

Leucemia linfoblástica con compromiso de SNC: evaluación del líquido cefalorraquídeo al diagnóstico por citometría de flujo

Lymphoblastic leukemia with CNS compromise: evaluation of cerebrospinal fluid at diagnosis by flow cytometry

Trabajo Integrador Final destacado del curso superior de hematología – año 2019

Parellada ME
Hospital Ramos Mejía

elviparellada@hotmail.com

Fecha recepción: 18/07/2019
Fecha aprobación: 21/08/2019



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 2: 56-64
Mayo - Agosto 2019

Palabras claves: LLA,
SNC,
citometría de flujo.

Keywords: ALL,
CNS,
flow cytometry.

Resumen

Introducción: la citomorfología por *cytospin* (CC) es, hasta el momento, el método patrón oro para la detección de linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y para guiar las decisiones terapéuticas. La citometría de flujo (CMF) es un método utilizado para identificar el linaje de células en muestras de médula ósea, sangre y otros tejidos. Sin embargo, no existe consenso aun sobre el valor de su aplicación en muestras de LCR. **Objetivos:** explorar el valor del análisis del LCR por CMF para diagnosticar compromiso de sistema nervioso central (SNC) en adolescentes y adultos jóvenes (AYA) y adultos con diagnóstico de LLA en el Hospital Ramos Mejía y determinar su impacto en la sobrevida global (SG), comparar el rendimiento de la CMF y la CC, y determinar factores clínicos/analíticos independientes asociados al compromiso de SNC en LLA. **Materiales y métodos:** estudio retrospectivo de 25 pacientes con LLA diagnosticados entre los años 2015 a 2018, 33 muestras de LCR fueron evaluadas por CC y CMF al momento del diagnóstico y ante sospecha de recaída, quedando divididos en tres grupos

según los resultados: CC y CMF (-), CC (-) CMF (+), CC (+) CMF (+). Los últimos dos grupos fueron interpretados como SNC (+) y tratados como tal. La SG de los tres grupos fue comparada. **Resultados:** la sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) de la CMF fue mayor a la de la CC. Las SG de los grupos CC-/CMF-, CC-/CMF+, CC+/CMF+ fueron de 25, 16 y 13 meses, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p=0,730$). El inmunofenotipo T resultó ser estadísticamente significativo para el compromiso de SNC ($p=0.02$). **Conclusión:** la CMF demostró mayor sensibilidad para la detección de compromiso de SNC en LLA. En este estudio las diferencias en SG no resultaron ser estadísticamente significativas. El tamaño muestral no lo permite, pero se infiere que, tal como lo demuestran estudios internacionales, esta técnica de estudio disminuye el subdiagnóstico del compromiso leucémico en SNC.

Introducción

La LLA es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación y acumulación de células progeni-

toras linfoides anormales en la médula ósea y/o en sitios extramedulares^(1,2). Su incidencia ajustada a la edad es de 1,6^(2,4) a 1,7^(1,3) de cada 100.000 individuos por año en Estados Unidos, y no contamos por el momento con la incidencia estimada en Argentina en pacientes adultos. El Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) realizado entre los años 2000 a 2008 calculó una incidencia de 45,7 casos por cada 1.000.000 de niños menores de 15 años por año⁽⁵⁾. Los estudios en poblaciones demuestran que la LLA tiene una distribución bimodal, presentando un primer pico de incidencia a los 5 años de edad y el segundo alrededor de los 50 años, ocurriendo el 80% de los casos en niños y el resto en adultos⁽²⁾, en quienes se presentan los mayores desafíos terapéuticos, ya que los esquemas quimioterápicos están en gran parte basados en regímenes pediátricos diseñados décadas atrás, con menos conocimiento de la biología de esta neoplasia, que muestra diferencias trascendentes en cada grupo etario⁽³⁾. Estos regímenes consisten en ciclos de poliquimioterapia de inducción, consolidación/intensificación y mantenimiento asociados a quimio-profilaxis intratecal imprescindible del SNC. Con ellos actualmente, las tasas de curación van de 90% a 60% en niños y adolescentes, respectivamente⁽²⁾. En cambio, en la población adulta, a pesar de lograr remisión completa (RC) de 80% a 90%, las tasas de remisión a largo plazo no superan el 30% al 40% debido a tasa alta de recaídas; evidenciando que la diferente biología de la neoplasia, junto a comorbilidades frecuentes, diferencias psicosociales y de contención con respecto a la población pediátrica, influyen negativamente sobre la terapia, pudiendo contribuir en el posterior desarrollo de resistencia a la quimioterapia y, por lo tanto, conducir a la recaída^(1,2). Entre las leucemias agudas que se presentan en los adultos, las linfoides ocupan el segundo lugar, en cuanto a frecuencia, detrás de las mieloides. En este grupo etario predominan las que se desarrollan a partir de células precursoras de linaje B (75%). El compromiso del SNC al diagnóstico se detecta en un 5-10% de los pacientes, confiriendo peor pronóstico y requerimiento de terapia dirigida a dicha localización. Además, las recidivas en SNC constituyen una de las razones principales de falla del tratamiento durante el seguimiento a corto, mediano y largo plazo estimadas entre 7-15%⁽⁴⁾. Ciertas características de la neoplasia son consideradas

factores de riesgo de compromiso del SNC al momento del diagnóstico, como el fenotipo B maduro, fenotipo T, BCR-ABL 1/Phi (+), hiperleucocitosis, LDH elevada indicando alto recambio celular, que permiten sospecharla^(3,6), mientras que la recaída en SNC (especialmente en edad pediátrica) suele estar marcadamente asociada a fenotipo T, hiperleucocitosis, citogenético de alto riesgo como t(9;22) (q34.1;q11.2), BCR-ABL1, t(v;11q23.3), reordenamiento KMT2A, hipodiploidía, punción lumbar traumática y compromiso de SNC al diagnóstico⁽⁴⁾. En términos de terapéutica, la profilaxis y el tratamiento del SNC en LLA consisten habitualmente en la administración intratecal de citarabina, metotrexate y dexametasona (Ara-C-MTX-Dx), este último, además, contribuye a disminuir la incidencia de meningitis aséptica provocada por las otras drogas. La administración sistémica de altas dosis de Ara-C y MTX, con reconocida capacidad de atravesar la barrera hemato encefálica (BHE), no parecen poder erradicar la totalidad de células leucémicas en los tejidos encefálicos, de ahí que la terapia intratecal sea fundamental⁽⁷⁾.

Habitualmente, el diagnóstico de compromiso del SNC por LLA surge de la visualización mediante microscopía de células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por citología convencional y CC, que es considerado el método patrón oro⁽⁷⁾. El Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA)⁽³⁾ recomienda realizar examen del LCR al diagnóstico por:

- ✓ citología convencional / recuento en cámara
- ✓ cito -morfología por cytopspin (CC);
- ✓ junto a datos clínicos y/o imagenológicos definiendo el compromiso de SNC (Estatus 3) ante:
 - lesión tumoral en cerebro o meninges, evidenciada en tomografía computada (TC), o en resonancia magnética (IRM).
 - parálisis de par craneal aunque no se detecten blastos en el LCR ni lesiones tumorales en la TC y/o IRM
 - compromiso de retina aunque no se detecten blastos en el LCR ni lesiones tumorales en la TC y/o IRM.
 - presencia de > 5 células/micro litro que analizadas en el *cytopspin* corresponden mayoritariamente a blastos, obtenidas mediante punción lumbar no traumática⁽³⁾.

Resultados distintos a los indicados como positivos

caen dentro de la categoría estatus 1 o 2.

Sin embargo, la escasez de células en el LCR, las similitudes morfológicas entre células malignas y benignas y otros factores técnicos, etc. implican que la citología convencional y la evaluación por CC ya no sean consideradas las técnicas patrón oro en el significado estricto del concepto.

En el presente, la CMF es ampliamente utilizada para identificar el linaje de células en muestras de médula ósea, sangre periférica y, menos frecuentemente, en otros medios y tejidos. También representa una de las herramientas que permite evaluar la existencia de enfermedad residual durante el tratamiento⁽⁸⁾. Sin embargo, hasta el momento no existe consenso sobre el valor de su aplicación como parámetro para definir conducta terapéutica cuando es utilizada para evaluar muestras de LCR.

En la certeza de que en materia de investigación la leucemia linfoblástica es un campo en progreso, expongo a continuación mi aporte al problema citado. Propongo realizar un estudio descriptivo sobre los datos obtenidos de pacientes con diagnóstico de LLA, que tenga como objetivo explorar el alcance del análisis por CMF del LCR de estos pacientes, y evaluar su impacto en la SG, entendiéndose este concepto como el periodo de tiempo transcurrido desde el inicio de seguimiento del paciente hasta el último control realizado o el fallecimiento del mismo.

Materiales y métodos

La investigación corresponde a un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo cuyo **principal objetivo es evaluar el valor del análisis del LCR por CMF para diagnosticar compromiso de SNC en adolescentes, adultos jóvenes y adultos mayores con diagnóstico de LLA y determinar su impacto en la SG**. Para ello, los pacientes fueron divididos en tres grupos según los resultados de CMF y CC. Se analizó la SG de los tres grupos. Los objetivos secundarios fueron comparar el rendimiento de la CMF y el CC, y determinar factores clínicos/analíticos independientes asociados al compromiso de SNC en LLA.

1. Pacientes

Se incluyeron pacientes adolescentes y adultos jóvenes (AYA), población comprendida entre los 15 y 39 años y adultos mayores con diagnóstico de LLA realizado entre los años 2015 a 2018, los cuales fueron diagnosticados y/o tratados en el Hospital

General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía, institución de salud académica y de referencia para población sin cobertura social, ubicada en Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Los pacientes fueron categorizados en LLA B o LLA T según la expresión inmunofenotípica, y en riesgo intermedio o alto según la estratificación por “grupos de riesgo adaptados de protocolos pediátricos tipo BFM”.

2. Protocolos de tratamiento

Los pacientes recibieron mayoritariamente tratamientos quimioterápicos con protocolo pediátrico ALLIC 2010, protocolo 8-LLA-06, y una minoría recibieron tratamientos tipo PETHEMA o HyperCVAD. Los pacientes Phi + recibieron además tratamiento con inhibidor de tirosina kinasa (ITK), imatinib o dasatinib. Aquellos pacientes de alto riesgo con donante relacionado histoiéntico fueron consolidados con trasplante alogénico de médula ósea. Para los pacientes que no tuvieron criterio de trasplante y/o aquéllos que no contaron con un donante histoiéntico al menos 8/10, la quimioterapia y posterior mantenimiento fueron la alternativa de consolidación.

3. Evaluación y tratamiento del LCR

La evaluación del LCR para detectar compromiso de SNC se realizó por medio de punción lumbar (PL) **al diagnóstico y en sospecha de recaída**. Todas las muestras del estudio fueron recolectadas luego de obtener consentimiento informado por escrito de los pacientes mayores de 18 años y de tutores legales en el caso de pacientes menores de edad. Todos los pacientes recibieron quimioterapia triple intratecal (TIT) con Ara-C 33 mg, MTX 15 mg y Dx 4 mg como profilaxis de SNC; aquéllos que fueron diagnosticados con infiltración leucémica en SNC recibieron dos PL con TIT por semana hasta negativización por CMF, seguida de dos PL con TIT una por semana para consolidar; con un máximo de 8 PL con TIT durante la inducción. El LCR fue evaluado por analizador automatizado bioquímico, CC y CMF.

Las punciones lumbares fueron realizadas luego de constatar un recuento plaquetario de al menos 50.000/mm³, previo al inicio del tratamiento con corticoides y/o quimioterapia; a excepción de una paciente cuya PL fue realizada posterior al inicio de corticoides por tratarse de una LLA B hiperleucocitaria diagnosticada durante un fin de semana. Se obtuvo un volumen de LCR de 2 a 3 ml aproximadamente en un tubo sin reactivo, utilizado para el

análisis por analizador automatizado bioquímico y *cytospin*; y una segunda muestra con similar volumen en un tubo con Transfix, utilizado para el análisis por CMF. Las muestras para *cytospin* fueron centrifugadas en un portaobjetos durante 5 minutos utilizando una citocentrífuga, fijadas y coloreadas con May-Grünwald Giemsa y finalmente examinadas bajo microscopía óptica por médicos residentes de hematología y médicos hematólogos del hospital, con desconocimiento del resultado de la CMF. **La positividad del cytospin se determinó por la presencia e identificación morfológica de blastos en una muestra con al menos 5 células, no traumática.** Las muestras para CMF fueron enviadas en tubos con Transfix dentro de las dos primeras horas de realizada la extracción, analizadas en un citómetro de flujo marca B.D de ocho colores en el laboratorio de Inmunología del Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G Durand". Se realizó inmunomarcación directa utilizando panel de anticuerpos monoclonales conjugados con cianinas, PECy7, APC, APCH7, V450 y V500 para la detección inicial de CD45, CD34, MPO, CD79a, CD19, CD7, CD3, CD138, analizados por los programas FACS-Diva e Infinicyt. Según el inmunofenotipo detectado se amplificó el panel de anticuerpos utilizados para categorizar con mayor precisión el subtipo. **Se consideró positiva la muestra con presencia de > 10 eventos (equiparables a células) con inmunofenotipo clonal B o T.**

4. Análisis estadístico:

Se construyó una base de datos individual para cada paciente con datos clínicos y analíticos, y fueron analizados estadísticamente por el programa informático EpiInfo(7). Para el análisis de variables categóricas se usó el test de Chi² o Fisher, y para las variables continuas el test de Mann-Whitney U. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Quedaron constituidos tres grupos distintos según los resultados de CC y CMF:

- 1) CC (-) y CMF (-): SIN compromiso de SNC
- 2) CC (-) y CMF (+): CON compromiso de SNC
- 3) CC (+) y CMF (+): CON compromiso de SNC

La supervivencia de los diferentes grupos fue comparada usando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. La SG fue definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de LLA hasta el desarrollo de alguna de las siguientes circunstancias: muerte por cualquier causa, fecha final de seguimiento de

los pacientes o fecha de último contacto. El tiempo de seguimiento para los pacientes vivos finalizó en el mes de junio de 2018 y se expresó en meses.

Resultados

Un total de 25 pacientes presentaron diagnóstico de LLA en el período comprendido entre 2015 a 2018, y un total de 33 muestras de LCR se analizaron, ya sea al diagnóstico y/o al momento de la recaída. La media de edad de diagnóstico fue de 36 años (DE +/- 18,5). El 64% correspondió a pacientes de sexo masculino, 76% fueron LLA de inmunofenotipo B y 24% fue T. Entre los pacientes con LLA B, el subtipo predominante fue el común (78,9%), y entre los pacientes con LLA T, fue el cortical (50%). De los 19 pacientes con LLA B, 4 no pudieron contar con análisis molecular de BCR ABL, 3 de los 15 analizados presentaron BCR-ABL 1 + p190 (15,7% del total de LLA B). El 20% (n=5) de los pacientes fueron estratificados y tratados según protocolo pediátrico ALLIC 2010, siendo el 60% de ellos de riesgo intermedio y el 40% restante de riesgo alto. El 72% (n=18) de los pacientes fue estratificado y tratado según protocolo 8-LLA-06, correspondiendo el 88,8% de ellos al riesgo alto y el 11,2% a riesgo intermedio. El 8% (n=2) restante no pudo categorizarse según riesgo por no contar con los datos del diagnóstico. Los pacientes hiperleucocitarios fueron el 36,3% (n=8), considerados así aquellos que presentaron recuentos de GB > 30.000/mm³ en LLA B y GB > a 100.000 en LLA T. En cuanto al compromiso de SNC al diagnóstico, el 40% fue positivo por positividad de CC y/o CMF. Si consideramos a los pacientes como positivos para SNC únicamente a aquellos que presentaron CC positivo (independientemente del resultado de CMF), entonces el porcentaje desciende al 15%. Luego de la inducción lograron 1ª RC el 60%. Del total de pacientes con 1ª RC, el 60% presentó recaída en alguna instancia posterior a la inducción. Y del total de recaídos, el 55% recayó en SNC de forma aislada o combinada (Tabla 1).

Pacientes con compromiso de SNC (aquellos pertenecientes a los grupos 2 y 3) presentaron valores más elevados de LDH: 1801,7 U/L (DE +/- 1430) y 3429,6 U/L (DE +/- 2487), respectivamente. Dicha asociación no fue estadísticamente significativa ($p=0.10$). La condición de hiperleucocitario tampoco resultó ser estadísticamente significativa ($p=0.86$). La presencia de BCR - ABL 1 no se asoció en nin-

gundo de los tres casos detectados a compromiso de SNC. Por el contrario, el inmunofenotipo T resultó ser estadísticamente significativo para el compromiso de SNC ($p=0.02$), siendo el 83,3% de las LLA T positivas para SNC. Cabe recordar que la muestra estudiada no presentó pacientes con diagnóstico de LLA B de células maduras.

El compromiso de SNC fue diagnosticado por CC y CMF. En un análisis de concordancia, el 64% de los pacientes fue (-) para ambos métodos, el 15% fue (+) para ambos métodos, el 21% resultó (-) para CC y (+) para CMF, mientras que ningún paciente presentó (-) para CMF y (+) para CC (Tabla 2). La sensibilidad de la CC y la CMF fue de 35% y 85% respectivamente, con una especificidad del 100% para ambos métodos. Los VPP y VPN de la CC fueron de 100% y 65% respectivamente, y para la CMF del 100% y 90% respectivamente. El likelihood ratio

negativo (LR -) de la CC fue de 0,65 y el de la CMF de 0,15. Estos valores permiten determinar que la CMF tiene una capacidad moderada para indicar la probabilidad de que pacientes con compromiso de SNC tengan prueba negativa (FN) con respecto a la probabilidad de que los no afectados tengan prueba negativa (VN); mientras que el cytopspin cuenta con una capacidad insignificante para indicar lo mismo. Finalmente, se compararon las tres curvas de supervivencia. El tiempo de seguimiento fue de 1 a 86 meses, siendo la media de 15,72 meses. La SG fue de 25 meses para el grupo 1, 16 meses para el grupo 2, y 13 meses para el grupo 3. Así, al observar la figura 1, podemos inferir que la curva de supervivencia del grupo 2 es mucho más cercana a la del grupo 3 que a la del grupo 1. Al comparar estadísticamente por LogRank, la curva del grupo 2 con la del grupo 1 ($p=0,578$) (Figura 2), y la curva del grupo 2 con

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes (n=25)

Característica	% (n)
Edad (media)	36 (DE +/- 18,5)
Sexo	
- Masculino	64% (n=16)
- Femenino	36% (n=9)
Inmunofenotipo:	
B	76% (n=19)
- Común	60% (n=15)
	24% (n=6)
- Cortical	12% (n=3)
Riesgo al diagnóstico:	
Intermedio	20% (n=5)
Alto	72% (n=18)
No determinado	8% (n=2)
SNC + al diagnóstico	40% (n=10)
1° RC	60% (n= 15)
Total	25

Fuente: historias clínicas escritas de Hospital Ramos Mejía

Tabla 2. Análisis de concordancia entre CMF y CC.

Métodos	CC +	CC -	Total
CMF +	5 (15%)	7 (21%)	12 (36%)
CMF -	0	21 (64%)	21 (64%)
Total	5 (15%)	28 (85%)	33 (100%)

Figura 1. Comparación de SG de grupos 1, 2 y 3.

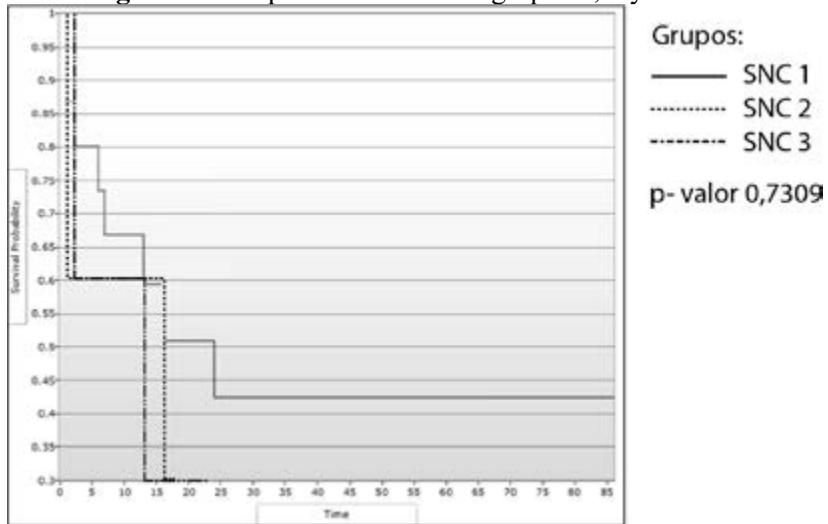


Figura 2. Comparación de SG de grupos 1 y 2.

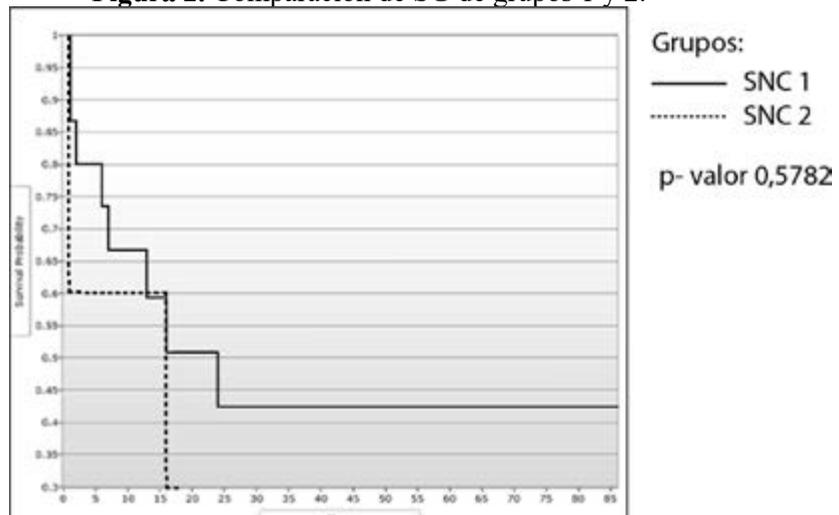
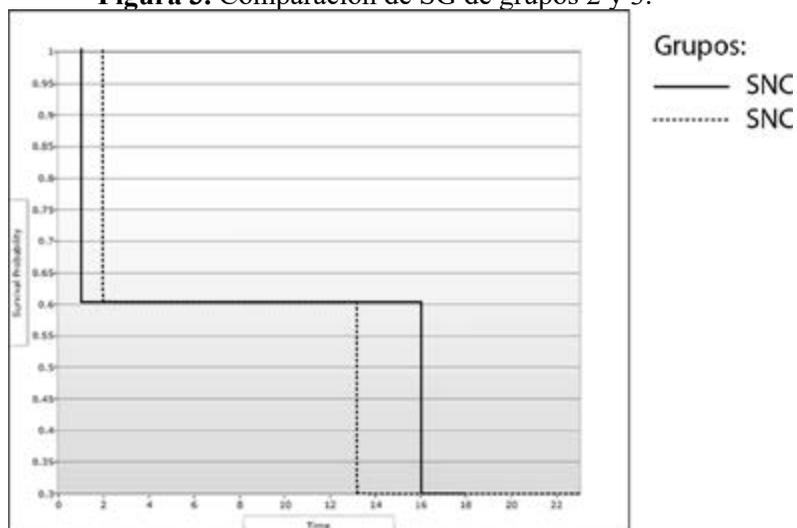


Figura 3. Comparación de SG de grupos 2 y 3.



la del grupo 3 ($p=0.988$) (Figura 3), ninguna de las comparaciones resulta estadísticamente significativa con respecto a la otra.

Conclusión

La detección de blastos de LLA en LCR es realizada, en muchos centros, por la visualización bajo microscopía óptica: Citología convencional o *cytospin*. Sin embargo, su baja sensibilidad genera reducción de la tasa de detección de infiltración en SNC, fundamental al diagnóstico. En los últimos años, una cantidad creciente de estudios han demostrado las ventajas de la CMF por sobre el *cytospin* en el diagnóstico de compromiso de SNC en múltiples enfermedades hematológicas.

El diagnóstico de compromiso de SNC en LLA resulta fácil de interpretar en aquellos pacientes que presentan ambos métodos positivos. Sin embargo, el estatus SNC (+) detectado únicamente por CMF continúa siendo controversial. En este estudio categorizamos a 25 pacientes adolescentes, adultos jóvenes y adultos mayores con LLA en tres grupos según los resultados de CMF y CC: CC-/CMF-, CC-/CMF+, CC+/CMF+, respectivamente. Los pacientes que formaron parte de los grupos 2 y 3 fueron interpretados como SNC + y, por lo tanto, tratados así. Recibieron mayor cantidad de PL con TIT durante la inducción, y al negativizar el LCR continuaron recibiendo profilaxis durante las fases subsiguientes del tratamiento. Este estudio demostró la elevada sensibilidad que presenta la CMF por sobre el *cytospin*, pero es importante destacar que, a pesar de su elevada sensibilidad, la CMF aún no se encuentra estandarizada como método y el umbral de positividad es, hasta el momento, arbitraria.

Los pacientes incluidos en este estudio presentaron características similares a las publicadas en la literatura. El 76% presentó inmunofenotipo B (la totalidad de células precursoras), y el restante de inmunofenotipo T, mayoritariamente subtipo cortical. El 40% de los pacientes fueron interpretados como SNC (+) según los resultados de CMF, pero si consideramos a los pacientes como SNC (+) según el resultado del *cytospin*, este porcentaje es 15%, similar a los porcentajes mundialmente publicados.

A diferencia de la estadística mundial, el rango etario de presentación más frecuente de nuestros pacientes se encontró en el grupo de los AYA. Además, ninguno de nuestros pacientes BCR-ABL+

presentó compromiso de SNC. De los factores de riesgo conocidos asociados a SNC, en nuestro estudio ratificamos que el inmunofenotipo T fue un factor de riesgo estadísticamente significativo, no así la hiperleucocitosis ni la presencia de BCR-ABL 1. No contamos en nuestra muestra con pacientes con inmunofenotipo B maduro.

En un análisis comparativo de características clínicas entre pacientes de los tres grupos podemos observar que el valor elevado de LDH fue estadísticamente significativo a favor del grupo 2 con respecto a los pacientes del grupo 1. No hubo ninguna característica estadísticamente significativa entre pacientes del grupo 2 y 3 (fueron considerados el valor de Hb, plaquetas, GB al diagnóstico, edad, inmunofenotipo, riesgo y LDH). Con la finalidad de evaluar el impacto de la CMF en la evolución de los pacientes, se comparó la SG de los tres grupos, pudiéndose evidenciar en la Figura 1 que los pacientes pertenecientes al grupo 2 presentan una SG cercana y casi similar a la del grupo 3, mientras que los pacientes del grupo 1 presentan una SG francamente mayor. Las diferencias de SG no resultaron estadísticamente significativas, pero pensamos que puede deberse principalmente al tiempo corto de seguimiento, al tamaño muestral y a la proporción de pacientes que murieron durante la inducción debido a neutropenia febril. Ahora bien, el razonamiento de que los pacientes con compromiso de SNC diagnosticado por cualquiera de los métodos citados, requieren de intensificación de terapia intratecal y sistémica, resulta lógica. En nuestro estudio, todos los pacientes que presentaron positividad para uno de los dos métodos fueron tratados con esa perspectiva. Podemos, entonces, arribar a la conclusión de que si nuestros pacientes pertenecientes al grupo 2 (CMF +/*cytospin* -) no hubieran recibido terapéutica dirigida al SNC, entonces presentarían SG iguales o incluso más cortas que la de los pacientes del grupo 3. Y, por otro lado, el hecho de que los pacientes de los grupos 2 y 3 hayan presentado SG cercanas, confirma que es menester la instauración de nuevas terapéuticas que, en base a los descubrimientos más recientes de la fisiopatología de LLA en SNC, logren erradicar la enfermedad y disminuir las tasas de recaídas.

Por último, este trabajo pretende también confirmar la necesidad de contar con las herramientas diagnósticas accesibles en tiempo y forma en todos los centros de atención de estos pacientes.

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Agradecimientos: Dra. Irene Rey.

Equipo de médicos, enfermeros, bioquímicos y de farmacia de la División de Hematología del Hospital Ramos Mejía

Bibliografía

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and update. *Blood Cancer Journal*. 2017, doi:10.1038/bcj.2017.53.
2. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91: 1645-1666.
3. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. 2017: 328-362.
4. Wolach O, Amitai I, DeAngelo D. Current challenges and opportunities in treating adult patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2017, doi: 10.1111/bjh.14916.
5. ROHA: Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Instituto Nacional del Cancer. 2012. ISBN 978-987-28811-0-8.
6. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2010; 150:389-405.
7. Del Principe M, Maurillo L, Buccisano F et al. Central Nervous System Involvement in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnostic Tools, Prophylaxis, and Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014. doi: 10.4084/MJHID.2014.075.
8. Woo J, Baumann A, Arguello V. Recent advancements of flow cytometry: new applications in hematology and oncology. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014. 14(1), 67-81.
9. Williams M, Yousafzai Y, Elder A et al. The ability to cross the blood-cerebrospinal fluid barrier is a generic property of acute lymphoblastic leukemia blasts. *Blood*. 2016. Volume 127, number 16. doi: 10.1182/blood-2015-08 665034.
10. Castor A, Nilsson L, Åstrand-Grundström I et al. Distinct patterns of hematopoietic stem cell involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Nature Medicine* 2005. Volumen 11-Number 6.
11. Chiarini F, Lonetti A, Evangelisti C, et al. Advances in understanding the acute lymphoblastic leukemia bone marrow microenvironment: From biology to therapeutic targeting. *Biochimica et Biophysica Acta* 2016. 449-463.
12. Le Viseur C, Hotfilder M, Bomken S, et al. In Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Blasts at Different Stages of Immunophenotypic Maturation Have Stem Cell Properties. *Cancer Cell* 2008. Volume 4, Issue 1. 47-58.
13. Wangqiang Hu, Xiaoxia Wang, Rongrong Yang et al. Expression of CD56 is a risk factor for acute lymphocytic leukemia with central nervous system involvement in adults. *Hematology*. 2016 doi:10.1080/10245332.2016.1238183.
14. Fuhrmann S, Schabath R, Mörücke A, et al. Expression of CD56 defines a distinct subgroup in childhood T-ALL with inferior outcome. Results of the ALL-BFM 2000 trial. *British Journal of Haematology* 2018. doi: 10.1111/bjh.15503.
15. Aref S, Azmy E, EL-Bakry K, Ibrahim L, Mabed M. Prognostic impact of CD200 and CD56 expression in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *Hematology* 2017. doi:10.1080/10245332.2017.1404276.
16. Yao H, Price T, Cantelli G, et al. Leukaemia hijacks a neural mechanism to invade the central nervous system. *NATURE* 2018 doi: 10.1038/s41586-018-0342-5.
17. Münch V, Trentin L, Herzig J, et al. Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia is mediated by vascular endothelial growth factor. *Blood* 2017. Volume 130, number 5. doi: 10.1182/blood-2017-03-769315
18. März M, Meyer S, Erb U, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-Conquering the CNS across the Choroid Plexus. *Leukemia Research* 2018 doi: 10.1016/j.leukres.2018.07.001.
19. Bommer M, Nagy A, Schöpfflin C, Pauls S, Ringhoffer M, Schmid M. Cerebrospinal Fluid Pleocytosis. Pitfalls and Benefits of Combined Analysis Using Cytomorphology and Flow Cytometry. *Cancer Cytopathology* 2011. doi: 10.1002/ncy.20127
20. Mitri Z, Siddiqui M, El Rassi F, et al. Sensitivity and

- specificity of cerebrospinal fluid flow cytometry for the diagnosis of leukemic meningitis in acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 2014. doi: 10.3109/10428194.2013.852667.
21. McKinnon, K. M. Flow cytometry: An overview. *Current Protocols in Immunology* 2018, 120, 5.1.1-5.1.11. doi: 10.1002/cpim.40.
 22. Duensing T, Watson S. Antibody Screening Using High-Throughput Flow Cytometry. *Cold Spring Harb Protoc* 2018. doi: doi:10.1101/pdb.top093773.
 23. Jaime Perez J.C, Borrego Lopez MF, Jimenez Castillo RA, et al. Comparison of conventional cytomorphology, flow cytometry immunophenotyping, and automated cell counting of CSF for detection of CNS involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hem* 2017; 00:1-6. doi: 10.1111/ijlh.12760
 24. Xiaoyuan G, Dong L, Huijun W, et al. Flow Cytometric Analysis of Cerebrospinal Fluid in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia during Follow-Up. *European Journal of Hematology*. 2017; 100:279-285. doi: 10.1111/ejh.13011.
 25. Dass J, Dayama A, Mishra PC, et al. Higher rate of central nervous system involvement by flow cytometry than morphology in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol* 2017;39:546-551. doi: 10.1111/ijlh.12694
 26. Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2002; 20(10):2464-71 doi:10.1200/JCO.2002.07.116.
 27. Kwong Y, Yeung D, Chan J. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities. *Ann Hematol* 2009. 88:193-201. doi:10.1007/s00277-008-0645-y.
 28. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. GIMEMA Group. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863-71. doi: 10.1182/blood.V99.3.863
 29. Gökbüget N, Hartog C, Bassan R, et al. Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma. *Haematologica* 2011; 96 (2)
 30. Bassan R, Masciulli A, Intermesoli T, et al. Randomized trial of radiation-free central nervous system prophylaxis comparing intrathecal triple therapy with liposomal cytarabine in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015; 100 (6).
 31. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with Hyper-CVAD, a dose-intensive regimen in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 547-61.
 32. Richards S, Pui C, Gayon P en representación de CALLCG. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials of Central Nervous System Directed Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013 60(2): 185-195. doi:10.1002/pbc.24228.
 33. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376 (9):836-47.
 34. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375 (8):740-53.
 35. Zhang Li, Song Y, Liu D. CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies. *J Hematol Oncol*. 2018. doi: 10.1186/s13045-018-0593-5
 36. Citterio G, Calimeri T, Ferreri A. Challenges and prospects in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Expert Review of neurotherapeutics* 2018. doi:10.1080/14737175.2018.1462700.
 37. Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, Ye X, Desideri S, Lesser GJ. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2011;76(10):929-930.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.