adecuada de MTX y una dosificación adecuada de Citarabina durante los cursos 2, 4, 6, 8.

El MTX se administra de forma continua durante 24 horas, seguido de Citarabina en dosis altas(25)

Deben seguirse todas las medidas para promover la depuración del MTX, incluyendo el rescate con leucovorina iniciando 12 horas después de la conclusión de la infusión de MTX, administrándose hasta la depuración de MTX, la alcalinización de la orina con acetato o bicarbonato de sodio intravenoso (IV), acetazolamida oral y bicarbonato de sodio oral, se debe mantener un pH >7 antes de iniciar el MTX y mantenerse hasta obtener un nivel sérico <0.01 µmol/L.

Las punciones lumbares acompañadas de quimioterapia IT, son un pilar de la terapia de LLA para prevenir y/o tratar la enfermedad del SNC.

A lo largo de los 8 cursos de quimioterapia de inducción y consolidación, todos los pacientes reciben quimioterapia IT concomitante para prevenir la recaída de la enfermedad del SNC.

Durante los cursos de HyperCVAD, se administra MTX y Citarabina alternando IT en los días 2 y 8, respectivamente.

Se ha observado pacientes ocasionales que desarrollaron una variedad de problemas neurológicos, incluido el síndrome de Guillain-Barre, parálisis de las extremidades inferiores y otros déficits neurológicos, probablemente por la

administración simultánea de MTX intratecal y MTX sistémico a altas dosis durante los ciclos pares.

Lo cual ha llevado a cambiar la práctica durante los cursos de MTX/Citarabina, invirtiendo la secuencia de quimioterapia IT administrando Citarabina intratecal el día 2 (± 2 días) y administrando MTX el día 8(25)

Los pacientes en quienes se documenta enfermedad en SNC en el líquido cefalorraquídeo (LCR), se les administra quimioterapia intratecal triple (50 mg de hidrocortisona, 40 mg de Citarabina, 12 mg de MTX) dos veces por semana hasta que el LCR sea negativo para células malignas (confirmado dos veces), luego IT semanal de 4 a 8 dosis, seguido de 4 dosis cada dos semanas; posteriormente se propone irradiación craneoespinal consolidativa con intención curativa.

Se realizó una cohorte retrospectiva basada en pacientes atendidos desde el 2009 al 2012 con los dos esquemas registrados como de primera línea de tratamiento (Hyper-CVAD y el protocolo institucional HGMLAL07). De forma intencionada, desde marzo de 2011, con la finalidad de comprobar la superioridad del régimen Hyper-CVAD se utilizó como esquema de elección para pacientes menores de 40 años, con un adecuado estado funcional y sin compromiso hepático o renal. Aquellos pacientes no candidatos al régimen Hyper-CVAD fueron atendidos en base del protocolo Institucional HGMLAL07 (26)

Se consideró como criterio de remisión completa, remisiones completas a la presencia de menos de 5% de Blastos en medula ósea a las cuatro semanas posteriores al tratamiento y como leucemia en recaída a la presencia de más del 5% de blastos en cualquier momento del seguimiento.

Se atendieron 18 pacientes con el esquema Hyper- CVAD de primera línea y se compararon con el registro histórico para un total de 90 pacientes. La mediana de edad fue menor en el grupo de Hyper-CVAD (26 años, rango de 18 a 39) en comparación con la cohorte histórica (28 años, rango de 17 a 64)

En los resultados de la inducción a la remisión, del total de los 18 pacientes que iniciaron el esquema de inducción, el 67,7% integró remisiones completas en comparación con un 81,9% del protocolo institucional.

En los dos grupos se registró un 11,1% de leucemias refractarias. La mortalidad en inducción fue mayor para HyperCVAD con un 22,2% en su mayoría asociada a neutropenia febril. A pesar de que el porcentaje de remisiones completas fue menor en el régimen HyperCVAD (81,9% frente a 66,7%), la prueba de chi cuadrado no estableció diferencias significativas ($p=0,197$). La supervivencia global con el esquema HyperCVAD fue del 40 y 18% a un uno y dos años respectivamente(26)

Ramos et. realizaron un estudio prospectivo longitudinal desde septiembre de 2007 a noviembre de 2009 en pacientes atendidos en el Hospital General de México.

Se registraron 40 pacientes con recaída a nivel de médula ósea, 55% del sexo masculino y 45% del sexo femenino, con una media de 27.7 años. El tiempo promedio

de recaída fueron 144 días. Iniciaron tratamiento de rescate con el protocolo institucional 2-3-5, 70%; con el protocolo HyperCVAD, 22%; y con el basado en IDA-FLAG, 7.5%. Hubo segunda remisión completa en 15%, con una mortalidad de 42.5% durante el primer ciclo de quimioterapia. La supervivencia fue de 113 días en promedio(27)

Crespo y colaboradores, realizaron un estudio de cohorte de 2009 a 2015, en 5 centros de referencia Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Hospital General de México (HGM), Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE (CMN 20 Nov), y Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS (CMN SXXI); se incluyeron un total de 559 adultos, 46.2% fueron mujeres y 53.8% fueron hombres; la media de edad fue 28 años, de los que 67% se clasificaron como adolescentes y adultos jóvenes; 70.5% tuvieron cariotipo normal y el cromosoma Filadelfia fue positivo en 16.7%. El tratamiento más frecuentemente utilizado fue hyper-CVAD.

Los casos refractarios identificados fueron 13.1% de los pacientes, 26.7% de los casos sobrevivieron. La supervivencia a 3 años fue 22.1%(28)

Combariza y colaboradores se realizaron un estudio descriptivo en donde seleccionaron 83 sujetos mayores de 15 años con diagnóstico de novo de LLA tratada con el esquema HCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología en Colombia.

La media de edad fue 24 años; la mayoría fueron hombres y sólo el 17% tenía más de 50 años; el 74% tuvo inmunofenotipo compatible con LLA de tipo común, el 41% tuvo cariotipo normal y el 8,4% presentó t(9:22).

La tasa de RC fue del 61%, y la mortalidad durante la inducción, del 24%. La mediana de SG fue 11,3 meses, y la de SLE, 7,34 meses. La toxicidad evaluada durante el inicio de la quimioterapia mostró 92% de neutropenia febril después del primer ciclo y 24% de toxicidad no hematológica. Se encontraron diferencias en la SG y en la SLE respecto de la presencia de la t(9:22), por compromiso en el sistema nervioso central y por leucocitosis(29)

Se realizó un análisis retrospectivo de los datos de los pacientes con LLA, diagnosticados y tratados entre enero de 2003 y junio de 2017 por diferentes protocolos en las consultas de hematología de diez centros diferentes. Se incluyeron en el estudio un total de 288 pacientes, con edades comprendidas entre los 17 y los 76 años.

La mayoría de los casos se originaron en células B, mientras que 224 pacientes tenían B-ALL y 64 de los pacientes tenían T-ALL. La mediana de duración del seguimiento para todos los pacientes fue de 18,2 meses, 105 (36,5 %) Un total de 86 pacientes (29,9 %) fueron tratados con un régimen pediátrico (BFM, Dana Farber), 84 (29,1 %) con quimioterapia de inspiración pediátrica (DFCI- protocolo de consorcio ALL, CALGB, régimen Linker-4, MRC UK-ALLXIII/ECOG-2993, GMALL) 105 (36,5 %) con quimioterapia intensiva para adultos (HYPERCVAD CODOX-M, CHOEP, GRAALL-2003, FLAG, FLAG- IDA), y 13 (4,5%) con régimen no intensivo.

Después de la quimioterapia de inducción, 219 pacientes (76,0%) lograron la remisión completa, 32 pacientes (11,2%) fueron refractarios al tratamiento y 37 pacientes (12,8%) fallecieron. La mediana de supervivencia global fue de 47,7 meses y

la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 23,4 meses para todos los pacientes(30)

Un estudio evaluó el uso de hiper-CVAD en pacientes con leucemia/linfoma de Burkitt asociado con el VIH. Un total de 6/7 (86 %) pacientes que recibieron terapia antirretroviral (TARV) basado en Inhibidores de proteasa (IP) lograron una respuesta completa y permanecieron con vida (mediana de seguimiento de 29 meses).

La carga viral del VIH se mantuvo indetectable para todos los pacientes adherentes que recibieron TARV. De los 6 pacientes que no recibieron TARV durante todo el tratamiento de quimioterapia, 1 paciente (17 %) sobrevivió a los 33 meses de seguimiento con el uso de TARV (iniciado después de la quimioterapia). Los autores concluyeron que el hiper-CVAD fue muy eficaz en este contexto. Aunque no se realizaron comparaciones directas entre los pacientes que recibieron TARV y los que no recibieron TARV, también afirmaron que el uso de TARV con quimioterapia puede estar asociado con un resultado favorable(31)

Basándonos en hiper-CVAD (ciclofosfamida/vincristina/doxorubicina/dexametasona) como columna vertebral, diseñamos una versión aumentada con dosis intensificadas de vincristina, dexametasona y Asparaginasa (L-Asparaginasa en los primeros 62 pacientes y pegaspargasa en el resto) a partir del curso 1.

Se han incluido 90 pacientes, con una mediana de edad de 34 años (rango, 14-70 años). La mayoría de los pacientes (78 %) tenían LLA pre-B y estaban en primer rescate (76 %), con una duración de la primera remisión de 12,6 meses (rango, 1-78 meses).

Diez pacientes tenían enfermedad refractaria primaria. De 88 pacientes evaluables, 41 (47 %) lograron la remisión completa (RC), con una mediana de tiempo hasta la RC de 29 días (rango, 18-80 días). Ocho pacientes (9%) fallecieron dentro de los primeros 30 días. La mediana de la duración de la RC, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron 5, 6,2 y 6 meses, respectivamente.

La mediana de supervivencia global de los pacientes con RC fue de 10,2 meses (rango, 1,4-69,5+ meses). Veintiocho pacientes (32%) procedieron al trasplante de células madre. Las complicaciones asociadas a la mielosupresión fueron frecuentes. La pegaspargasa fue igualmente eficaz y más fácil de administrar que la L-Asparaginasa(32)

Chalandon y colaboradores compararon al azar dosis altas del inhibidor de la tirosina quinasa imatinib combinado con quimioterapia de intensidad reducida (grupo A) con el tratamiento estándar con imatinib/HyperCVAD (ciclofosfamida/vincristina/doxorubicina/dexametasona) (grupo B) en 268 adultos (mediana de edad, 47 años) con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo.

Con menos muertes por inducción, la tasa de RC fue mayor en el brazo A que en el brazo B (98 % frente a 91 %), mientras que la tasa de respuesta molecular mayor fue similar en ambos brazos (66 % frente a 64 %). Con una mediana de seguimiento de 4,8 años, las tasas de SLE y SG a 5 años se estimaron en 37,1 % y 45,6 %, respectivamente, sin diferencias entre los brazos. Este estudio valida un régimen de

inducción que combina quimioterapia de intensidad reducida e imatinib en pacientes adultos con LLA Ph+(33)

HyperCVAD es un régimen de uso común para adultos con LLA. Sin embargo, se sabe relativamente poco sobre la aplicación de la detección de la EMR con este tratamiento. Se estudiaron a 142 adultos con LLA tratados con HyperCVAD durante un período de 10 años a quienes se les evaluó la EMR mediante citometría de flujo multiparámetro o (para pacientes con LLA con cromosoma Filadelfia positivo) reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa para el BCR-ABL1 translocación.

En un análisis multivariable, los pacientes que lograron EMR negativa en cualquier momento tuvieron una SG significativamente mejor. De 121 pacientes con MRD evaluados en varios puntos dentro de los 90 días posteriores al inicio de HyperCVAD, el 50 % había alcanzado EMR negativa(34)

En este estudio multicéntrico retrospectivo, comparamos el régimen original de hiper-CVAD con otros protocolos de tratamiento intensivo en pacientes adultos con LLA que fueron diagnosticados recientemente entre 1999 y 2011 en cuatro centros de Hematología. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes de edad ≤ 65 años que comenzaron con quimioterapia de inducción intensiva.

Se excluyeron los pacientes que fueron tratados con regímenes no intensivos y aquellos que fueron cambiados a otro protocolo de tratamiento a pesar de lograr la remisión.

Ciento sesenta y seis pacientes fueron incluidos en el estudio. Sesenta y ocho pacientes recibieron hiper-CVAD original y 98 pacientes comenzaron con otros regímenes intensivos. Como la mayoría de los pacientes que no fueron tratados con hiper-CVAD recibieron CALGB-8811 y otros regímenes se usaron solo en un número limitado de casos, preferimos comparar HyperCVAD con CALGB-8811.

A pesar de una tasa de RC favorable (84,2 %), las tasas de SG (26,3 frente a 44,2 % a los 5 años) y SLE (24,9 frente a 48,2 %, $p = 0,001$) fueron inferiores con hiper-CVAD en comparación con CALGB-8811(35)

Actualmente, los regímenes de quimioterapia combinada, como HyperCVAD y PETHEMA, se usan en pacientes con LLA en adultos. Sin embargo, no ha habido ningún estudio que compare los resultados de HyperCVAD y PETHEMA LLA-93.

Erkut y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo evaluando los resultados de HyperCVAD y PETHEMA LLA-93 en 51 pacientes con LLA tratados entre septiembre de 2008 y marzo de 2017 en el Departamento de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Técnica de Karadeniz.

38 pacientes recibieron esquema HyperCVAD y 13 PETHEMA LLA-93, se observó RC en el 90 y el 100% de los pacientes, respectivamente, la tasa de supervivencia fue comparables entre HyperCVAD y PE-THEMA LLA-93, con una mediana de SG y una mediana de SLE de 17,5 y 12,1 meses para HyperCVAD y de

18,6 y 12,9 meses, para PETHEMA LLA-93. PETHEMA ALL-93 resultó ser más hepatotóxico.

Aunque HyperCVAD y PE-THEMA ALL-93 mostraron efectos similares, HyperCVAD se toleró mejor.

Se debe tener en cuenta la edad y las comorbilidades antes de determinar un régimen de quimioterapia para pacientes con LLA(36)

Morris y colaboradores, realizaron un análisis retrospectivo de 63 pacientes tratados con HyperCVAD en dos instituciones australianas entre 1995 y 2007. Se obtuvo una remisión completa en el 86 % de los pacientes, con una mortalidad por inducción del 8 %. La supervivencia global y libre de progresión estimada a los 5 años del 48 % y el 42 %, respectivamente.

El trasplante alogénico de células madre se realizó en el 22 % de los pacientes en la primera remisión completa, con resultados de supervivencia alentadores SG a los 5 años del 75 %, SLE del 82 %.

Se concluyó que el esquema Hyper-CVAD es una estrategia de inducción eficaz y tolerable para la LLA en adultos y es adecuada para su uso antes del trasplante alogénico de células madre en la primera remisión completa(37)

Los regímenes modernos de quimioterapia intensiva han mejorado el pronóstico de los pacientes adultos con LLA, con estos regímenes, las tasas de RC son de aproximadamente 75 % y las tasas de SLE a largo plazo son de 20 a 35 %.

En pacientes con LLA de alto riesgo, las tasas de SLE son solo del 20 % o menos. Jian-Yong Li y colaboradores, realizaron un estudio entre junio de 2002 y octubre de 2006, 53 pacientes con LLA fueron tratados con el régimen Hyper-CVAD durante seis a ocho ciclos, se reportaron tasas de RC del 73,6 % en 39 pacientes, la tasa de supervivencia estimada a los 2 años fue del 82,9 % y la tasa de supervivencia sin complicaciones estimada a los 2 años fue del 87,3 %.

Los efectos secundarios fueron los esperados, en su mayoría atribuidos a la mielosupresión, los pacientes con enfermedad mediastínica tenían tasas de RC más bajas, con presencia de hepatomegalia y anomalías t(9;22) tenían una supervivencia pobre, se concluyó que el esquema Hyper-CVAD se asoció con tasas de RC, supervivencia general significativamente mejores(38)

Los regímenes de quimioterapia actuales para adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) dan como resultado altas tasas de remisión completa (RC), pero las recaídas aún son frecuentes.

En este estudio retrospectivo Doyle Portugal y colaboradores evaluaron los resultados del esquema Hyper-CVAD en 49 pacientes con LLA tratados entre 2001 y 2013. Se encontró que 46 de los 49 pacientes (93,8%) obtuvieron RC y 3 (6%) pacientes fallecieron durante la inducción.

El cromosoma Filadelfia estuvo presente en 6 pacientes (12,2%); en todos se obtuvo una RC.

Se observó mortalidad sin recaída en 8 pacientes (16,3%).

La mediana SG y la SG a 5 años fueron de 24,4 meses y 35 %, respectivamente.

Se concluyó que el esquema Hyper-CVAD como régimen de inducción para adultos y adolescentes con LLA fue factible y produjo una alta tasa de RC.

Las tasas de recaída y la SG fueron comparables a las de otras series, pero aún insatisfactorias(39)

La translocación cromosómica t(4;11) (q21;q23) que da como resultado el gen de fusión MLL-AF4 representa la segunda anomalía citogenética estructural más frecuente de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del adulto y se asocia principalmente con pro- LLA de células B y mal pronóstico

Li y colaboradores resumieron las características clínicas de 16 pacientes con LLA recién diagnosticados con translocación cromosómica t(4;11) y sus resultados después de recibir nuestro régimen de hiper-CVAD modificado entre junio de 2003 y junio de 2007.

Hubo 242 adultos diagnosticados con LLA, la incidencia de pacientes con t(4;11) fue del 6,6 %.

El grupo incluía 12 hombres y 4 mujeres, con una mediana de edad de 30 años (rango: 15-64 años).

Hubo 12 pacientes que finalmente lograron RC, incluidos 11 pacientes que lograron RC después de la terapia de inducción, y la tasa general de RC fue del 75%. Un paciente falleció en el curso de inducción por síndrome de lisis tumoral y 3 pacientes desarrollaron enfermedad refractaria.

En los pacientes que lograron RC, todos cumplieron 4 ciclos de hiper-CVAD, excepto 2 pacientes que recayeron precozmente a los 2 meses y recibieron otras terapias de rescate.

La mediana estimada del tiempo de SG de los pacientes en el estudio fue de 14 meses, con una tasa de supervivencia estimada a 2 años de $37,5 \pm 12,1$ %; en los 12 pacientes que alcanzaron la RC, la mediana de tiempo de SG estimada fue de 20 meses con una tasa de supervivencia estimada a los 2 años de $50,0 \pm 14,4$ %. La mediana estimada del tiempo de SLE de los pacientes del estudio fue de 18 meses y la tasa estimada de SLE a los 2 años fue de $50,0 \pm 14,4$ %(40)

En este estudio Alacacioglu y colaboradores evaluaron el resultado de 50 pacientes adultos con LLA, 20 pacientes con el esquema BFM (Berlín-Frankfurt-Munster) y 30 pacientes con esquema hiper-CVAD (entre marzo de 2006 y octubre de 2012.

La mediana de edad fue de 25 años en el grupo BFM y de 30,5 años en el grupo hiper-CVAD. La mayoría de LLA eran de células B (80 % en el grupo BFM y 70 % en el grupo hiper-CVAD).

Se logro una RC posterior a la inducción del 95 y el 96% de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 37 meses. La tasa de supervivencia a 5 años fue de 59% BFM y 34% en hiper-CVAD.

Ambas quimioterapias fueron bien toleradas. Ninguno de los pacientes murió por toxicidad relacionada con el fármaco(41)

En la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del adulto, a diferencia de la LLA infantil, el porcentaje de remitentes a largo plazo y sobrevivientes no ha mejorado significativamente en las últimas décadas.

En el presente análisis Castagnola y colaboradores describieron una serie de pacientes adultos con LLA tratados consecutivamente con el mismo régimen para analizar los factores pronósticos y el resultado del tratamiento, así como para definir nuevas estrategias orientadas al riesgo.

De 1990 a 1998, 83 pacientes con LLA fueron elegidos en nuestro control. La mediana de edad fue de 31 años (rango 13-76); el 77,1 % tenía LLA de linaje B y el 22,9 % LLA de linaje T.

El 36,1% mostró marcadores mieloides asociados. Todos los pacientes recibieron tratamiento en fase de inducción. Se logró la remisión completa (RC) en 66 pacientes (79,5%); El 20,5% de los pacientes fueron resistentes. La tasa de recaída fue del 60,2%. Once pacientes permanecieron en primera RC continua después de la quimioterapia.

La mediana de SG y SLE fue de 1,8 y 1,0 años, respectivamente, con una mediana de seguimiento de 5,6 años(42)

El cianoacrilato es un agente adhesivo que se utiliza en una variedad de productos en los mercados médico, dental, industrial y comercial. Este compuesto viene en una variedad de derivados similares de metilo, etilo, isobutilo y octilo.

El paciente es un hombre caucásico de 36 años sin antecedentes médicos que se presentó en un hospital comunitario 2 semanas antes de su ingreso en nuestra institución con dolor lumbar, dolor abdominal y estreñimiento. una revisión del frotis de sangre periférica demostró blastos circulantes y pancitopenia absoluta

La médula era más del 90% celular y virtualmente el 100% de las células en la médula ósea eran blastos. Los estudios de citometría de flujo e inmunohistoquímica fueron consistentes con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células pre-B. Logró la remisión completa con quimioterapia intensiva iniciada con un régimen de inducción HyperCVAD. Se intensificó con metotrexato a dosis altas con rescate de leucovorina y L-Asparaginasa. Recayó aproximadamente 1,5 años después de lograr la primera remisión, por lo que procedió a un régimen de rescate con hiper-CVAD(43)

La leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) es una entidad rara en el contexto de la leucemia aguda en adultos. La translocación (9;22) (q34;q11) y el reordenamiento BCR-ABL1 se encuentran ocasionalmente en T-ALL y se han informado en no más de 100 casos en la literatura.

Se trata de Varón de 60 años diagnosticado de LLA-T Ph+, tras 2 meses de evolución de linfadenopatía cervical indolora persistente en el lado derecho, sin fiebre, pérdida de peso ni otros síntomas sistémicos. La biopsia de ganglio linfático fue diagnóstica de LLA-T CD3+ PAX5-, TdT+, CD4± y CD8+; el índice Ki-67 fue del 80% en la inmunofluorescencia.

El frotis de médula ósea (MO) reveló celularidad aumentada con 40% de células blásticas linfoides y la citometría de flujo fue positiva para CD2, CD5, CD7, CyCD3, con expresión aberrante de CD33 y negativa para CD34 y CD1a; se evidencio positividad para BCR-ABL1/ABL1.

Se inicia la terapia de primera línea con Ponatinib dentro de un estudio prospectivo de fase II, que demuestra la eficacia de un enfoque sin quimioterapia basado en TKI

La evaluación de BM dio como resultado una remisión morfológica completa y citogenética (FISH negativo para el reordenamiento BCRABL), con persistencia de la enfermedad residual molecular mínima (MRD); Con el fin de intensificar el tratamiento, se añadió quimioterapia estándar según esquema hiper-CVAD; sometiéndose posteriormente a TACH de sangre periférica de un donante no emparentado compatible con HLA 10/10, la negatividad molecular de MRD solo se logró después del HSCT. La última evaluación de la enfermedad (12 meses después del TCMH) resultó negativa para BCR-ABL1(44)

La translocación t (12;17) (p13; q11~21) es una aberración citogenética muy rara pero recurrente que se observa predominantemente en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pre-B temprana con fenotipo CD19+CD10-CD33+. Se demostró que esta translocación forma un gen de fusión entre TAF15 en 17q12 y ZNF384 en 12p13.

Una mujer de 74 años ingresó en nuestro hospital por anemia y trombocitopenia. No presentaba adenopatías ni hepatoesplenomegalia. La médula ósea era marcadamente hipercelular con 50,0% de blastos, débilmente positivos para mieloperoxidasa (MPO) pero negativos para la tinción con ácido peryódico de Schiff. La inmunofenotipificación mediante citometría de flujo de 3 colores utilizando la selección de CD45/dispersión lateral reveló que las células seleccionadas eran positivas (>20 %) para CD13 (38,9 %), CD19 (64,2 %), CD22 (64,2 %), CD23 (71,8 %), CD33 (97,5 %), CD34 (26,8 %), CD64 (35,5 %), CD65 (46,8 %), HLA-DR (90,2 %) y MPO (60,2 %).

De acuerdo con los esquemas de tratamiento para la LLA, el paciente fue tratado con el protocolo hiper-CVAD/MA. Sin embargo, murió de neumonía e insuficiencia cardíaca durante la mielosupresión el día 26(45)

El linfoma tipo Burkitt (LB) del adulto y la leucemia linfoblástica aguda (LLA-B) son entidades raras que componen del 1% al 5% de los linfomas no Hodgkin (LNH) o LLA. El pronóstico de BL y B-ALL ha sido malo con los regímenes convencionales de LNH o LLA, pero ha mejorado con los regímenes de dosis intensiva.

Thomas y colaboradores evaluaron 31 pacientes con BL o LLA-B quienes recibieron esquema hiper-CVAD con Rituximab. Su mediana de edad fue de 46 años; El 29% tenía 60 años o más. Rituximab 375 mg/m² se administró los días 1 y 11 de los cursos de hiper-CVAD y los días 1 y 8 de los cursos de metotrexato y Citarabina.

La RC se logró en 24 de 28 (86%) pacientes evaluables; 3 tuvieron respuesta parcial y 1 enfermedad resistente. No hubo muertes por inducción. Las tasas SG a los 3 años, SLES y SLE fueron del 89 %, 80 % y 88 %, respectivamente. Nueve pacientes de edad avanzada lograron RC con todos ellos en RC continua con una tasa de SG a 3 años del 89 %. El análisis multivariante de los grupos actuales e históricos (aquellos tratados con hiper-CVAD solo) identificó la edad y el tratamiento con Rituximab como factores favorables. En este estudio se concluyó que la adición de Rituximab al esquema hiper-CVAD puede mejorar el resultado en adultos LB o LLA-B(46)

La nelarabina, un profármaco soluble en agua de 9-β-D-arabinofuranosilguanina (ara-G), es un análogo de nucleósido de purina específico de células T. Dada su actividad en la LLA T recidivante y refractaria y el linfoma linfoblástico T (LLB-T), Abaza y colaboradores buscaron definir su papel en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos. Realizaron un estudio de fase 2 de un solo brazo para determinar la seguridad y eficacia de nelarabina en combinación con hiper-CVAD con diagnóstico de Novo. Para la inducción/consolidación, los pacientes recibieron ocho ciclos de HyperCVAD alternados con dosis altas de metotrexato y citarabina más dos ciclos de nelarabina administrados a una dosis de 650 mg/m² por vía intravenosa al día durante 5 días.

Esto fue seguido por treinta meses de quimioterapia de mantenimiento POMP con dos ciclos adicionales de nelarabina administrados en lugar de los ciclos 6 y 7 de mantenimiento POMP. Se incluyeron 67 pacientes, 40 con LLA-T y 26 con LLB-T.

Las tasas de respuesta completa tanto en LLA-T como en LLB-T fueron del 87 % y del 100 %, respectivamente. Se informaron eventos adversos neurotóxicos de grado 3 a 4 en 5 pacientes. 21 pacientes presentaron recaídas (31 %). La mediana de duración del seguimiento fue de 42,5 meses. La duración de la RC de 3 años y las tasas de SG fueron del 66 % y el 65 %, respectivamente. En comparación con nuestros datos históricos de hiper-CVAD, no hubo beneficio de supervivencia con la adición de nelarabina. Se concluyó en el presente estudio que el esquema hiper-CVAD más nelarabina fue bien tolerado y activo en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con LBL-T y LBL(47)

El tratamiento con inotuzumab, un anticuerpo monoclonal CD22 unido a la caliqueamicina, dio como resultado una tasa de respuesta general del 80 % y una mediana de supervivencia de 7,7 meses entre los pacientes con LLA recidivante/refractaria (R/R)

El resultado de los pacientes con LLA recidivante/refractaria (R/R) es malo. La combinación de inotuzumab con mini-hiper-CVD de baja intensidad (ciclofosfamida y dexametasona a una reducción de la dosis del 50 %, sin antraciclina, metotrexato a una reducción de la dosis del 75 %, Citarabina a 0,5 g/m² × 4 dosis). Se trataron 96 pacientes con una mediana de edad de 37 años (rango, 18-87 años). 77 pacientes (80 %) presentaron respuesta, de los cuales 55 (57 %) lograron una respuesta completa.

La tasa general de negatividad EMR entre los que respondieron fue del 83 %. Cuarenta y cuatro (46%) pacientes se sometieron posteriormente a un alotransplante de células madre. La enfermedad venooclusiva de cualquier grado ocurrió en 10 (10%) pacientes. Las tasas fueron del 13% con el esquema original y del 3% con el uso de

dosis más bajas de inotuzumab y Blinatumomab secuencial. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la mediana de SG fue de 13,4 meses, con tasas de SG a 3 años del 33 %. La tasa de SG a 3 años para pacientes con expresión de CD22 ≥ 70 % y sin citogenética adversa (reordenamientos de KMT2A, hipodiploidía baja/casi triploidía) fue del 55 %.

En el presente estudio se concluye que la combinación de inotuzumab y quimioterapia mini-hiper-CVD de baja intensidad con o sin Blinatumomab muestra una eficacia sostenida en pacientes con LLA R/R(48)

Los resultados siguen siendo malos para muchos adultos con LLA con quimioterapia convencional. HyperCVAD es un régimen de quimioterapia de alta intensidad con varios agentes y varios cursos que da como resultado altas tasas de remisión completa (RC), supervivencia a largo plazo en 30–40 %,1 y negatividad medible/de enfermedad residual mínima (ERM) en 50 a 60 % de adultos con LLA

Bortezomib, un inhibidor del proteosoma de primera generación, ha demostrado sinergismo con la quimioterapia, Jabbour y colaboradores realizaron un estudio de fase uno que prueba la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia preliminar de la adición de carfilzomib al régimen HyperCVAD (NCT02293109).

Se incluyeron diez pacientes, la mediana de edad fue 38 [rango 23-61]. El cincuenta por ciento (n = 5) eran mujeres y el 60 % (n = 6) eran hispanos. El ochenta por ciento (n = 8) tenía LLA-B y el 20 % (n = 2) tenía LLA-T. El setenta por ciento (n = 7) tenía una citogenética anormal, incluidos reordenamientos complejos del gen IgH (n = 4). El cincuenta por ciento (n = 5) tenía enfermedad CD20 positiva y recibió Rituximab.

La tasa de RC fue del 90 % (n = 9) después del primer ciclo. Un paciente adicional logró RC después del ciclo tres, lo que resultó en una tasa de RC del 100 % después de cuatro ciclos. Utilizando EMR con un límite para la negatividad de $<0,01$ %, el 80 % de los pacientes (n = 8) lograron la negatividad de la misma. Siete lograron EMR negativa después del ciclo uno y uno se volvió negativo para EMR después del ciclo cuatro. Un paciente con LLA-B tuvo una reaparición de EMR después del ciclo cuatro, lo que llevó a una tasa negativa de EMR del 70 % (n = 7) después de cuatro ciclos.

En cuanto a los subtipos de LLA, siete de los ocho pacientes con LLA-B (88 %) y uno de los dos pacientes con LLA-T (50 %) lograron EMR negativa en cualquier momento del estudio. Nuestro estudio de fase uno demostró que la adición de carfilzomib al régimen HyperCVAD fue segura y tolerable para los pacientes con LLA no tratados(49)

Se trataron 204 pacientes con LLA entre febrero de 1992 y enero de 1998.

La mediana de edad fue de 39,5 años (42 años; rango 16-79 años); el 37% tenía 50 años o más y el 22% tenía 60 años o más; 14 pacientes (7%) presentaron afectación del SNC; 18 pacientes (9%) tenían inmunofenotipo de células B maduras y 16% tenían enfermedad Ph-positiva. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes tenían un riesgo intermedio o alto de recaída sistémica según los criterios del M. D. Anderson Cancer Center.

La mediana de seguimiento es de 40 meses (rango de 4+ a 83+ meses). De los 204 pacientes tratados, 185 lograron RC (91 %; intervalo de confianza del 95 %, 86 % a 94 %). Siete pacientes (3 %) tenían enfermedad resistente y 12 pacientes (6 %) fallecieron durante inducción a la remisión.

La mediana de tiempo para lograr RC fue de 21 días. Ciento cincuenta y un pacientes (81 % de los pacientes que lograron RC) requirieron solo un curso de quimioterapia para lograr RC. Treinta y cuatro pacientes (18Y0) requirieron dos cursos. La mediana de tiempo requerida para iniciar el segundo curso fue de 21 días. Las principales causas de muerte durante la inducción fueron infección fúngica (en 4 pacientes), infección bacteriana (en 8 pacientes) y hemorragia (en 3 pacientes). El tiempo de supervivencia medio estimado fue de 35 meses (IC del 95 %, de 24 a 48 meses), con una tasa de supervivencia estimada a 5 años del 39 % (IC del 95 %, del 31 % al 48 %)(50)

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con LLA adolescentes y adultos jóvenes en dos centros de referencia en la Ciudad de México entre marzo de 2016 y junio de 2019, en los que el punto final primario fue la SG, en comparación con una cohorte histórica de pacientes tratados con hiper-CVAD tratados entre febrero de 2009 y junio de 2015.

Almanza-Huante y colaboradores, compararon 73 pacientes tratados con PIR y 173 pacientes tratados con hiper-CVAD. Los pacientes tratados con PIR experimentaron tasas más altas de RC a las 4 semanas (79,5 % frente a 64,2 %) y tasas de recaída más bajas (44,1 % frente a 60,0 %). La SG fue significativamente mayor con PIR que con hiper-CVAD (24 meses: 41,5 % frente a 28,1 %).

Se concluyó en el presente estudios que, en términos de respuesta completa a las 4 semanas, tasas de recaída y SG, la PIR brinda beneficios a los pacientes hispanos(51)

En este informe, evaluamos retrospectivamente el resultado de 62 pacientes adultos con LLA, 38 tratados con hiper-CVAD entre noviembre de 2000 y enero de 2016 en el Centro Médico de la Universidad Americana de Beirut en el Líbano.

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 29 meses Quince (39%) y diez (42%) pacientes se sometieron a alo-SCT en el grupo hiper-CVAD, 28 pacientes (74 %) estaban en remisión completa (RC) en el grupo de hiper-CVAD frente a 18 pacientes (75 %) en el grupo de tipo BFM.

De ellos, 20 pacientes (53 %) fueron EMR negativos en el último seguimiento, respectivamente. La tasa de supervivencia general a los 3 años (71,9 frente al 76,9 % y la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (54,7 % frente al 76,4 %, $p=0,435$) fueron similares en el grupo con HyperCVAD en comparación con el grupo similar al BFM. grupo, respectivamente.

Ambas quimioterapias fueron relativamente bien toleradas. En el presente estudio El-Cheikh y colaboradores concluyeron que a pesar de la mayor edad y un mayor número de pacientes con categoría de alto riesgo (incluyendo Ph+) en el grupo de hiper-CVAD, esto no se tradujo en una diferencia en el resultado de supervivencia

entre los 2 grupos. El régimen hiper-CVAD parece ser factible para pacientes adultos con LLA en términos(52)

La posible afectación del SNC por la LLA generalmente se evalúa mediante una citocentrifugación convencional (CC) de LCR- La citometría de flujo multiparámetro (MFC) es generalmente más sensible y específica que la morfología, pero los datos para guiar su uso frente a CC son limitados.

En el presente estudio se identificó a 92 pacientes a los que se les realizó MFC en su muestra inicial de LCR y recibieron al menos 4 ciclos de HyperCVAD como tratamiento inicial.

Dieciocho pacientes (20%) tuvieron LCR+ por MFC al inicio, y solo 6 de estos pacientes fueron positivos por CC. En contraste, 0 de 51 pacientes que fueron negativos por MFC y tenían CC disponible fueron positivos por CC. A pesar de recibir quimioterapia IC, la incidencia acumulada de recaída en el SNC por MFC fue del 22 % entre los pacientes con LCR+ frente al 5 % entre los que tenían LCR-.

No se observó asociación entre la recaída en el SNC y los resultados de CC. Ninguno de los 74 pacientes con LCR- se convirtió en CSF+ durante su tratamiento inicial a pesar de haber sido evaluado una mediana de 5 veces (rango, 2-10). La positividad del LCR por MFC fue el factor más fuertemente asociado con la recaída en el SNC en una serie de modelos univariados de Cox.

García y colaboradores concluyeron que la MFC de LCR es superior a CC de LCR en la identificación de adultos con alto riesgo de recaída en el SNC después del tratamiento con HyperCVAD(53)

La monoterapia con Dasatinib ha demostrado una modesta actividad clínica en la leucemia mieloide crónica en fase blástica linfocítica (LMC-FBL). El resultado de la LLA Ph+ ha mejorado notablemente con el esquema hiper-CVAD en combinación con ITK. En el presente estudio se revisaron 85 pacientes (23 con LMC-FBL y 62 con LLA Ph+ que recibieron hiper-CVAD más Dasatinib.

Los pacientes con LMC-FBL tenían menos probabilidades de lograr una remisión molecular profunda que los pacientes con LLA Ph positiva: las tasas de respuesta molecular principal (RMP) fueron del 70 % y el 95 %, respectivamente y la respuesta molecular completa (RMC) fueron del 55 % y 74 %, respectivamente. Los resultados de supervivencia fueron similares para LMC-FB y la LLA Ph+: las tasas de SG a 5 años fueron del 59 % y 48 %, respectivamente.

El alotransplante de células madre se relacionó con un mejor resultado LMC-FBL (tasa de SG a 5 años, 88 % frente a 57 %. En la LLA Ph+, el resultado fue impulsado por una remisión molecular más profunda: las tasas de SG a 5 años fueron del 63 % y del 25 % con RMC y RMP, respectivamente(54)

El resultado de hiper-CVAD + Ofatumumab no se ha comparado con el resultado de hiper-CVAD + Rituximab en LLA Ph-.

PhD y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado. Compararon los resultados de 69 pacientes tratados con hiper-CVAD + Ofatumumab y 95 pacientes de control histórico tratados con hiper-CVAD + Rituximab.

Los pacientes del control histórico fueron tratados con hiper-CVAD + Rituximab si tenían una expresión de CD20 \geq 20 %. Ofatumumab (día 1 del ciclo 1, 300 mg por vía intravenosa; dosis posteriores, 2000 mg por vía intravenosa) se administró los días 1 y 11 de los ciclos 1 y 3 y los días 1 y 8 de los ciclos 2 y 4 para un total de 8 dosis.

La mediana de SLE con el trasplante de células madre fue de 33 y 65 meses con hiper-CVAD + Rituximab e hiper-CVAD + Ofatumumab, respectivamente. La mediana de supervivencia general con trasplante de células madre fue de 52 meses y no se alcanzó.

En este estudio se demostró que el esquema HyperCVAD + Ofatumumab se asoció con mejores resultados que hiper-CVAD + Rituximab en pacientes con LLA con cromosoma Filadelfia negativo recién diagnosticada(55)

Las leucemias agudas de linaje ambiguo (LALA) son neoplasias malignas hematológicas raras con malos resultados. Los estudios retrospectivos han sugerido que los regímenes para la LLA son más efectivos que los regímenes para la LMC. Examinamos retrospectivamente la eficacia del régimen HyperCVAD para la LLA de adultos ampliamente utilizado como terapia inicial en pacientes con LALA en cinco instituciones académicas.

Se identificaron veinticinco pacientes, incluidos 23 con leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) y dos con leucemia aguda indiferenciada. Cinco de 8 evaluados (63%) tenían FLT3-ITD y 3 de 25 (12%) eran positivos para el cromosoma Filadelfia.

La tasa de RC fue del 76 %, con RC con recuperación incompleta del conteo (RIC) en un 8 % adicional, para una tasa de respuesta general del 84 %. No hubo muertes en los primeros 30 días. De los 21 pacientes que lograron CR o RIC, 14 (66%) procedieron a un alotrasplante de células madre hematopoyéticas. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 31,6 meses, no se alcanzó la mediana de supervivencia general para toda la cohorte y la supervivencia estimada a los 2 años fue del 63 %. HyperCVAD puede considerarse un régimen de primera línea efectivo y tolerable para pacientes con ALAL, y justifica un estudio prospectivo adicional(56)

Este estudio multicéntrico basado en la población evaluó la eficacia de HyperCVAD como terapia de primera línea en pacientes con LLA-T. Entre octubre de 2002 y septiembre de 2006, 19 pacientes fueron diagnosticados de LLA-T y elegidos para el protocolo de tratamiento. La mediana de edad fue de 32 años (rango 18-72 años).

La RC se obtuvo en 17 de 19 (89%) pacientes. Se realizó TACH en cuatro pacientes por adelantado. Las supervivencias libres de leucemia (SLL) a dos y cinco años en 17 pacientes con RC fueron idénticas, del 29 %.

La SG a los dos y cinco años en toda la cohorte fue del 63 % y del 47 % respectivamente. La recaída ocurrió en 2 de 4 pacientes trasplantados por adelantado y en 12 de 15 pacientes tratados con quimioterapia sola, seis de los cuales recibieron TACH. La edad \geq 35 años influyó negativamente en la SG en el análisis univariable. Se concluyó en el presente estudio que el tratamiento con hiper-CVAD dio como resultado una alta tasa de RC y parecía seguro, pero mostró poca eficacia en la prevención de recaídas. Por lo tanto, este tratamiento ya no se recomienda para adultos con T-ALL en Suecia(57)

Murphy et al desarrollaron una dosis intensiva a corto plazo régimen con ciclofosfamida hiperfraccionada alternada y altas dosis de Citarabina (ara-C) y metotrexato (MTX) para el tratamiento de la LLA infantil tipo Burkitt o de células B maduras. Tales regímenes han aumentado tasas de RC y tasas de SLE en la infancia y la adultez(58)

Law et. revisaron retrospectivamente todos los pacientes de 18 años o más que recibieron el régimen hiper-CVAD. Se evaluó la tasa de remisión completa y la supervivencia global, así como la tasa de portadores de hepatitis B y el brote de hepatitis por reactivación del virus de la hepatitis B (VHB).

52 pacientes fueron tratados con HYPERCVAD con una mediana de edad al diagnóstico de 42 años, la tasa (RC) fue del 90,4% después del primer ciclo de quimioterapia, la mediana de supervivencia global fue de 39,6 meses y la supervivencia global a 5 años fue del 50 %.

La tasa de portadores de hepatitis B fue del 17% en nuestra cohorte, y la tasa de brote de hepatitis por reactivación del VHB fue del 11% en pacientes con infección actual(59)

JUSTIFICACION

Las leucemias linfoblásticas agudas son una neoplasia hematológica caracterizada por expansión clonal de progenitores hematopoyéticos de linaje linfoide, reemplazando al tejido hematopoyético, condicionando una disminución de las tres líneas celulares.

Representa una patología frecuente en nuestro medio probablemente asociado a factores genéticos, ocupacionales y ambientales, son escasos los estudios en nuestro medio que evalúen la efectividad y la supervivencia libre de enfermedad del esquema HyperCVAD siendo el mayormente empleado a nivel mundial.

En las sociedades desarrolladas, las tasas de remisión completa se mantienen entre el 85% y el 90%, las tasas de supervivencia global entre el 40% y el 50% como resultado de recaída y progresión de la enfermedad.

La tasa de supervivencia a 5 años para las personas mayores a 20 años es más del 40%, mientras que en menores de 20 años es del 89% esto debido a los nuevos regímenes de tratamiento como el Rituximab, imatinib y Dasatinib y recientemente el Blinatumomab dirigidos contra antígenos de superficie y dianas moleculares, sin embargo, las tasas de supervivencia dependen de varios factores incluidas las características biológicas de la enfermedad y la edad de un apersona.

De acuerdo a las estadísticas del globocan en México se reportan 474519 nuevos casos de leucemias agudas, representando el cáncer número 14, con un total de muertes 311594 en el año 2020 presentado un incremento en comparación con años previos.

Informes en México reportan tasas de respuesta completa entre el 60%-80%, sin embargo, las limitaciones de los estudios publicados en México es el uso de diversos protocolos de tratamiento que dificultan las comparaciones, así como las pequeñas series de pacientes, la no disponibilidad de agentes quimioterápicos en los hospitales de nuestra población, la carencia de análisis de supervivencia y de identificación de factores de riesgo.

De los pocos estudios realizados, un análisis de supervivencia de adultos con LLA en la ciudad de México en el cual se estimó la sobrevida en adultos con LLA durante 2009-2015, en donde se incluyeron 599 adultos, siendo la edad media de 28 años, utilizando el esquema quimioterápico HYPER-CVAD, la sobrevida general a 3 años fue del 22.1%, la principal causa de muerte fue la progresión de la enfermedad en el 55.6%

DEFINICION DEL PROBLEMA

“¿CUALES SON LAS CARACTERISTICAS DE SOBREVIDA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA CON ESQUEMA HYPERCVAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA ATENDIDOS EN UN HOSPITAL GENERAL?

HIPOTESIS

POR EL TIPO DE ESTUDIO NO REQUIERE HIPOTESIS

OBJETIVO GENERAL

DESCRIBIR LAS CARACTERISTICAS DE SOBREVIDA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA CON ESQUEMA HYPERCVAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA ATENDIDOS EN UN HOSPITAL GENERAL

OBJETIVO ESPECIFICOS

- **Describir características sociodemográficas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda**
- **Analizar características bioquímicas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda**
- **Identificar sobrevida libre de enfermedad en pacientes con LLA con HYPER-CVAD**

MATERIAL Y METODOS

A.- DISEÑO DEL PROYECTO

- Observacional, transversal, retrospectivo

POBLACION Y MUESTRA (UNIVERSO DE TRABAJO)

- Pacientes mayores o igual a 16 años, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que recibieron esquema de quimioterapia HYPERCVAD en el periodo comprendido de 2015 a 2020 del Hospital General de Puebla Eduardo Vázquez N.

TAMAÑO DE MUESTRA

- A conveniencia

UNIDADES DE OBSERVACION Y DEL GRUPO DE CONTROL

CRITERIOS DE INCLUSION

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda por inmunofenotipo
- Personas mayores o iguales a 16 años
- Sexo femenino y masculino
- Haber recibido ciclo completo de HyperCVAD
- Documentar remisión de enfermedad por enfermedad mínima residual
- Documentar remisión por aspirado de médula ósea
- Recuperación hematológica
- Ausencia de otra neoplasia maligna

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con cambio de quimioterapia
- Fallecimiento por otra causa
- Presencia de neoplasia secundaria

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Muerte antes de terminar esquema HyperCVAD
- Pacientes que hayan sido refractarios a tratamiento con Hyper CVAD

ESTUDIO METODOLOGICO

El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central en el caso de variables cualitativas se utilizó medias, medianas y rangos intercuartiles, en el caso de variables cuantitativas se utilizó promedios y desviaciones estándar, en los datos categóricos se analizará por prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher según corresponda para la comparación de grupos. Se exporto toda la información a un programa estadístico SPSS versión 26 para análisis de datos medición de medidas descriptivas y comparación de grupos

VARIABLE	DEFINICION	DEFINICION OPERACION A	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	MEDICION DE VARIABLE
EDAD	Tiempo que tiene una persona desde su nacimiento hasta el presente o un momento determinado	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta al inicio del estudio	Cuantitativa	Discreta	Medición en años
SEXO	Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie	Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos en el estudio	Cualitativa	Nominal	Medición 1.- masculino 2.- femenino
METODO DIAGNOSTICO	Tipo de método o prueba que se usa como ayuda para diagnosticar una enfermedad o afección	Tipo de método usado para diagnosticar la leucemia linfoblástica aguda	Cualitativa	Nominal	Medición 1.- inmunofenotipo 2.- Aspirado médula ósea
TIPO DE RIESGO EN LEUCEMIA LIN	Posibilidad que se produzca un daño en un patología	Posibilidad que se produzca un daño por el tipo de leucemia linfoblástica aguda	Cualitativa	Nominal	Medición 1.-alto riesgo 2.- bajo riesgo

INMUNOFENOTIPO	Citometría flujo que posibilita el diagnóstico diferencial entre las células plasmáticas normales o reactivas de las neoplásicas	Citometría flujo que distingue los blastos de LLA de LMA u otros procesos patológicos	Cualitativa	Nominal	1.- LLA- B 2.- LLA-T
REMISION DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	Desaparición de los signos y síntomas del cáncer, pero no necesariamente de la enfermedad por completo	Medición en médula ósea <5% blastos e Inmunofenotipo negativo	Cualitativa	Nominal	Medición 1.- inmunofenotipo 2.- Aspirado médula ósea
QUIMIOTERAPIA COMPLETA DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA	Tratamiento completo que se utiliza para aliviar o curar una enfermedad	Tratamiento completo que se utiliza para aliviar o curar la leucemia linfoblástica aguda	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- no
DEFUNCION	Fallecimiento de una persona	Fallecimiento de una persona con leucemia linfoblástica aguda	Cualitativa	Nominal	1.-Si 2.- No

RECAIDA	Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después del período de mejoría	Reaparición de la leucemia linfoblástica aguda con células neoplásicas en médula ósea	Cualitativa	Nominal	1.- si 2.- no
SOBREVIDA	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o comienzo del tratamiento de una enfermedad durante el cual los pacientes con enfermedad siguen vivos	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda o comienzo del tratamiento HyperCVAD durante el cual los pacientes con enfermedad siguen vivos	Cualitativa	Nominal	1.- si 2.- no

ASPECTOS ETICOS

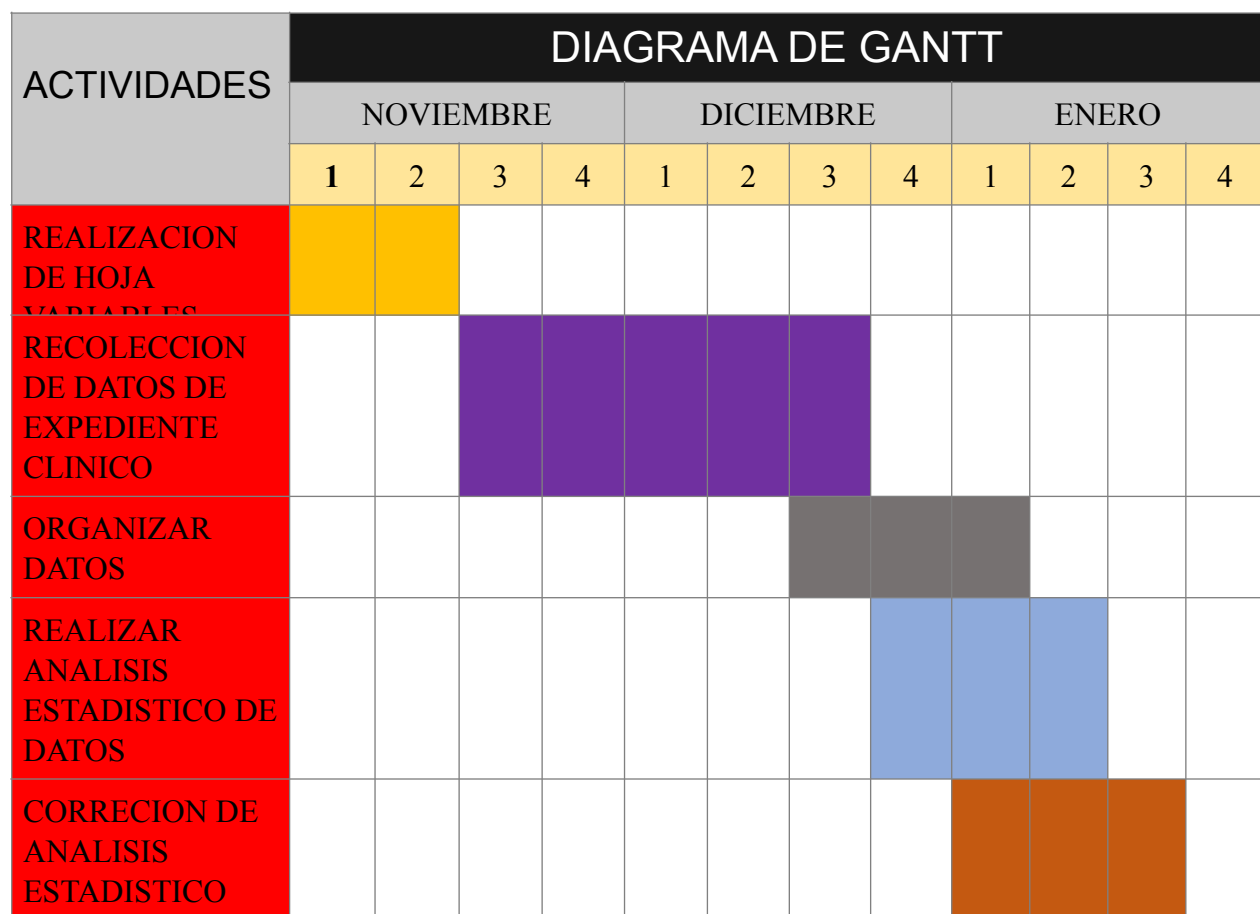
La presente investigación se encuentra apegada a las normativas indicadas en la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial en cuanto a los principios generales riesgos, beneficios, grupo de personas, requisitos científicos para protocolos de investigación, así como privacidad y confidencialidad (60).

Se trabajará conforme a la ley general de salud de acuerdo al título 5to que establece lineamientos para la investigación para la salud (61), así como lo establecido por el comité de ética del hospital general Dr. Eduardo Vázquez N. se presenta la carta de confidencialidad de datos para manejo de la información de los pacientes facilitada para el estudio y los resultados de esta investigación (ANEXO 1)

Por respeto a la confidencialidad de las personas cuyos expedientes se incluyeron en este estudio no se identificarán las boletas con el nombre del paciente y se guardó en el anonimato

La beneficencia prohíbe causar daño a las personas, debido a que ya todos los estudios necesarios ya han sido realizados y solo se recolectara datos de las personas incluidas en esta investigación, los pacientes no correrán ningún riesgo. Estos datos podrán ayudar a los médicos a tomar la decisión de continuar con este esquema quimioterápico y a las personas con leucemia linfoblástica aguda a la supervivencia a largo plazo y a la curación de la enfermedad.

Este estudio se categoriza como una categoría I sin riesgo se trata de una investigación observacional en la que no se realiza ninguna intervención de variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas participantes, solamente



FINALIZACION DE ANALISIS ESTADISTICO													
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

RECUROS HUMANOS

- A.- Médico residente Jonathan de Jesus Ulloa Peregrina

- b.- Asesor experto Dra. Lourdes Esthela Juan Lien Chang

- c.- Asesor metodológico Dr. Maria del Rocio Hernandez Morales

2.- RECURSOS MATERALES

- Computadora
- Conexión a internet
- Cartuchos de tintas
- Borradores
- Lapiceros
- Expedientes clínicos
- Mesa
- silla

3.- RECURSOS FINANCIEROS

No se requiere

ANEXO 1

Carta confidencialidad

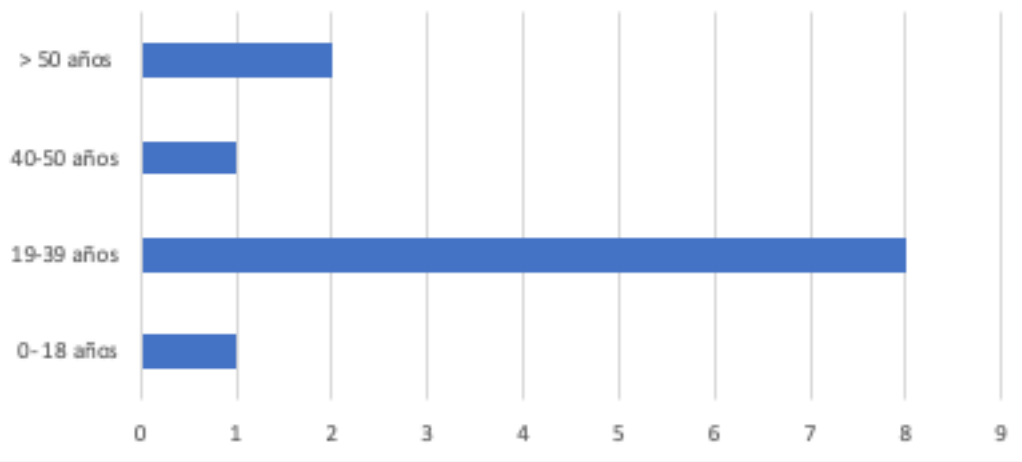
RESULTADOS

GRUPO DE ESTUDIO

Durante el período del estudio, se recabaron 90 expedientes de los cuales solo 51 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, treinta y ocho pacientes recibieron Hyper-CVAD original y trece pacientes comenzaron con otros regímenes intensivos, la mediana de edad de los pacientes fue 28 años (en un rango de los 16 a los 56 años) (ver gráfico 1), 21 pacientes pertenecieron al sexo femenino y 30 pacientes al género masculino como se muestra en el grafico 2, a ningún paciente se le realizo la detección

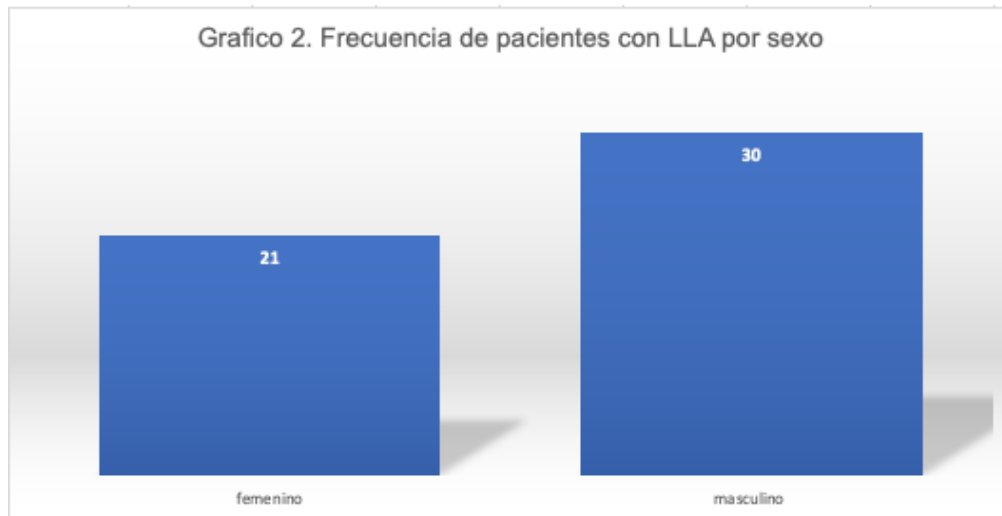
cromosoma Philadelphia, del total de los pacientes ninguno recibió trasplante alogénico de medula ósea.

Grafico 1. Frecuencia de pacientes con LLA por grupo de edad



Datos obtenidos: fuente de investigación

Grafico 2. Frecuencia de pacientes con LLA por sexo



Datos obtenidos: fuente de investigación

Un total de 13 pacientes (25.5%) presentaron esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatía. En la tabla 1. Se describen las características bioquímicas de los pacientes en donde se observó una elevación significativa de leucocitos así como en la carga tumoral inferida por el valor de DHL.

Las características bioquímicas de los pacientes se expresan en la tabla 1.

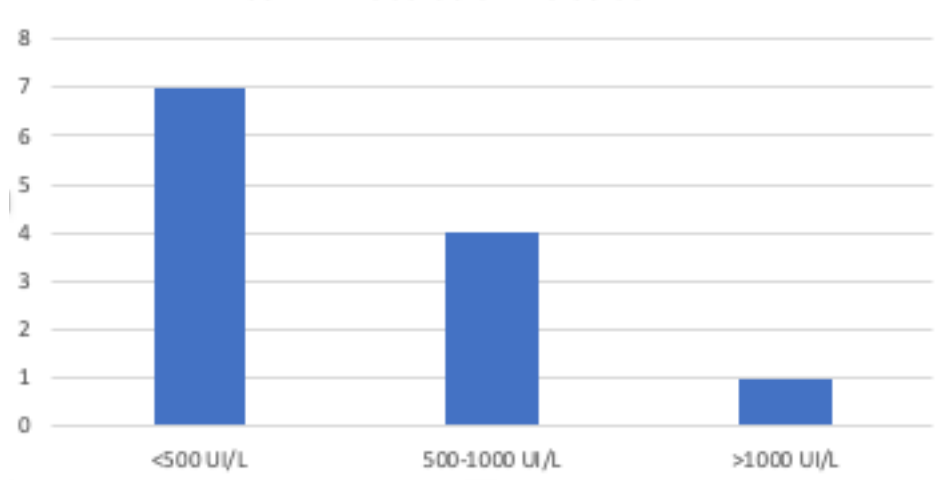
Tabla 1. Descripción de parámetros bioquímicos de pacientes con LLA

Variable	Media	Intervalo
Leucocitos	61.36 / μ L,	0.1-393.7 / μ L,
Plaquetas	53.7 / μ L,	2-311 / μ L,
Hemoglobina	7.4 g/dl,	3.4-16 g/dl,
Creatinina	0.8 mg/dL	0.4-5.7 mg/dL
Deshidrogenasa láctica	664.24 UI/L	110-2225 UI/L
Fosfatasa alcalina	174.45 UI/L	38-1907 UI/L
Acido urico	7.347 mg/dL	1.2-17.1 mg/dL
Bilirrubina total	1.314 mg/dL	0.2-7.6 mg/dL

Datos obtenidos: fuente de investigación

Con respecto al inmunofenotipo en este estudio se reportó que seis pacientes (11.7%) eran LLA de células T, 8 pacientes (15.6%) eran LLA de células B, 12 pacientes (23.5%) eran LLA de células Pre B, 25 pacientes (49%) eran LLA de células aberrantes. Entre las variables que cataloga como la carga tumoral en pacientes con LLA se ha reportado la DHL, en los pacientes de esta investigación se reportaron los siguientes resultados que se muestran en el gráfico 3.

Gráfico 3. Frecuencia de pacientes sobrevivientes con LLA acorde a niveles de DHL



Datos obtenidos: fuente de investigación

RESULTADOS DE LA TERAPIA

Doce pacientes (23.5%) sobrevivieron libres de enfermedad como puede observarse en la tabla 3.

El 5.8% (n=3) de género femenino y 17.6% (n=9) pertenecientes al sexo masculino ($p=0.193$), en cuanto a las características por inmunofenotipo se reportó que la sobrevida libre de enfermedad para LLA de células T fue el, 5.8% ($p=0.274$), la sobrevida libre de enfermedad para LLA de células B fue 3.9%, la sobrevida libre de enfermedad para LLA de células pre B fue 1.9%, la sobrevida libre de enfermedad para LLA de células aberrantes fue 11.7% (ver tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de sobrevida de pacientes con LLA por inmunofenotipo

INMUNOFENOTIPO	SOBREVIDA LIBRE ENFERMEDAD
Células T	3 pacientes
Células B	2 pacientes
Células precursores B	1 pacientes
Células aberrantes	6 pacientes

Datos obtenidos: Fuente de investigación

En pacientes en que se aplicó Hyper-CVAD como rescate el 7.6% presento sobrevida libre de enfermedad, en cuanto a riesgo de las LLA, los pacientes con riesgo alto presentaron un 21.5% de sobrevida, mientras que LLA de bajo riesgo presento un 1.9% (como se muestra en la tabla 3), la respuesta completa se presentó mayormente en edad 19- 39 años que corresponde al 17% mientras que en el mismo rango de edad la mortalidad se presentó en el 56% de los pacientes, La sobrevida global reportada fue del 43.1%

Tabla 3. Frecuencia de sobrevida de pacientes con LLA por riesgo

RIESGO	SOBREVIDA LIBRE ENFERMEDAD
ALTO RIESGO	11 pacientes
BAJO RIESGO	1 paciente

Datos obtenidos: Fuente de investigación

ENFERMEDAD EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

De los 51 pacientes estudiados 3 presentaron afección en sistema nervioso central mientras que 48 no, durante la aplicación de esquema de quimioterapia como se observa en el grafico 4.



Datos obtenidos: fuente de investigación

DISCUSION

La falla a tratamiento en adultos con LLA se le ha atribuido a diferentes causas entre ellas el incremento en la frecuencia de LLA de alto riesgo, la presencia de aberrantes en el inmunofenotipo, resistencia a agentes quimioterápicos, baja tolerancia y complicaciones asociadas a tratamiento.

El régimen hiper-CVAD se desarrolló en el MD Anderson Cancer Center en donde se demostró una respuesta completa en el 81% de los pacientes evidenciándose baja respuesta en pacientes con cromosoma philadelphia positivo, leucocitosis, trombocitopenia y hepatomegalia(38), está inspirado en un régimen de LLA tipo Burkitt infantil, así mismo es uno de los regímenes utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de rutina de la LLA de adultos en muchos países, como lo fue en nuestra practica durante el periodo de estudio, treinta y ocho pacientes de 51 (74%) que recibieron quimioterapia intensiva habían sido tratados con este régimen desde un inicio, no se observaron muertes durante la quimioterapia inducción en este grupo de pacientes, y más de la mitad de estos pacientes se clasificaron en alto riesgo.

En este estudio retrospectivo, el tratamiento con Hyper-CVAD no logro superar el 50% de respuesta completa en los pacientes, presentándose únicamente en el 23.5%, dentro de los efectos adversos que presentaron los pacientes fue la neutropenia febril,

náuseas y vómitos, la sobrevida en pacientes que se utilizó Hyper-CVAD como rescate fue del 7.6% mucho menor a lo reportado por J. Jabbour et. cols(55).

Sin embargo varios autores han demostrado que se obtienen mejores resultados en adolescentes y en jóvenes adultos, utilizando protocolos inspirados en regímenes pediátricos, La edad mediana en nuestro grupo de pacientes fue de 28 años en comparación con el protocolo de Berlín-Frankfurt-Muenster (BFM) el cual se realizó en adultos jóvenes con una mediana de edad de 21 años, comparándose con Hyper-CVAD sin demostrarse diferencias significativas en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad(39)

El trasplante alogénico de medula ósea es otra alternativa en adultos con LLA, sin embargo, grandes estudios han presentado resultados variables, en un estudio francés el trasplante alogénico mejoro la supervivencia libre de enfermedad únicamente en pacientes con LLA de alto riesgo (39), en este estudio ningún paciente recibió trasplante alogénico, lo cual se puede tomar como una limitante en los desenlaces primarios.

Como otra posible limitación de este estudio, en nuestro programa de profilaxis no aplicamos la dosis intratecal dentro del primer curso de quimioterapia intensiva, siendo diferente al estudio original de Hyper-CVAD, sin embargo, se reportó un 5.9% de afectación en sistema nervioso central comparado con lo que se reporta en este estudio de Buyukasik et. cols (35).

Se ha informado que la mediana de tiempo para comenzar el curso posterior es de 21 días en la publicación original del Hyper-CVAD, tan pronto como el recuento de leucocitos sea superior a $3 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas superior a $60 \times 10^9/l$ (35), en nuestra practica este intervalo fue más largo aproximadamente 28 dias (datos no presentados), sin embargo considerando las altas tasas de muertes por toxicidades, no creemos que ciclos más cortos pudieran mejorar los resultados, así mismo se han informado que la alta tasa de toxicidad con este protocolo también es una preocupación importante para otros grupos.

En la era antes de los inhibidores de tirosin cinasa, la positividad del cromosoma phipadelphia confería un mal pronóstico con tasas de supervivencia menores al 20%, el tratamiento con inhibidor de tirosin cinasa imatinib incremento la tasas de supervivencia en 60% reportado en el estudio de Chalandon Yves(33), dentro de las debilidades de este estudio es que a pesar de contar con inmunofenotipo no se logró la identificar la presencia de cromosoma philadelphia y ninguno de los pacientes recibió tratamiento con imatinib lo cual hubiera podido categorizar mejor a los pacientes y presentar una mayor tasa de supervivencia, así mismo no se identificó presencia de cariotipo no pudiéndose catalogar dentro de las 4 clasificaciones (hiperdiploidía, pseudodiploidia, diploidía y hipodiploidía.

En conclusión, estos datos retrospectivos muestran que el hiper-CVAD, en su forma original era un régimen menos favorable en nuestras manos, principalmente debido a la alta tasa de mortalidad sin recaída.

El riesgo de recaída seguía siendo alto con este régimen. Es fundamental confirmar estos hallazgos con estudios prospectivos aleatorizados, ya que el hiper-CVAD es un régimen de quimioterapia muy popular para la LLA en adultos.

Es necesario mejorar los regímenes de primera línea identificando alteraciones que pudieran ser un blanco de tratamiento como son los inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación para la T (9:22) (q34;q11) así como el uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20 en pacientes con LLA-B que expresen CD20 en su superficie(27), Blinatumomab el cual se dirige simultáneamente a CD19 presente en la mayoría de precursores B y CD3 presente en células T citotóxicas, se han identificado recientemente nuevos blancos terapéuticos como la inhibición de la vía NOTCH y la vía 3-cinasa/Akt/mTOR(20).

CONCLUSIONES

La literatura internacional describe que el esquema Hyper-CVAD presenta una alta tasa de sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, en nuestro estudio no se logró demostrar dicha efectividad, consideramos que algunas limitantes fue la muestra pequeña de pacientes, la presencia de marcadores aberrantes, la no realización del cromosoma Philadelphia, la no realización de los cariotipos y la inaccesibilidad a terapia blanco; sin embargo hasta el día de hoy los estudios acerca del uso de este esquema de quimioterapia en pacientes con LLA, son escasos, siendo este el primero que se realiza en el servicio de hematología de los servicios de la secretaria de salud, este estudio permitirá que las autoridades sanitarias conozcan las necesidades requeridas en este tipo de pacientes para su mejor abordaje terapéutico y mejora de su pronóstico de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Jalaiekhoo H. Modified Hyper-CVAD for adult ALL. 2018.
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Vol. 7, Blood Cancer Journal. Springer Nature; 2017.
3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:v69–82.
4. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. Vol. 115, *Environmental Health Perspectives*. 2007. p. 138–45.
5. Conter D v, Biondi PA. Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. Available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>
6. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1146–62.
7. Rodríguez-Rodríguez S, Pomerantz A, Demichelis-Gómez R, Barrera-Lumbreras G, Barrales-Benítez O v, Lopez-Karpovitch X, et al. Impact of Aberrant Antigens in the Outcome of Patients with Acute Leukemia at a Referral Institution in Mexico City [Internet]. Vol. 68, *Rev Inves Clin*. 2016. Available from: www.clinicalandtranslationalinvestigation.com

8. Saleh K, Fernandez A, Pasquier F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
9. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. 2017; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/130/19/2064/1403168/blood743252.pdf>
10. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*. 2005;7(2):129–41.
11. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015 Dec 1;121(23):4158–64.
12. Kim DY, Joo YD, Lim SN, Kim SD, Lee JH, Lee JH, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. 2015; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/126/6/746/1391077/746.pdf>
13. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. Vol. 18, *Journal of Clinical Oncology*. 2000.
14. Contreras Yametti GP, Ostrow TH, Jasinski S, Raetz EA, Carroll WL, Evensen NA. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: Current practice and future directions. Vol. 13, *Cancers*. MDPI AG; 2021.
15. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: A Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5477–85.
16. Zeng Q, Xiang B, Liu Z. Comparison of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and TKI combined with chemotherapy for adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Vol. 10, *Cancer Medicine*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 8741–53.
17. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2019 Jun 1;54(6):798–809.
18. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult [Internet]. Vol. 15, *J Oncol Pract*. 2019. Available from: <https://doi.org/10.>
19. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2097–101.

20. Bassan R, Bourquin JP, Deangelo DJ, Chiaretti S. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY New Approaches to the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
21. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome - Negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Aug 20;28(24):3880–9.
22. Jabbour E, Kantarjian H. Hyper-CVAD in 2021: Lessons Learned and New Approaches. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Sep 12];21:S82–4. Available from: <http://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152265021012210/fulltext>
23. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2004 Dec 15 [cited 2022 Sep 12];101(12):2788–801. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.20668>
24. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y Protocolo 0195 [Internet]. [cited 2022 Sep 13]. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41257>
25. Rausch CR, Jabbour EJ, Kantarjian HM, Kadia TM. Optimizing the use of the hyperCVAD regimen: Clinical vignettes and practical management. *Cancer* [Internet]. 2020 Mar 15 [cited 2022 Sep 13];126(6):1152–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.32606>
26. Comparación del Hyper-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un hospital de México [Internet]. [cited 2022 Sep 13]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000300018
27. Experiencia del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en recaída en el Hospital General de México | Revista Médica del Hospital General de México [Internet]. [cited 2022 Sep 13]. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-experiencia-del-tratamiento-leucemia-linfoide-X0185106310903097>
28. Crespo-Solis E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, Rozen-Fuller E, Pérez-Rocha F, Nava-Gómez C, et al. Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA). *Cancer Med* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Sep 13];7(6):2423–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.1513>
29. Felipe Combariza J, Casas CP, Rodriguez M. *Rev Colomb CanCeRol* 2007;11(2):92-100 93.
30. Çiftçiler R, Sevindik ÖG, Tekgündüz AİE, Erkurt MA, Vural F, Turgut B, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia in Routine Practice: A Turkish Multicenter Study. *Turk J Haematol* [Internet]. 2019 May 27 [cited 2022 Sep 13];36(3):169–77. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6682776>

31. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2022 Sep 13];94(5):1492–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920506/>
32. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F, Garcia-Manero G, Borthakur G, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011 Feb 1;11(1):54–9.
33. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Jun 11;125(24):3711–9.
34. Cassaday RD, Stevenson PA, Wood BL, Becker PS, Hendrie PC, Sandmaier BM, et al. Description and prognostic significance of the kinetics of minimal residual disease status in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with HyperCVAD. *Am J Hematol*. 2018 Apr 1;93(4):546–52.
35. Buyukasik Y, Acar K, Kelkitli E, Uz B, Serefhanoglu S, Ozdemir E, et al. Hyper-CVAD regimen in routine management of adult acute lymphoblastic leukemia: A retrospective multicenter study. *Acta Haematol*. 2013 Sep;130(3):199–205.
36. Erkut N, Akidan O, Selim Batur D, Karabacak V, Sonmez M. Comparison between Hyper-CVAD and PETHEMA ALL-93 in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Center Study. *Chemotherapy*. 2018 Nov 1;63(4):207–13.
37. Morris K, Weston H, Mollee P, Marlton P, Gill D, Kennedy G. Outcome of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with hyperfractionated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone/methotrexate, cytarabine: Results from an Australian population. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jan;52(1):85–91.
38. Xu W, Li JY, Qian SX, Wu HX, Lu H, Chen LJ, et al. Outcome of treatment with Hyper-CVAD regimen in Chinese patients with acute lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2008 Jun;32(6):930–5.
39. Portugal RD, Loureiro MM, Garnica M, Pulcheri W, Nucci M. Feasibility and outcome of the Hyper-CVAD regimen in patients with adult acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(1):52–7.
40. Li Y, Zou D, Zhao Y, Wang J, Qiu L. Clinical characteristics and treatment outcome of adult acute lymphoblastic leukemia with t(4;11)(q21;q23) using a modified hyper-cvad regimen. *Acta Haematol*. 2009 Oct;122(1):23–6.
41. Alacacioglu I, Medeni SS, Ozsan GH, Payzin B, Sevindik OG, Acar C, et al. Is the BFM regimen feasible for the treatment of adult acute lymphoblastic Leukemia? A retrospective analysis of the outcomes of BFM and hyper-CVAD chemotherapy in two centers. *Chemotherapy*. 2014 May 28;60(4):219–23.
42. Castagnola C, Lunghi M, Caberlon S, Bonfichi M, Pascutto C, Lazzarino M. Long-term outcome of Ph-negative acute lymphoblastic leukaemia in adults: A single centre experience. *Acta Haematol*. 2005 Jun;113(4):234–40.

43. Layden BT, Joseph M, Tallman MS, Platanias LC. Acute lymphoblastic leukemia in a patient with chronic cyanoacrylate exposure. *Acta Haematol.* 2008 Jan;118(4):242–3.
44. Cristiano G, Nanni J, Sartor C, Parisi S, Marconi G, Barbato F, et al. Clinical Efficacy of Ponatinib in Philadelphia-Positive T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with Extramedullary Involvement. *Acta Haematol.* 2021 Nov 1;144(6):688–92.
45. Yamamoto K, Kawamoto S, Mizutani Y, Yakushijin K, Yamashita T, Nakamachi Y, et al. Mixed Phenotype Acute Leukemia with t(12;17)(p13;q21)/TAF15-ZNF384 and Other Chromosome Abnormalities. *Cytogenet Genome Res.* 2016 Nov 1;149(3):165–70.
46. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2022 Sep 13];106(7):1569–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16502413/>
47. Abaza Y, M. Kantarjian H, Faderl S, Jabbour E, Jain N, Thomas D, et al. Hyper-CVAD plus nelarabine in newly diagnosed adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol.* 2018 Jan 1;93(1):91–9.
48. Jabbour E, Sasaki K, Short NJ, Ravandi F, Huang X, Khoury JD, et al. Long-term follow-up of salvage therapy using a combination of inotuzumab ozogamicin and mini-hyper-CVD with or without blinatumomab in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2021 Jun 15;127(12):2025–38.
49. Jonas BA, Fisch SC, Rosenberg AS, Hoeg RT, Tuscano JM, Abedi M. Phase I study of escalating doses of carfilzomib with HyperCVAD in patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Sep 13];96(4):E114–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476436/>
50. Garcia-Manero G, Kantarjian HM. The hyper-CVAD regimen in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2000 [cited 2022 Sep 13];14(6):1381–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11147229/>
51. Almanza-Huante E, Espinosa-Bautista K, Rangel-Patiño J, Demichelis-Gómez R. Comparison of Two Pediatric-Inspired Regimens to Hyper-CVAD in Hispanic Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Jan 1;21(1):55-62.e2.
52. El-Cheikh J, el Dika I, Massoud R, Charafeddine M, Mahfouz R, Kharfan-Dabaja MA, et al. Hyper-CVAD Compared With BFM-like Chemotherapy for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. A Retrospective Single-Center Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017 Mar 1;17(3):179–85.
53. Garcia KLA, Cherian S, Stevenson PA, Martino CH, Shustov AR, Becker PS, et al. Cerebrospinal fluid flow cytometry and risk of central nervous system relapse after hyperCVAD in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Sep 13];128(7):1411–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.34073>
54. Morita K, Kantarjian HM, Sasaki K, Issa GC, Jain N, Konopleva M, et al. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia in lymphoid blastic phase and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with hyper-CVAD and dasatinib. *Cancer.* 2021 Aug 1;127(15):2641–7.

55. Sasaki K, Kantarjian HM, Morita K, Short NJ, Konopleva M, Jain N, et al. Hyper-CVAD plus ofatumumab versus hyper-CVAD plus rituximab as frontline therapy in adults with Philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2021 Sep 15;127(18):3381–9.
56. Duong VH, Begna KH, Kashanian S, Sweet K, Wang ES, Caddell R, et al. Favorable outcomes of acute leukemias of ambiguous lineage treated with hyperCVAD: a multi-center retrospective study. *Ann Hematol*. 2020 Sep 1;99(9):2119–24.
57. Kozłowski P, Åström M, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Hägglund H, et al. High relapse rate of T cell acute lymphoblastic leukemia in adults treated with Hyper-CVAD chemotherapy in Sweden. *Eur J Haematol*. 2014;92(5):377–81.
58. Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, Mirro J, Ochs J, Rivera G, et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt’s lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* [Internet]. 1986 [cited 2022 Sep 13];4(12):1732–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3491184/>
59. Law MF, Chan HN, Kong SY, Lai HK, Ha CY, Ng C, et al. Clinical outcomes of patients with acute lymphoblastic leukemia receiving the hyper-CVAD regimen and assessment of the risk of hepatitis flares due to hepatitis B virus reactivation after chemotherapy. *Archives of Medical Science*. 2022;18(1):121–8.
60. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association [Internet]. [cited 2022 Nov 5]. Available from: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
61. de Diputados C, Congreso De DH, Unión LA. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD.

MODELO DE CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-INVESTIGADORES/AS

Puebla., Pue a 05 de enero de 2024

Yo Jonathan de Jesus Ulloa Peregrina investigador/a del Hospital Eduardo Vázquez N hago constar, en relación al protocolo No. 12/CEI/AUT/2022 titulado: **CARACTERISTICAS DE SOBREVIDA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA CON ESQUEMA HYPER-CVAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA ATENDIDOS EN UN HOSPITAL GENERAL** que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

Jonathan de Jesus Ulloa Peregrina
(firma y nombre del Investigador/a)

MODELO DE CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO Revisor De Expedientes Clínicos

Yo, Jonathan de Jesus Ulloa Peregrina en mi carácter de revisor de expedientes clínicos entiendo y asumo que, de acuerdo al **Art.16**, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: **CARACTERISTICAS DE SOBREVIDA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA CON ESQUEMA HYPER-CVAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA ATENDIDOS EN UN HOSPITAL GENERAL** y cuyo(a) investigador(a) responsable es **Jonathan de Jesus Ulloa Peregrina** Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del **Art. 14**¹ de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Jonathan de Jesus Ulloa Peregrina
(Nombre)

(Firma)

05/01/2024
(Fecha)

¹ "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"