



Facultat de Medicina
2011

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO, Y SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA INFILTRACIÓN NEUROMENÍNGEA EN LEUCEMIAS AGUDAS Y LINFOMAS AGRESIVOS

Tesis Doctoral presentada por

Juan-Manuel Sancho Cía

Para aspirar al grado de Doctor en Medicina

Directores de la tesis: **Prof. Evarist Feliu Frasnado**

Prof. Josep-Maria Ribera Santasusana



A mis padres y a mis hermanas

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Josep Maria Ribera, a quien debo agradecer no sólo la dirección de la presente Tesis Doctoral y la idea y oportunidad de realizarla, sino el haber sido un ejemplo para mí en mi carrera profesional, con su infatigable capacidad de esfuerzo y trabajo, a la vez que su cercanía y disponibilidad absoluta. Él junto al Prof. Evarist Feliu despertaron en mí la pasión por la escritura científica.

Al Prof. Evarist Feliu, quien además de haber dirigido la presente Tesis, tuvo absoluta confianza en mí desde mi llegada al Servicio de Hematología. A él le agradezco sus enseñanzas, el haber despertado en mí la pasión por la escritura científica, así como su perfeccionismo, paciencia y accesibilidad.

A la Dra Fuensanta Millá, por sus enseñanzas durante todos estos años, su cariño y su acogida en el Servicio de Hematología, que logró hacer más fácil estar “lejos de casa”.

A Mireia Morgades y Olga García por su inestimable ayuda y minuciosidad en los análisis estadísticos de los distintos trabajos que forman parte de esta Tesis Doctoral.

A los compañeros del Servicio de Hematología Clínica, Laboratorio de Hematología y Banc de Sang i Teixits: Blanca Xicoy, Christelle Ferrá, Montserrat Batlle, Susana Vives, Alonso Flores, Albert Oriol, Miriam Moreno, María José Jiménez, Mireia Morgades, Olga García, Luz San Miguel, Inuska Llombart, Tomás Navarro, Jordi Juncà, Javier Roncalés, Javier Grau, Elisa Orna, Inés Rodríguez, Isabel Granada, Adela Cisneros, Neus Xivillé, Marisol Xandri, Lourdes Zamora, Marta Cabezón, Silvia Marcé, Jordi Ribera, Joan Ramon Grifols, Ana Ester, Misericordia Pujol, Eva Palomas,

Francesc Borrás y Oscar Bascuñana. Con ellos ha sido un auténtico placer compartir trabajo y dedicación, y amistad. A Javier Grau, Blanca Xicoy e Isabel Granada por haber estado ahí en todos los momentos.

A todo el equipo de enfermería, técnicos y auxiliares de la Planta 13, Hospital de Día de Quimioterapia, Laboratorio de Hematología y Banc de Sang i Teixits por el trabajo en equipo.

A los todos los residentes y exresidentes, por haber compartido muchos momentos de trabajo duro y ser un estímulo para el estudio y aprendizaje continuos. Gracias por su amistad y por su compañía. A las Dras Cristina Motlló y Miriam Moreno por su apoyo logístico.

Al Dr Alberto Orfao, a quien debo agradecer su generosidad e inestimable colaboración en la realización de este trabajo, sin el cual no habría sido posible la culminación de este proyecto.

A Paco Ibáñez, Susana Pons, Vicenç Barragán, Javier Tejedor y todo el equipo de Mundipharma, por el apoyo y la confianza para la realización de los trabajos que han hecho posible la presente Tesis.

A todos los investigadores de los diferentes hospitales que han contribuido en la realización de estos trabajos, tanto por la inclusión de pacientes como por sus amables y enriquecedoras sugerencias.

A todos los pacientes que de forma desinteresada han participado en los distintos estudios que constituyen la presente Tesis.

Al Prof. Eduardo Rocha y, en general, a todo el Servicio de Hematología de la Clínica Universitaria de Navarra, por haber despertado en mi la pasión por la Hematología en la Facultad de Medicina.

A Alberto Moreno, Marcos Ortega, Adolfo Santamaría, Begoña Garralda, Víctor Aguilar, Gala Cortel, Rafa Delacasa, Alejandro Noriega, Susana Holgado, Esperanza Mata, Maite Misis, Pilar Marcos, Gloria Padilla, César Beltrán, Jokin Sanz, Oscar Bascuñana, Oriol Carbonell y Elena Méndez, por su amistad. A Alberto Moreno por su apoyo, mucho más que constante e incondicional.

A mi familia, mi referente y pilar básico en mi vida, Yolanda, Nieves, Camino, José Luis y Patxi.

Sobre todo, esta Tesis Doctoral está dedicada a mis padres, además de por todo lo evidente, por haberme transmitido con su ejemplo el sentido del sacrificio y la responsabilidad.

AYUDAS INSTITUCIONALES

- Beca 97/1049 del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS)
- Becas Presidenciales P-EF-2004, P-EF-2006, P-EF-2008 y P-EF-2010 de la Fundación Internacional Josep Carreras para la Lucha contra la leucemia
- Beca RTIC-03-10 del Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Investigación Sanitaria, FIS
- Beca RD06/0020/1056 de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer. Instituto Carlos III
- Beca José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. Cooperation Project DJCLS H 06/03 (GMALL-PETHEMA)
- Institut de Recerca Contra la Leucemia Josep Carreras

INDICE

ABREVIATURAS	15
MOTIVACIÓN PERSONAL	19
MOTIVACIÓN CIENTÍFICA	23
I. INTRODUCCIÓN	27
I. 1. Leucemias agudas	29
I. 1. 1. Concepto, etiopatogenia, clasificación y epidemiología	29
I. 1. 2. Clínica y hallazgos de laboratorio	34
I. 1. 3. Pronóstico y tratamiento de las leucemias agudas	36
I. 1. 3. 1. Pronóstico y tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas	36
I. 1. 3. 2. Pronóstico y tratamiento de las leucemias agudas mieloblásticas	42
I. 1. 4. Infiltración del sistema nervioso central en leucemias agudas	46
I. 1. 4. 1. Incidencia, patogenia y factores de riesgo	46
I. 1. 4. 2. Clínica y diagnóstico de la infiltración neuromeningea en leucemias agudas	49
I. 1. 4. 3. Profilaxis, tratamiento y pronóstico de la infiltración neuromeningea en leucemias agudas	51
I. 2. Linfomas no hodgkinianos	56
I. 2. 1. Concepto, etiopatogenia, clasificación y epidemiología	56
I. 2. 2. Clínica y hallazgos de laboratorio	62
I. 2. 3. Pronóstico y tratamiento de los linfomas no hodgkinianos	63
I. 2. 4. Infiltración del sistema nervioso central en linfomas no hodgkinianos	66

I. 2. 4. 1. Incidencia y factores de riesgo	66
I. 2. 4. 2. Clínica y diagnóstico de la infiltración neuromeníngea en linfomas no hodgkinianos	70
I. 2. 4. 3. Profilaxis, tratamiento y pronóstico de la infiltración neuromeníngea en linfomas no hodgkinianos	72
II. HIPÓTESIS	75
III. OBJETIVOS	79
III.1. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con leucemia aguda	81
III. 2. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con linfoma no hodgkiniano	81
IV. RESULTADOS	83
IV.1. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con leucemia aguda	85
IV. 2. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con linfoma no hodgkiniano	91
IV. 3. Anexos 1 y 2	95
V. DISCUSIÓN	99
V.1. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con leucemia aguda	101
V. 2. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con linfoma no hodgkiniano	113
V. 3. Consideraciones finales y líneas actuales de investigación	121

VI. CONCLUSIONES	125
VI.1. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con leucemia aguda	127
VI. 2. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con linfoma no hodgkiniano	128
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	129

ABREVIATURAS

ATRA: ácido holo-trans retinoico.

BFM: *Berlin-Frankfurt-Munster*.

BHE: barrera hematoencefálica.

CA 15.3: *cancer antigen 15.3*.

CA 125: *cancer antigen 125*.

CBF: *core binding factor*.

CC: citología convencional.

CD: *cluster of differentiation*.

CFM: citofluorometría multiparamétrica.

CID: coagulación intravascular diseminada.

DNE: donante no emparentado.

EBMT: *European Blood and Marrow Transplantation*.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

ERM: enfermedad residual mínima.

FAB: clasificación franco-américo-británica.

FLIPI: Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular.

GEL/TAMO: Grupo Español de Linfomas / Trasplante Autólogo de Médula Ósea.

GESIDA: Grupo Español de Sida.

GOTEL: Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas.

GMALL: *German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia*.

GVL: *Graft versus leukemia*.

HLA: antígeno leucocitario humano.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

IPI: Índice Pronóstico Internacional.

IT: intratecal.

LA: leucemia aguda.

LAL: leucemia aguda linfoblástica.

LAM: leucemia aguda mieloblástica.

LBDCG: linfoma B difuso de célula grande.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LDH: lactatodeshidrogenasa.

LH: linfoma de Hodgkin.

LMC: leucemia mieloide crónica.

LNH: linfoma no hodgkiniano.

MALT: tejido linfoide asociado a mucosas.

MIPI: Índice Pronóstico Internacional del Linfoma de Células del Manto.

MO: médula ósea.

MTX: metotrexato.

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.

NILG: *Northern Italian Leukemia Group*.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PALG: *Polish Adult Leukemia Group*.

PCR: reacción en cadena de polimerasa.

PET: tomografía por emisión de positrones.

PETHEMA: Programa Español para el Tratamiento en Hematología.

PHSP: progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

RC: remisión completa.

RM: resonancia magnética.

SCU: sangre de cordón umbilical.

SG: supervivencia global.

SHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

SMD: síndrome mielodisplásico.

SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico.

SNC: sistema nervioso central.

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

TC: tomografía computarizada.

TCR: receptor de célula T.

TIT: tratamiento intratecal triple.

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

VEB: virus de Epstein-Barr.

VHC: virus de la hepatitis C.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

MOTIVACIÓN PERSONAL

Como en otros muchos compañeros de profesión, la idea de ser médico surgió en mi infancia, aunque a diferencia de muchos de ellos que tenían un progenitor u otro familiar médico, en mi caso no fue así. La fascinación por las ciencias naturales y otras asignaturas relacionadas con la biología y con otros aspectos de la ciencia despertaron muy pronto en mí la ilusión de estudiar Medicina, de manera que ésta era la única posibilidad que contemplé tras la enseñanza secundaria. Más tarde, ya en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, tuve el placer de descubrir que el aprendizaje en Medicina, como en otras ciencias pero quizá más que nunca en la profesión médica, es continuo. En los primeros años, dedicados a la adquisición de conocimientos básicos como bioquímica, anatomía, fisiología, histología y otras, ví el desaliento y abandono de algunos de mis compañeros. En esta Facultad se asigna un tutor a cada alumno y recuerdo con gran cariño uno de los consejos del que fue mi tutor, la constancia en el trabajo diario. Con el inicio del cuarto año de carrera empezaron las asignaturas de especialidades médicas y quirúrgicas y con ellas, mi amor por la Hematología. A ello contribuyó sin duda la pasión que el Prof. Eduardo Rocha y otros profesores de la Facultad de Medicina supieron transmitir en la enseñanza de esta especialidad a los alumnos; prueba de ello es el número elevado de hematólogos en varios compañeros de mi promoción y de otras promociones anteriores y posteriores a la mía de la Universidad de Navarra. A ellos debo hoy ser hematólogo y ésta fue mi primera opción tras realizar el MIR. La confianza depositada en los que habían sido mis profesores de Hematología me llevó a preguntarles si podían orientarme acerca de los hospitales que podían ser un buen lugar para especializarme en Hematología y Hemoterapia. El Hospital Universitari Germans Trias i Pujol fue una de sus primeras sugerencias. Se trataba por aquel entonces (1995) de un hospital joven, con apenas poco más de una década de funcionamiento, pero que

en el caso de la Hematología ya empezaba a despuntar como centro de referencia de esta especialidad. Además, estaba el reto de salir de la ciudad en la que había nacido y estudiado durante toda mi vida. Precisamente la acogida que tuve, como la que sigue haciendo todavía el Servicio de Hematología a sus residentes, hizo que no fuera tan difícil el proceso de adaptación a estar fuera de casa. En aquel entonces el Servicio de Hematología y Hemoterapia era todavía un Servicio de dimensiones modestas, con un ambiente casi familiar en el que se trataba al residente con respeto y cariño, pero a la vez con un elevado nivel de calidad asistencial y científica. Además del aprendizaje habitual propio de la residencia, tuve la ocasión de iniciarme en la escritura científica médica de la mano de los Dres Feliu y Ribera, y gracias a ellos, desarrollar una habilidad complementaria de nuestra profesión como es la publicación científica.

Tras finalizar la residencia, me ofrecieron la oportunidad de seguir formando parte del equipo de Hematología, primero como médico adjunto del Banc de Sang i Teixits de Cataluña entre los años 1999 y 2003, con una implicación especial en el programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) que por entonces se iniciaba, y posteriormente como médico adjunto del Servicio de Hematología Clínica desde 2003, coincidiendo con la integración del Servicio de Hematología del Hospital en el Institut Català d'Oncologia.

Una de las principales líneas de investigación en el Servicio de Hematología es el estudio, diagnóstico y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), para cuya enfermedad el Dr Ribera constituye una referencia dentro y fuera de nuestras fronteras. En el marco del desarrollo de los diferentes estudios y protocolos de tratamiento de este tipo de leucemia (el grupo cooperativo PETHEMA [Programa Español para el Tratamiento en Hematología]), el Dr Ribera me propuso formar parte de esta línea de investigación e iniciar un proyecto cuyo objetivo era el de averiguar, en una serie de más de 460 pacientes adultos con LAL de todo el país tratados con distintos protocolos durante un período de 15 años, cuál era su frecuencia de recaída

neuromeningea, los factores predictores de dicha recaída y su pronóstico, habida cuenta de que todos esos diferentes protocolos de tratamiento tenían un denominador común, que era la ausencia de irradiación craneal o craneoespinal como profilaxis de dicha recaída. Este fue el inicio de varios proyectos que se sucedieron en los años siguientes, siempre con la infiltración neuromeningea como denominador común, pero centrados en aspectos de diagnóstico y tratamiento de esta temida complicación que sufren algunos de los pacientes con hemopatías malignas, y que supone hoy en día un mal pronóstico y una merma importante de su calidad de vida. Estos trabajos constituyen el cuerpo de la presente Tesis Doctoral.

MOTIVACIÓN CIENTÍFICA

Las leucemias agudas (LA) son proliferaciones de células malignas blásticas que se originan a partir de precursores hematopoyéticos pluripotentes o de la línea linfoide o mieloide, lo que ocasiona una alteración del proceso normal de hematopoyesis. El curso clínico es muy agresivo y su tratamiento requiere la administración de complejos esquemas de quimioterapia intensiva, junto a un adecuado tratamiento de soporte tanto de las complicaciones debidas a la propia enfermedad como de las derivadas de su tratamiento. El conocimiento de, sobre todo, factores genéticos y moleculares de gran relevancia pronóstica en las dos últimas décadas, ha permitido el desarrollo de tratamientos adaptados al riesgo de cada caso, tanto para la LAL como para LA mieloblástica (LAM). Además, en el ámbito de la LAL, una enfermedad mucho más frecuente en niños que en adultos, hemos asistido a importantes avances en el tratamiento que han condicionado en la actualidad tasas de curación muy elevadas en la población infantil. Estos avances no han dado los mismos resultados al ser aplicados a la población adulta. La edad (avanzada en muchos de los casos), la morbilidad concomitante y la concentración de factores pronósticos desfavorables conforme aumenta la edad, entre otras razones, condicionan en gran medida el tratamiento y, con ello, el pronóstico de los pacientes con LA tanto LAL como LAM.

Los linfomas constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una proliferación clonal de células linfoides de distinta naturaleza. Cada uno de los subtipos de linfomas tiene sus propias características clínicas y biológicas, aunque en muchos casos tanto el tratamiento como la aproximación diagnóstica o el estudio de extensión y los factores pronósticos son comunes para muchos de ellos.

La infiltración del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con LA o con linfomas agresivos es una complicación relativamente frecuente y que comporta, casi de manera invariable, un mal pronóstico, además de un deterioro importante en la calidad

de vida de los pacientes, debido tanto a la propia infiltración neuromeningea como a la toxicidad derivada de los tratamientos dirigidos contra el SNC. Ello ha llevado, por un lado, a la búsqueda e identificación de factores de riesgo clínicos y biológicos de recaída neuromeningea en estos pacientes, de cara a seleccionar la población de pacientes a la que habría que administrar dicha profilaxis, a la vez que debe elegirse la estrategia de profilaxis más adecuada y menos tóxica. Por otro lado, dada la dificultad que en muchas ocasiones entraña el diagnóstico de esta complicación (negatividad de las pruebas de imagen como la tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [RM] o de la identificación de infiltración neoplásica visible en el análisis citológico del líquido cefalorraquídeo [LCR]), parece necesario desarrollar e incorporar nuevas herramientas diagnósticas más sensibles para detectar infiltración en el SNC, especialmente en esos casos con negatividad en el resto de pruebas pero con alta sospecha clínica. Finalmente, las opciones de tratamiento para la infiltración neuromeningea son muy limitadas y no exentas de toxicidad y molestias para el paciente, como por ejemplo la radioterapia del neuroeje, causante de problemas cognitivos y, en los niños, también endocrinológicos y de desarrollo, o la administración de quimioterapia convencional basada en antimetabolitos por vía intratecal (IT) o intraventricular, que obliga a la realización de múltiples punciones lumbares, con los consiguientes riesgos y molestias para el enfermo.

El Servicio de Hematología del Hospital Germans Trias i Pujol es el referente de una gran área asistencial para el diagnóstico y tratamiento de hemopatías. Además de su faceta asistencial, el Servicio desarrolla asimismo una importante tarea investigadora con una importante proyección nacional e internacional y que lo han convertido también en un centro de referencia científica para el estudio de algunas hemopatías, como por ejemplo los linfomas en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En este mismo sentido, constituye un referente nacional en el estudio de la LAL, lo que ha servido, entre otras cosas, para el desarrollo de un gran número de estudios y proyectos de investigación cuyo objetivo

ha sido profundizar en aspectos relacionados con la etiología, biología, clínica y tratamiento de este tipo de leucemia. En este marco se ha desarrollado el primero de los trabajos que componen la presente Tesis Doctoral, que analiza aspectos pronósticos y de tratamiento de la recaída neuromeningea y su profilaxis en pacientes adultos con LAL, al que han seguido otros, como la aportación de nuevas herramientas para el diagnóstico de la meningosis linfomatosa y su significado, o la incorporación de nuevos fármacos para su tratamiento. Estos trabajos han permitido ver cómo está cambiando el panorama de la infiltración neuromeningea de los pacientes con LA o con linfoma agresivo, lo que probablemente contribuirá a una mejora de su pronóstico.

I. INTRODUCCIÓN

La infiltración del SNC en pacientes con hemopatías malignas, especialmente en los afectos de LA o de linfomas agresivos, comporta un mal pronóstico, además de un deterioro de su calidad de vida. Ello se debe tanto a la propia infiltración neuromeningea (que en sí misma constituye una localización para la que se dispone de un número limitado de opciones terapéuticas), como a la toxicidad derivada de dichos tratamientos. El conocimiento de los factores de riesgo para dicha afectación, así como la utilización de procedimientos diagnósticos más sensibles para la detección de la infiltración neuromeningea, la incorporación de nuevos fármacos para el tratamiento de dicha infiltración o la modificación de las estrategias clásicas de prevención de la infiltración y recaída en el SNC, contribuirán a mejorar en un futuro próximo el mal pronóstico que tradicionalmente se ha asociado a la infiltración neuromeningea.

I. 1. Leucemias agudas

I. 1. 1. Concepto, etiopatogenia, clasificación y epidemiología.

Las LA son proliferaciones neoplásicas de células inmaduras (denominadas blastos) que se originan en los precursores linfoides, mieloides o en células progenitoras pluripotentes (*stem*) de la hematopoyesis. Como consecuencia de esta proliferación se produce una alteración del proceso de hematopoyesis normal junto a la infiltración de órganos y tejidos por estas células. El término aguda hace referencia a la inmadurez de la célula proliferante, más que a la instauración relativamente brusca de las manifestaciones clínicas (Sancho et al, 2005; Ribera et al, 2009).

La etiología es multifactorial, con intervención de factores genéticos (como lo demuestra la mayor incidencia de LA en un hermano gemelo de un paciente afecto de LA o la mayor incidencia de esta enfermedad en pacientes con cromosopatías) e inmunodeficiencias (ataxia-telangiectasia, agammaglobulinemias, síndrome de Wiskott-Aldrich y otras), así como factores ambientales (radiaciones ionizantes, fármacos y sustancias mielotóxicas) e incluso infecciones por virus.

El proceso de leucemogénesis no está totalmente claro, pero probablemente es el resultado, al igual que en otros tipos de neoplasias, de una secuencia de alteraciones en los mecanismos de control y de regulación de la proliferación celular. La aplicación de técnicas como la citogenética convencional, la hibridación *in situ* o las técnicas de biología molecular ha supuesto un gran avance en el conocimiento de la biología de las LA y el tratamiento de los pacientes. Mediante estas técnicas es posible demostrar alteraciones cromosómicas adquiridas, especialmente translocaciones, en casi tres cuartas partes de los casos. Estas alteraciones pueden determinar la formación de genes de fusión o la lesión de genes que codifican factores de transcripción implicados en los procesos de proliferación, diferenciación celular o apoptosis. Otro mecanismo al que se da cada vez mayor importancia es el de las alteraciones epigenéticas, especialmente la metilación de las regiones promotoras de genes que controlan la proliferación, adhesión y apoptosis, lo que como resultado origina su inactivación. Así, se hipotetiza que el proceso de leucemogénesis requeriría varios pasos. En primer lugar, como consecuencia de lesiones genéticas o epigenéticas provocadas por alguno de los agentes etiológicos anteriormente mencionados, se producirían alteraciones en la expresión de genes implicados en el crecimiento, diferenciación y muerte celular. En segundo lugar, las proteínas resultantes de estos genes alterados determinarían tanto la inhibición de la apoptosis como la proliferación incontrolada de un clon de células inmaduras de la hematopoyesis (blastos), con desaparición de las células hematopoyéticas normales (Ribera et al, 2009).

El conocimiento de los distintos tipos de LA, su fisiopatología y los factores pronósticos ha supuesto un progreso fundamental en el tratamiento de esta enfermedad, con el desarrollo de protocolos terapéuticos adaptados al riesgo de cada paciente y a las distintas variedades de LA.

Las LA pueden clasificarse según varios criterios. En función de la historia natural de puede hablar de LA *de novo*, en las que no puede identificarse un proceso previo que las cause, y LA secundarias, que aparecen como fase final de otra enfermedad

hematológica (por ejemplo un síndrome mielodisplásico [SMD] o un síndrome mieloproliferativo crónico [SMPC]) o tras el tratamiento quimioterápico o radioterápico de otra neoplasia. No obstante, la clasificación más frecuente es la relacionada con la serie hematopoyética que origina la leucemia. Según este último criterio, las LA pueden dividirse en dos grandes grupos, LAL y LAM, y dentro de estos grupos pueden diferenciarse numerosos subtipos basados en la observación morfológica de los frotis de sangre periférica y de médula ósea, las técnicas citoquímicas, el análisis del perfil antigénico de los blastos leucémicos mediante anticuerpos monoclonales (el inmunofenotipado) y el estudio citogenético y de genética molecular. Con relativa frecuencia se detectan LA de línea ambigua, que son aquellas en las que los blastos expresan antígenos pertenecientes a dos líneas (LA de fenotipo mixto) o a ninguna de ellas (LA indiferenciada).

La clasificación franco-americano-británica (FAB) (tabla 1), establecida en la década de los 1980 por un grupo de expertos franceses, americanos y británicos (Bennett et al, 1976), se basaba exclusivamente en criterios morfológicos y citoquímicos y ha continuado vigente prácticamente hasta el año 2000. Sin embargo, a finales de la década de los 1990, un grupo de expertos de múltiples países, impulsado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), efectuó una nueva clasificación (Harris et al, 1999) que incorporaba los conocimientos inmunofenotípicos y citogenéticos a los clásicos clínicos y morfológicos, lo que resultó en el reconocimiento de nuevas entidades con relevancia clínica, terapéutica y pronóstica, que se han ido incorporando a sucesivas actualizaciones (tabla 2).

Tabla 1. Clasificación FAB de las leucemias agudas.

TIPO		CARACTERÍSTICAS
LAM (positividad para mieloperoxidasa)		
	LAM0 (no diferenciada)	<3% blastos MPO+; marcadores celulares mieloides o positividad para mpo por ultraestructura
	LAM1 (sin maduración)	≥3% blastos MPO+; ausencia o poca granulación en los blastos
	LAM2 (con maduración)	≥3% blastos MPO+; granulación en más de un 10% de los blastos
	LAM3 (promielocítica)	Granulación intensa, astillas citoplasmáticas; negatividad para HLA-DR. Hay una variante hipogranular
	LAM4 (mielomonocítica)	>20% promonocitos, esterasas inespecíficas positivas. Hay una variante con eosinofilia
	LAM5 (monocítica)	Dos variantes LAM5a (monoblastos) y LAM5b (promonocitos). Positividad para esterasas y marcadores celulares monocíticos (CD14 y CD11)
	LAM6 (eritroblástica)	Eritroblastos >50% y ≥30% blastos mieloides entre las células no eritroides; positividad para glucoforina
	LAM7 (megacarioblástica)	Positividad para marcadores plaquetarios por inmunofenotipo (CD41 y CD61) o ultraestructura
LAL (negatividad para mieloperoxidasa)		
	L1	Blastos de pequeño tamaño, con escaso citoplasma y vacuolización variable; núcleo irregular con nucléolos
	L2	Blastos de tamaño heterogéneo, con citoplasma y vacuolización variables; núcleo regular sin nucléolos
	L3 (LAL tipo Burkitt)	Blastos grandes, con citoplasma muy basófilo y vacuolización intensa; núcleo regular con nucléolos

FAB: grupo Franco-Americano-Británico; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LAL: leucemia aguda linfoblástica; MPO: mieloperoxidasa; CD: *cluster of differentiation*; HLA: antígeno leucocitario humano.

Tabla 2. Clasificación de la OMS (2008) de las leucemias agudas*.

TIPO	SUBTIPOS	
Leucemias agudas mieloblásticas y neoplasias de precursores relacionadas	LAM con anomalías genéticas recurrentes	<ul style="list-style-type: none"> LAM con t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> LAM con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFβ/MYH11</i> LA promielocítica con t(15;17)(q22;q12); <i>PML/RARα</i> LAM con t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i> LAM con t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> LAM con inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> LAM (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i> LAM con mutación de <i>NPM1</i> LAM con mutación de <i>CEBPA</i>
	LAM con alteraciones relacionadas con mielodisplasia	
	Neoplasias mieloides relacionadas con tratamiento	
	LAM no especificadas	<ul style="list-style-type: none"> LAM mínimamente diferenciada LAM sin maduración LAM con maduración LA mielomonocítica LA monoblástica y monocítica LA eritroblástica LA megacarioblástica LA basofílica Panmielosis aguda con mielofibrosis
	Sarcoma mioide	
	Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down	<ul style="list-style-type: none"> Mielopoyesis anómala transitoria Leucemia mioide asociada con síndrome de Down
	Neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides	
	Leucemias agudas de línea ambigua	Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>		
Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(v;11q23); <i>MLL</i> reordenado		
Leucemia aguda de fenotipo mixto, B/mioide, no especificado		
Leucemia aguda de fenotipo mixto, T/mioide, no especificado		
Leucemia aguda de fenotipo mixto, no especificado – subtipos raros		
Otras leucemias de línea ambigua		<ul style="list-style-type: none"> Leucemia/linfoma natural killer (NK)-célula linfoblástica
Neoplasias de precursores	Leucemia/linfoma linfoblástica B, no especificada	

linfoides	Leucemia/linfoma linfoblástica B con anomalías genéticas recurrentes	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia/linfoma linfoblástica B con t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> • Leucemia/linfoma linfoblástica B con t(v;11q23); <i>MLL</i> reordenado • Leucemia/linfoma linfoblástica B con t(12;21)(p13;q22); <i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i> • Leucemia/linfoma linfoblástica B con hiperdiploidía • Leucemia/linfoma linfoblástica B con hipodiploidía • Leucemia/linfoma linfoblástica B con t(5;14)(q31;q32); <i>IL3-IGH</i> • Leucemia/linfoma linfoblástica B con t(1;19)(q23;p13.3); <i>E2A-PBX1(TCF3-PBX1)</i>
	Leucemia/linfoma linfoblástica T	

*Tomado de WHO Classification of Tumours of Haematopoietics and Lymphoid Tissues, 2008. OMS: Organización Mundial de la Salud; LA: leucemia aguda; LAM: leucemia aguda mieloblástica.

La incidencia de las LA es de 2-3 casos/100.000 personas y año y es ligeramente más frecuente en varones. En la infancia constituyen la neoplasia más frecuente, especialmente la LAL, que alcanza su pico de incidencia entre los 2 y 5 años. Posteriormente la incidencia de las LA decrece hasta los 30 años y posteriormente vuelve a aumentar, sobre todo a partir de la LAM, sin que parezca haber diferencias en función de la raza o del área geográfica.

I. 1. 2. Clínica y hallazgos de laboratorio

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con LA reflejan la insuficiencia medular consecuencia de la proliferación blástica y la infiltración de órganos y tejidos. Su comienzo es, por lo general, agudo, aunque en ocasiones puede detectarse como un hallazgo fortuito en una analítica de control. Son frecuentes la astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre (generalmente por una infección concomitante, aunque también de origen tumoral) y diátesis hemorrágica en piel y mucosas. Algunos pacientes (sobre todo con LAL) refieren dolores osteomusculares.

La infiltración blástica puede afectar a cualquier órgano o tejido, pero los que con mayor frecuencia se ven implicados (más en niños que en adultos) son el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos; en ocasiones la afectación de estos últimos puede manifestarse como un ensanchamiento mediastínico visible en la radiografía de tórax, especialmente en las LAL de línea T. En las LAL la afectación de otros órganos y tejidos como mama, piel y la afectación testicular son más frecuentes en la recaída que como manifestación inicial de la leucemia. En algunas variedades de LAM (las que tienen componente monocítico) hasta una cuarta parte de los pacientes presentan hipertrofia gingival, infiltración amigdalar e incluso cutánea (las llamadas leucémides). Algunos de estos pacientes con LAM pueden presentar tumores constituidos por células blásticas denominados cloromas o sarcomas granulocíticos.

Respecto a los datos de laboratorio, la anemia, normocítica y normocrómica, es prácticamente constante, de tipo arregenerativo, al igual que la trombocitopenia. Tres cuartas partes de los pacientes con LAL y algo más de la mitad de los pacientes con LAM presentan leucocitosis, mientras que en un 15-20% hay leucopenia. La coagulopatía, especialmente la coagulación intravascular diseminada (CID), es una complicación casi constante en la leucemia promielocítica y cursa con descenso de la tasa de protrombina, disminución del fibrinógeno sérico y presencia de productos de degradación del fibrinógeno, como el dímero D. Por el contrario, en la LAL prácticamente nunca hay coagulopatía de consumo.

No hay alteraciones bioquímicas específicas en los pacientes con LA, y la mayor parte reflejan el elevado recambio celular. Son frecuentes la hiperuricemia, el aumento de la lactatodeshidrogenasa (LDH) sérica, así como la hipocalcemia, hiperpotasemia e hiperfosfatemia.

El estudio de la médula ósea (MO) muestra en la mayoría de los casos una celularidad abundante debido a la infiltración por blastos leucémicos. En ocasiones no se obtiene grumo medular al realizar el aspirado debido a la presencia de fibrosis (frecuente en la leucemia aguda megacarioblástica o en la panmielosis aguda con mielofibrosis) o de

una médula “empaquetada” por exceso de celularidad blástica. En las LAL la celularidad hematopoyética residual no muestra signos de displasia, a diferencia de las LAM, donde estos rasgos pueden ser frecuentes.

I. 1. 3. Pronóstico y tratamiento de las leucemias agudas

El pronóstico en los pacientes con LA está condicionado por múltiples factores, entre los que destacan por su especial relevancia la edad, las alteraciones citogenéticas y moleculares o la evaluación de la enfermedad residual mínima (ERM) en distintos momentos del tratamiento. La intensidad del tratamiento y su duración vendrán determinadas por dichos factores pronósticos, lo que se define en la actualidad como “estrategias de tratamiento adaptadas al riesgo”. El tratamiento de las LA en general se basa en la administración de una quimioterapia de inducción, cuyo objetivo es conseguir la remisión completa (RC) de la enfermedad mediante una gran reducción de la cantidad de células leucémicas. A este tratamiento le seguirán otro u otros de intensificación o consolidación (que incluyen quimioterapia y, a veces, TPH) destinados a la eliminación de la ERM. Es importante destacar que, junto al tratamiento específico de la leucemia con fármacos citotóxicos, es fundamental asegurar un tratamiento de soporte adecuado de las complicaciones derivadas tanto de la enfermedad como del propio tratamiento en sí. Entre estas medidas se incluyen la profilaxis y el tratamiento de las infecciones y la administración de los distintos hemoderivados cuando sea preciso (Sancho et al, 2005; Ribera et al, 2009).

I. 1. 3. 1. Pronóstico y tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas

Diversos estudios han determinado el significado pronóstico de la edad, la cifra de leucocitos al diagnóstico, el fenotipo, la citogenética, la respuesta al tratamiento y la evaluación de la ERM (Forman, 2009; Ribera et al, 2009; Rowe 2010a). En relación a la edad, los pacientes de menos de un año y los mayores de 50 años son los de peor pronóstico; los mejores resultados corresponden a niños entre 1 y 10 años, seguidos

de adolescentes y adultos jóvenes. La leucocitosis ($>30 \times 10^9/L$ en las LAL de línea B y $>100 \times 10^9/L$ en las de línea T) es asimismo un factor pronóstico adverso; lo mismo ocurre con los fenotipos pro-B y, en general, las LAL de línea T. Respecto a las alteraciones citogenéticas y moleculares, se consideran de alto riesgo la hipodiploidía, la $t(9;22)$ (o su reordenamiento *BCR-ABL*) y la $t(4;11)$ (o su reordenamiento *MLL-AF4*). Uno de los factores pronósticos más importantes en el momento actual es la rapidez de eliminación o aclaramiento de células blásticas determinada en distintos momentos a lo largo del tratamiento. Así, se considera como signo de buen pronóstico la desaparición de blastos en sangre periférica el día 8 del tratamiento de inducción, la reducción del número de blastos en el estudio de MO el día 14 de la inducción o la obtención de una RC al cabo de 4-5 semanas de tratamiento (finalización de la inducción). La determinación de la ERM (mediante técnicas de citofluorometría multiparamétrica [CFM] o de reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) al finalizar la inducción y a los 3 meses de tratamiento constituye en la actualidad uno de los factores con mayor significado pronóstico, de modo que la negatividad de la ERM (menos de una célula leucémica por cada 10^5 normales) en dichas determinaciones indica por lo general un buen pronóstico. El estudio de estos factores ha permitido distinguir 3 subgrupos con resultados claramente diferenciados en niños (riesgo estándar [40% de casos, supervivencia del 90%], riesgo intermedio [45-50%, supervivencia del 70-80%] y riesgo elevado [10-15%, supervivencia menor del 50%]) (Pui et al, 2001) y 2 subgrupos en adultos (riesgo estándar [20-25% de casos, supervivencia del 60%] y riesgo elevado [75-80%, supervivencia del 30%]) (Ribera et al, 2009).

De forma global, la estrategia terapéutica viene determinada por la presencia de los factores clínico-biológicos de riesgo citados. La edad (avanzada) y la comorbilidad asociada constituyen una importante limitación en muchos pacientes. El tratamiento

adaptado al riesgo incluye la administración de una quimioterapia de inducción a la remisión, seguida de un tratamiento post-remisión con quimioterapia (intensificación o consolidación) y tratamiento de mantenimiento. Es obligatoria la inclusión de profilaxis sistemática de la infiltración neuromeningea, como se expone más adelante. Eventualmente puede contemplarse la realización de un TPH alogénico. La intensidad del tratamiento post-remisión y la necesidad de trasplante vendrán definidos por el grupo de riesgo antes mencionado. Dos subtipos de LAL merecen una mención especial por disponer de un tratamiento diferenciado: por un lado, la LAL B madura, una entidad caracterizada por reordenamiento del gen *C-MYC*, situado en el cromosoma 8, y cuyo tratamiento se basa en la administración de quimioterapia sistémica con altas dosis de metotrexato (MTX) y citarabina en combinación con el anticuerpo monoclonal rituximab (anticuerpo dirigido contra el antígeno CD20, presente en la superficie de los linfocitos B neoplásicos), con tasas de remisión y curación elevadas (Thomas et al, 2009); por otro, la LAL con cromosoma Filadelfia o t(9;22) (con reordenamiento *BCR-ABL*), que en la actualidad requiere combinación de quimioterapia e inhibidores de las tirosincinasas de ABL, como imatinib, entre otros (Fielding AK, 2010).

El objetivo del tratamiento de inducción es el de conseguir una RC en un plazo de 4-6 semanas. Las pautas incluyen un glucocorticoide (prednisona, prednisolona o dexametasona), vincristina y asparaginasa. En los niños con LAL de riesgo intermedio y alto y los adultos se añaden antraciclinas (daunorubicina suele ser la más frecuente), y eventualmente otros fármacos, sobre todo en las LAL del adulto de alto riesgo, como ciclofosfamida, etopósido o tenipósido, MTX y citarabina. Durante la fase de inducción se administran una o dos dosis de tratamiento IT con MTX solo o en combinación con citarabina como profilaxis de la infiltración neuromeningea. Con estas pautas se alcanza la RC en prácticamente un 95-98% de los niños y un 80% de los adultos. La RC viene definida por la ausencia de signos de la enfermedad, normalidad en los

valores del hemograma y una MO normocelular con una cifra de blastos (por criterio morfológico) inferior al 5%. Sin embargo, con el conocimiento de que la cantidad de ERM se correlaciona con los resultados a largo plazo, el concepto de “remisión molecular” o “remisión inmunológica”, definido por una infiltración en MO inferior al 0,01% de células nucleadas, está suplantando al clásico basado en criterios morfológicos (Ribera et al, 2009; Jeha et al 2009b).

La fase de consolidación o intensificación se inicia de forma inmediata tras la obtención de la remisión. Su objetivo es el de reducir la ERM y su intensidad y duración vienen determinadas por el subtipo de leucemia y grupo de riesgo. Aunque no hay duda de la necesidad de tratamientos post-remisión tanto en población infantil como en adultos con LAL, no está establecida cuál es la mejor estrategia y su duración.

En niños, las pautas más frecuentemente utilizadas incluyen dosis elevadas de MTX con o sin mercaptopurina; dosis elevadas de asparaginasa; o una combinación de dexametasona, vincristina, asparaginasa y doxorubicina seguida de tioguanina, citarabina y ciclofosfamida. Los pacientes con *ETV6-RUNX1* tienen un especial buen pronóstico con tratamientos post-remisión intensivos basados en glucocorticoides, vincristina y asparaginasa. La adición de doxorubicina y asparaginasa influencia favorablemente el resultado en pacientes de riesgo elevado, sobre todo de LAL de fenotipo T, mientras que la administración de dosis intermedias o elevadas de MTX ($2,5 \text{ g/m}^2$ y 5 mg/m^2 , respectivamente) en función del riesgo también ha contribuido a mejorar los resultados. El tratamiento de reinducción fue introducido por el consorcio *Berlin-Franfurt-Munster* (BFM) y consiste en la administración de “tratamientos de refuerzo” basados en una combinación de fármacos similar a la usada en la inducción a la remisión, generalmente unos meses después de haberse iniciado el tratamiento de mantenimiento. Una vez más el número de reinducciones (una, dos o más), así

como los fármacos a utilizar vienen determinados por el grupo de riesgo (Jeha et al 2009b).

La fase de consolidación en adultos de riesgo estándar e intermedio incluye MTX en dosis elevadas ($2-5 \text{ g/m}^2$) en infusión continua durante 24 horas intercalado con dosis intermedias de citarabina (en torno a 1 g/m^2), seguido de un tratamiento similar al de inducción (denominado reinducción o consolidación tardía) (Ribera et al, 1998; Ribera et al, 2004), mientras que en las LAL de alto riesgo se administran varios bloques de consolidación (entre 3 y 6) con una combinación de fármacos que incluyen MTX y citarabina a dosis elevadas y fármacos similares a los de la inducción (Ribera et al, 2005; Ribera et al, 2009).

Los resultados de la ERM y de otros factores determinarán en unos casos la administración de tratamiento de mantenimiento o la realización de un TPH alogénico. El tratamiento de mantenimiento consiste por lo general en la administración de mercaptopurina diaria por vía oral y dosis bajas de MTX semanal hasta completar un período de 2-2,5 años desde la obtención de la RC. Es una práctica frecuente tanto en la LAL infantil como en la LAL del adulto el intercalar pulsos de vincristina o glucocorticoides, especialmente durante el primer año de mantenimiento. Los intentos de reducir la duración del mantenimiento o de prolongarlo más allá de 3 años no parecen mejorar los resultados. Deben ajustarse las dosis de los fármacos de mantenimiento para asegurar un recuento leucocitario en sangre periférica entre $2 \times 10^9/\text{L}$ y $3 \times 10^9/\text{L}$. El riesgo de recaída es mayor en el primer y segundo años tras la suspensión del tratamiento, y excepcional más allá de los 5 años de la obtención de la RC (Jeha et al 2009b; Ribera et al, 2009). Para el tratamiento de dichas recaídas suelen emplearse pautas de quimioterapia similares a las de inducción seguidas de consolidación con MTX y citarabina a dosis elevadas, aunque el mejor tratamiento en este contexto es el TPH alogénico.

Además de su utilización para los pacientes que presentan una recidiva, el TPH alogénico está indicado en pacientes que no obtienen la RC (tanto por criterio morfológico como por criterio de la ERM) o en aquellas LAL con factores de muy mal pronóstico, como las LAL con reordenamiento *BCR-ABL* o *MLL-AF4*, una vez obtenida la primera RC. Algunos estudios sugieren que el TPH alogénico ofrece a pacientes de alto riesgo tasas de supervivencia a largo plazo entre un 40-60%, aunque en algún otro estudio se sugiere un mayor beneficio en pacientes jóvenes con LAL de bajo riesgo (Forman, 2009). Los resultados a largo plazo difieren asimismo del momento en que se realice el trasplante, con mejores resultados para los trasplantados en primera RC seguido de los trasplantados en segunda RC y en recaída. En las LAL con reordenamiento *BCR-ABL*, la administración de inhibidores de tirosina-cinasas pre-trasplante han demostrado en algún estudio reducir el riesgo de recaída, lo que traduce una menor carga de ERM en el momento de realizar el TPH. La ERM post-trasplante en estos pacientes también está asociada a un mayor riesgo de recaída, lo cual ha llevado a la incorporación, en el contexto de ensayos clínicos, de dichos inhibidores de tirosina-cinasas tras el TPH alogénico. En la población infantil con LAL, el papel del TPH alogénico está por redefinir a partir de los recientes avances en los esquemas de quimioterapia (Jeha et al 2009b). La fuente de progenitores preferida es un familiar histocompatible, generalmente a partir de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) debido a su facilidad de obtención frente a los de MO, aunque en su ausencia puede recurrirse a un donante no emparentado (DNE) o a una unidad de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical (SCU), cuyos resultados son hoy en día comparables a los obtenidos con los donantes familiares. No se contempla la indicación de TPH autogénico en la LAL debido a la elevada tasa de recaídas que se producen tras el mismo, lo cual apoya el efecto *graft versus leukemia* (GVL) que conlleva el TPH alogénico en pacientes con LAL (Forman, 2009; Ribera et al, 2009).

En la actualidad están en investigación, en el contexto de ensayos clínicos, numerosos fármacos con actividad frente a subtipos específicos de la LAL, como cladribina, nelarabina, forodesina e inhibidores de la *NOTCH1*-secretasa para la LAL T, o anti-CD19, anti-CD20 y anti-CD22 para las LAL de línea B, así como agentes hipometilantes como la azacitidina y la decitabina, inhibidores de farnesiltransferasa o de la histona-deacetilasa y nuevas formulaciones de fármacos conocidos (vincristina, antraciclinas y citarabina encapsulada en liposomas, asparaginasa conjugada con polietilenglicol), cuyo objetivo es el de aumentar la eficacia y reducir la toxicidad de los agentes quimioterápicos clásicos. Los estudios farmacogenéticos de las enzimas que metabolizan los fármacos quimioterápicos, así como el estudio de los perfiles genómicos de los pacientes con LAL, contribuirán en un futuro próximo al desarrollo de nuevos fármacos específicos de determinadas lesiones genéticas y moleculares (Abutalib et al, 2009; DeAngelo, 2009; Jeha, 2009a).

I. 1. 3. 2. Pronóstico y tratamiento de las leucemias agudas mieloblásticas

Aproximadamente cada año se diagnostican 300.000 casos de LAM en el mundo, con una edad mediana de presentación que en la actualidad se sitúa en los 72 años. Al igual que en los pacientes con LAL, diversas características tanto clínicas como biológicas se han relacionado con la respuesta al tratamiento y el pronóstico. La edad avanzada, las LAM con alteraciones relacionadas con SMD o aquellas secundarias a tratamientos con citostáticos o radioterapia, las LAM de estirpe eritroide, megacarioblástica o indiferenciada, la leucocitosis, la necesidad de 2 o más ciclos de quimioterapia para alcanzar la remisión y la presencia de determinadas alteraciones genéticas y moleculares (anomalías en los cromosomas 3q, 5 o 7, cariotipo complejo, duplicación interna en tandem del gen *FLT3*, entre otros) son factores asociados con un pronóstico adverso (Sierra et al, 2009). Basado sobre todo en la presencia de alteraciones citogenéticas y moleculares, se definen generalmente 3 grupos

pronósticos en las LAM, que influyen asimismo a la hora de definir la estrategia terapéutica, aunque con alguna variación dependiendo del grupo investigador: favorable (traslocaciones del *core binding factor* [CBF], es decir, asociadas a la t(8;21) o a la inv (16), además de la t(15;17) o su reordenamiento *PML/RARa*, propias de la leucemia promielocítica), desfavorable (como las mencionadas anomalías 3q, 5 o 7, cariotipo complejo, duplicación interna en tandem del gen *FLT3*, entre otros) e intermedio (cariotipo normal, anomalías del 11q y resto de anomalías no incluidas en las categorías anteriores).

El tratamiento de la LAM se basa en la administración del máximo tratamiento de inducción y consolidación tolerables, concentrados en pocos meses. Mientras que el tratamiento en pacientes de edad avanzada continúa siendo muy poco satisfactorio, con menos del 10% de largos supervivientes, en una gran proporción de pacientes jóvenes puede conseguirse la RC. La curación en éstos vendrá determinada por la erradicación de la enfermedad a través de la administración del tratamiento post-remisión, que, al igual que en la LAL, constituye el gran reto terapéutico y está basado en la administración de quimioterapia y, con frecuencia, TPH (Rowe, 2009; Sierra et al, 2009; Rowe et al, 2010b).

El tratamiento de inducción más empleado en la actualidad se basa en la pauta 3 + 7 (antraciclina durante 3 días y citarabina durante 7 días), con la que se obtiene la RC en el 55-80% de los pacientes. La dosis de la antraciclina daunorubicina debe superar los 45 mg/m² (recientemente se viene empleando idarubicina en lugar de daunorubicina por su menor cardiotoxicidad). Respecto a la citarabina, las dosis de 200 mg/m² en infusión continua durante 7 días no parecen aportar ventajas sobre las de 100 mg/m². Por ello, la pauta que se considera estándar para prácticamente la totalidad de las LAM, con excepción de las leucemias agudas promielocíticas, es la combinación de daunorubicina 45 mg/m² por vía intravenosa durante 3 días junto a

citarabina 100 mg/m² por vía intravenosa en infusión continua de 7 días. En los últimos años se están llevando a cabo diversos estudios con el fin de determinar cuál es la antraciclina idónea y su dosis, así como para evaluar la inclusión de nuevos fármacos en el tratamiento de las LAM con factores de mal pronóstico. La mortalidad durante el proceso de inducción es elevada, hasta un 20% de los casos, y en un 15% de los pacientes puede observarse resistencia a la quimioterapia.

Las opciones de tratamiento post-remisión son muy variadas y vienen determinadas sobre todo por los factores pronósticos de la LAM en el momento del diagnóstico. Dichas opciones incluyen la administración de quimioterapia intensiva (quimioterapia de intensificación o consolidación de la remisión), TPH (tanto en la modalidad de trasplante autogénico como alogénico) e incluso los tratamientos de mantenimiento. En los pacientes que recaen las opciones son limitadas.

La estrategia de post-remisión basada en quimioterapia intensiva se utiliza sobre todo en las LAM de mejor pronóstico, como las asociadas a traslocaciones del CBF, donde con quimioterapia intensiva (sin TPH) se describen tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo del 60%. Los resultados de varios estudios sugieren que el aumento en la intensidad de la quimioterapia post-remisión prolonga la duración de la remisión y aumenta la probabilidad de curación. Dichos esquemas incluyen en la mayoría de casos una vez más la asociación de una antraciclina y citarabina a dosis intermedias o elevadas, o bien la administración de citarabina como agente único a dosis elevadas (3 g/m²), aunque no está todavía establecido con claridad el número de ciclos de quimioterapia de consolidación, la dosis o cuáles son los fármacos idóneos.

El TPH autogénico es una de las estrategias intensivas de tratamiento antileucémico cuya eficacia ha sido demostrada en estudios tanto en pacientes con LAM en primera RC como en segunda RC. Además, y a diferencia de los primeros trabajos en los que la mortalidad relacionada con el procedimiento del trasplante era elevada (14%-18%), en la actualidad la realización de un TPH autogénico con PHSP se asocia a tasas de

mortalidad inferiores al 5%, no superiores a las estrategias basadas en consolidación con quimioterapia intensiva.

El TPH alogénico a partir de un donante HLA compatible constituye quizás la estrategia postremisión con mayor efectividad antileucémica, especialmente para pacientes en primera RC con factores pronósticos adversos. En este tipo de trasplante, al efecto antileucémico *per se* del esquema de acondicionamiento se une el efecto “injerto contra leucemia” desencadenado por los linfocitos T inmunocompetentes del inóculo trasplantado. En pacientes sin disponibilidad de donante familiar idéntico debe efectuarse una búsqueda de donante no emparentado o bien recurrir a una fuente alternativa de progenitores hematopoyéticos, como son los procedentes de la sangre de cordón umbilical.

Finalmente, y a diferencia de la LAL y la leucemia aguda promielocítica, el papel del tratamiento de mantenimiento en la LAM es controvertido y no ha sido suficientemente investigado, por lo que no forma parte de las pautas habituales de tratamiento en estos pacientes.

Un subtipo de LAM que merece mención especial por disponer de un tratamiento diferenciado es la leucemia aguda promielocítica, una entidad caracterizada por la t(15;17), que yuxtapone el gen *PML* del cromosoma 15 al gen *RAR*alfa, de la familia de los receptores de los retinoides, en el cromosoma 17. El ácido retinoico y sus derivados, tras unirse al receptor *RAR*, originan la diferenciación de las células leucémicas en esta enfermedad. Por ello, el tratamiento de este tipo de leucemia en la actualidad consiste en la combinación de ácido holo-trans retinoico (ATRA) y quimioterapia basada en idarubicina, con la que se consiguen tasas de RC superiores al 90%, reduciendo a su vez las complicaciones hemorrágicas derivadas de la coagulopatía asociada a este tipo de leucemia. En este tipo de leucemia las pautas de consolidación incluyen también quimioterapia y ATRA a dosis y duración variable en función del grupo pronóstico, el cual viene determinado por la cifra de plaquetas o de

leucocitos en el momento del diagnóstico. Todo ello depara SLE a largo plazo superiores al 70%. El TPH (autogénico o alogénico) queda reservado para casos en recaída, una vez obtenida una nueva remisión, para la cual suele utilizarse el trióxido de arsénico (AS₂O₃), solo o en combinación con ATRA (Sanz et al, 2011).

Basado en el conocimiento cada vez mayor de marcadores pronósticos moleculares (como por ejemplo la duplicación interna en tandem del gen *FLT3* o la mutación de *NPM1*, entre otros) y citogenéticas, en los últimos años están en desarrollo nuevos fármacos o nuevas formulaciones de agentes quimioterápicos clásicos, la mayor parte todavía en fase de ensayo clínico, como las formulaciones liposómicas de daunorubicina o de citarabina, el anticuerpo monoclonal gemtuzumab ozogamicina, los análogos de nucleósidos (clofarabina, sapacitabina, elacitarabina), los inhibidores de FLT3 (sorafenib), los inhibidores de farnesiltransferasa (tipifarnib), los inhibidores de histona deacetilasa (vorinostat), la lenalidomida y los inhibidores de la DNA metiltransferasa (decitabina, azacitidina) (Zhu et al, 2010).

I. 1. 4. Infiltración del sistema nervioso central en las leucemias agudas

I. 1. 4.1. Incidencia, patogenia y factores de riesgo

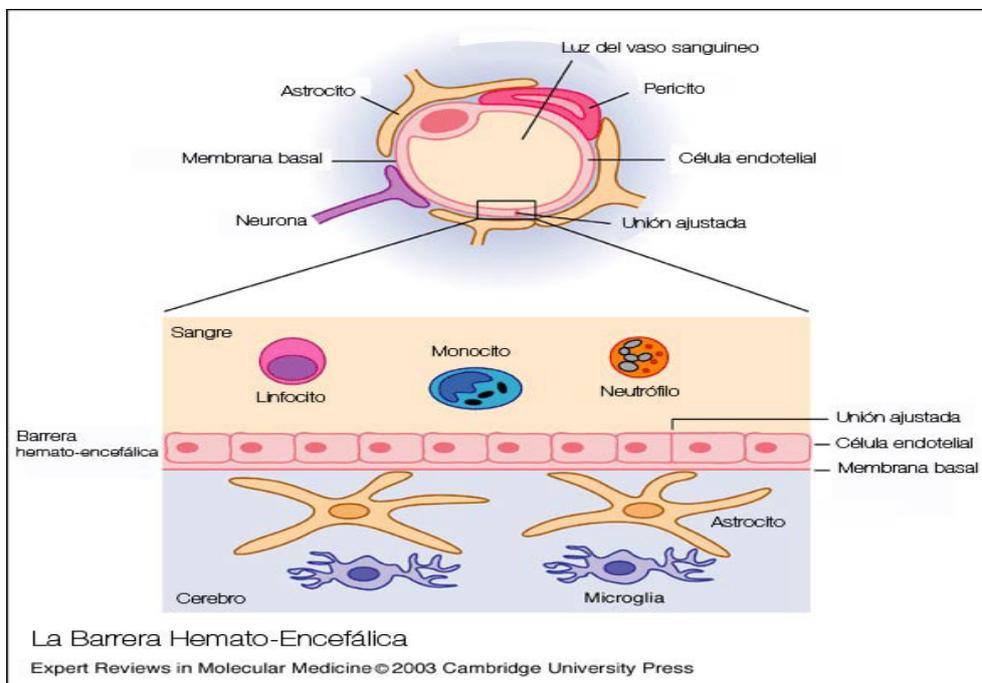
En una proporción variable de pacientes con LA ocurre infiltración neuromeningea (o meningitis leucémica). Dicha infiltración del SNC es una complicación mejor conocida en la LAL que en la LAM. Mientras que en los pacientes con LAM la infiltración neuromeningea al diagnóstico o como recaída es infrecuente y se asocia a factores de riesgo tales como la hiperleucocitosis o los subtipos de LAM con componente monocítico (M4 y M5 de la clasificación FAB), en pacientes con LAL la presencia de células blásticas en LCR ocurre en aproximadamente un 5% de los pacientes adultos en el momento del diagnóstico. Sin embargo, en ausencia de profilaxis de infiltración

neuromeningea, la tasa de recaídas en esta localización en pacientes con LAL puede llegar hasta el 30% (Gökbuget et al, 1998; Sancho et al, 2008a).

Una de las circunstancias que explica la relativa baja frecuencia de recaída neuromeningea en estos pacientes, además de las estrategias de profilaxis del SNC, es la protección que ejerce la barrera hematoencefálica (BHE). La BHE es una barrera anatómica y funcional entre los vasos sanguíneos y el encéfalo (Figura 1). Impide que muchas sustancias tóxicas la atraviesen, al tiempo que permite el paso de nutrientes y oxígeno. De no existir esta barrera, muchas sustancias nocivas llegarían al cerebro y afectarían gravemente su funcionamiento. Las células de la BHE poseen proteínas específicas que transportan de forma activa sustancias como la glucosa a través de la misma. Su existencia fue probada en 1885 por Paul Ehrlich, quien inyectó anilina en la sangre de una rata, la cual tiñó de azul todo el cuerpo, excepto el cerebro, que quedó sin tinción. Eso llevó a suponer que el cuerpo disponía de algún tipo de mecanismo de protección del SNC. En 1967 se logró observar la BHE a través del microscopio electrónico, gracias a Thomas Reese y Morris Karnovsky, de la Universidad de Harvard. Así, se observó que los capilares sanguíneos que llegan hasta el cerebro forman una capa, en la que las células endoteliales están estrechamente unidas, mientras que en el resto del cuerpo forman una barrera más flexible, con células endoteliales que dejan pequeños espacios. Así, esta primera barrera bloquea el paso de moléculas, con excepción de aquellas que cruzan la membrana celular por ser liposolubles. Una segunda capa de células, con alto contenido en grasas, no permite el paso de sustancias hidrosolubles. Así, sólo las moléculas más pequeñas (oxígeno, dióxido de carbono, etanol y azúcares) pueden pasar por la BHE. Los fármacos y otros tóxicos son por lo general demasiado grandes para pasar. Asimismo, la BHE también protege al cerebro de infecciones y, por ello, la infección del SNC es muy rara, aunque algunos virus y bacterias son capaces de atravesarla, como los responsables de la rabia, meningitis, borreliosis o cólera. En 2002, el alemán Rolf Dermietzel demostró

que la BHE tiene otros componentes, además de las células endoteliales: los pericitos y los astrocitos. Aunque muchos tóxicos encuentran infranqueable la barrera, para otros no lo es; así, el alcohol, nicotina, heroína o éxtasis pueden atravesarla, con el consiguiente efecto inmediato sobre sus receptores en el sistema nervioso. Esto es posible tanto por ser moléculas muy pequeñas (micromoléculas) como por ser lipófilas.

Figura 1. Estructura de la barrera hematoencefálica (BHE)



Se han postulado diversos mecanismos de infiltración neuromeningea en las neoplasias: 1) extensión hematógica por diseminación arterial o a través del plexo venoso de Batson; 2) extensión directa desde localizaciones tumorales contiguas; y 3) por migración centrípeta desde la afectación sistémica siguiendo los espacios perineurales o perivasculares (Chamberlain, 2005). Finalmente, puede producirse diseminación neuromeningea por “siembra” directa en el LCR tras la realización de las

punciones lumbares que se efectúan con motivo del cribado y de la profilaxis de la propia infiltración.

El conocimiento de los factores de riesgo de la infiltración en SNC en pacientes con LAL procede fundamentalmente del ámbito pediátrico: la hiperleucocitosis, la LAL de fenotipo T y la de fenotipo B maduro, así como la presencia de t(9;22), t(1;19) o t(4;11) se han asociado con un mayor riesgo de recaída neuromeningea (Jeha et al, 2009b). En pacientes con LAM, dicho riesgo se halla circunscrito, como se ha citado, a los subtipos con diferenciación monocítica y a la hiperleucocitosis.

I. 1. 4. 2. Clínica y diagnóstico de la infiltración neuromeningea en las leucemias agudas

La meningitis leucémica afecta a todo el neuroeje, de ahí se deriva que las manifestaciones clínicas sean pleomórficas y afecten la médula espinal y sus raíces, los pares craneales y el encéfalo. La afectación de este último se traduce con frecuencia en cefalea y alteraciones del estado mental, incluyendo confusión, demencia e incluso convulsiones y hemiparesia. La afectación de los pares craneales puede dar lugar a diplopia (una de las manifestaciones más frecuentes), por afectación del VI par craneal, o a alteraciones sensitivo-motoras del trigémino y de los pares III y IV. También son frecuentes la disfunción coclear y la neuropatía óptica. La afectación de los cordones medulares o de sus raíces se manifiesta por debilidad (con mayor frecuencia en las extremidades inferiores que en las superiores), alteraciones sensitivas en un dermatoma o zona sensorial y dolor en cuello, espalda o en el trayecto de una raíz nerviosa. No obstante, la presencia de la sintomatología descrita, aunque obliga a pensar en la posibilidad de infiltración neuromeningea, puede deberse a toxicidad derivada de los tratamientos administrados, a encefalopatías tóxicas o metabólicas, o incluso a manifestaciones paraneoplásicas, entre otras causas (Chamberlain, 2005).

Además de la presencia de los signos y síntomas descritos, el diagnóstico de la meningitis leucémica se basa en el examen de una muestra de LCR. Es frecuente observar una presión de LCR elevada (>20 cm de H_2O), un aumento de la cifra de leucocitos (> 4 leucocitos/ mm^3) y de proteínas (> 50 mg/dl), así como un descenso de la glucosa, hallazgos sugestivos pero en absoluto específicos de la infiltración neoplásica (Chamberlain, 2005). La definición clásica de infiltración neuromeningea fue establecida en los años 1980 como la observación de blastos en una muestra de LCR con más de 5 leucocitos/microlitro o presencia de parálisis de pares craneales (Mastrangelo et al, 1986), aunque en la población pediátrica algunos autores definen hasta 4 situaciones en relación a la presencia/ausencia de infiltración neuromeningea (Pui et al, 2008): 1) SNC1, para aquellos casos sin blastos en LCR; 2) SNC2, que incluye casos con blastos en LCR pero con menos de 5 leucocitos/microlitro; 3) SNC3, para los casos con blastos en LCR y más de 5 leucocitos/microlitro; y 4) punción lumbar traumática con presencia de blastos. A efectos del tratamiento, en la práctica habitual, la presencia de blastos en LCR, independientemente del recuento de leucocitos, suele considerarse como diagnóstica de infiltración. Sin embargo, la naturaleza multifocal de la afectación neuromeningea puede explicar la negatividad del análisis de LCR en una primera muestra; esta baja sensibilidad del análisis citológico del LCR puede subsanarse mediante la obtención de nuevas muestras, con las consiguientes molestias y riesgos para el paciente (Chamberlain, 2005). En los últimos años se ha sugerido que la utilización de técnicas como la CFM para la detección de células con fenotipo aberrante en LCR (Subirà et al, 2000; Roma et al, 2002) o la PCR para detección del reordenamiento IgH en las LAL de línea B o del receptor de célula T (TCR) en las LAL de línea T, también en LCR, podría aumentar la sensibilidad de detección frente al análisis citológico convencional de LCR tras centrifugación, como se ha demostrado en pacientes con linfoma agresivo (Hegde et al, 2005; Bromberg et al, 2007; Quijano et al, 2009). Así, en un estudio (Scrideli et al, 2004) se observó, en una serie de 37 niños con LAL de nuevo diagnóstico, infiltración en LCR detectada por

PCR en un 45,9% frente a sólo un 5,4% de detección en el análisis citológico estándar. Dicha infiltración molecular se asoció además a un pronóstico adverso en comparación con los pacientes sin infiltración.

I. 1. 4. 3. Profilaxis, tratamiento y pronóstico de la infiltración neuromeningea en las leucemias agudas

Profilaxis de la infiltración neuromeningea. La meningosis leucémica al diagnóstico se ha asociado con una mayor probabilidad de recaída en el SNC. Debido a la mayor tendencia de la LAL a la infiltración del SNC respecto a la LAM, la primera requiere el uso sistemático de profilaxis de dicha infiltración en la estrategia global de tratamiento. En la LAM la profilaxis sistemática se recomienda en los subtipos con componente monocítico (subtipos M4 y M5 de la clasificación FAB) o en las LAM con hiperleucocitosis al diagnóstico. En ausencia de profilaxis neuromeningea, la recaída de la leucemia ocurre en casi un 30% de los pacientes adultos con LAL. Dicha profilaxis se ha basado tradicionalmente en la irradiación craneal o craneoespinal, en la administración IT de antimetabolitos y en la quimioterapia sistémica con fármacos con capacidad de atravesar la BHE (Pinkel et al, 1994; Gokbuget et al, 1998; Pui, 2003a; Pui et al, 2008).

La administración IT de metabolitos (principalmente MTX, citarabina y tiotepa, solos o en combinación con glucocorticoides solubles como hidrocortisona, dexametasona o prednisolona) implica la inyección de un número de dosis variable, en función del riesgo de recaída neuromeningea. Las vías más empleadas son la punción lumbar (más frecuente) o intraventricular (en este caso mediante un reservorio tipo Ommaya, que supone, para algunos autores [Chowdhary et al], algunas ventajas frente a la punción lumbar, como la mayor comodidad y una mayor exposición al fármaco, entre otras). Aunque el volumen de fármaco a administrar debe ser similar a la cantidad de LCR extraída para análisis (Chowdhary et al, 2005), en general se prefiere que la

medicación IT se diluya en volúmenes mayores más que en pequeños volúmenes, lo que, ayudado por un período de al menos 30 minutos en decúbito prono tras la inyección, ayuda a una mejor distribución de la medicación IT en LCR (Jeha et al, 2009b). Algún estudio (Matloub et al, 2006) ha sugerido asimismo la superioridad de la administración del tratamiento intratecal triple (TIT, combinación de MTX, citarabina y corticoide) frente a la de MTX solo, aunque no existe consenso entre los distintos grupos acerca de cuál es la mejor combinación o número de dosis a administrar.

La irradiación craneal es una herramienta terapéutica y de profilaxis eficaz, pero está asociada con un número no despreciable de efectos secundarios como segundas neoplasias (tumores en SNC), endocrinopatías y alteraciones del crecimiento (especialmente en niños), así como alteraciones cognitivas y otros efectos neurotóxicos (Pui et al, 2003b; Hijiya et al, 2007; Waber et al, 2007; Jeha et al, 2009b). En un intento de disminuir la toxicidad derivada de la radioterapia, la utilización cada vez mayor de quimioterapia sistémica a dosis elevadas con fármacos con capacidad de atravesar la BHE ha llevado a algunos grupos a eliminar la irradiación de la profilaxis neuromeningea, con tasas de recaída similares a las de aquellos protocolos en los que se incluye irradiación. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios están basados en resultados obtenidos en población infantil con LAL (Pui et al, 1998; Manera et al, 2000; Vilmer et al, 2000; Hill et al, 2004; Pui et al, 2009) y apenas hay datos acerca de los efectos de la supresión de la irradiación en la profilaxis del SNC de pacientes adultos con LAL. Asimismo, existe poca información sobre los factores predictivos y el pronóstico de la recaída neuromeningea en estos pacientes, al contrario que en la LAL pediátrica.

Tratamiento de la infiltración meníngea. En casos de infiltración neuromeningea manifiesta, bien en el diagnóstico de la leucemia o como recaída, la estrategia de tratamiento se basa igualmente en la administración de tratamientos dirigidos contra el SNC como radioterapia, quimioterapia sistémica a dosis elevadas con fármacos con

capacidad de atravesar la BHE y administración IT de antimetabolitos, cuyo objetivo es conseguir el aclaramiento (eliminación) de células blásticas del LCR.

La radioterapia constituye un tratamiento para la afección del SNC, pero, como se ha citado anteriormente, no está exento de efectos secundarios y secuelas a medio y largo plazo, motivo por el que su uso es cada vez menos frecuente.

El uso de quimioterapia sistémica con fármacos con capacidad de atravesar la BHE tiene además una doble justificación: por un lado, la de constituir una parte más del tratamiento; por otro, la de tratar la enfermedad sistémica que normalmente acompaña (a veces sólo en forma de ERM) o sucede a la infiltración neuromeningea.

Los antimetabolitos disponibles para administración IT (MTX y citarabina sobre todo) son específicos de ciclo y su acción citotóxica sólo dura unas pocas horas, lo que hace necesaria la administración de múltiples punciones lumbares en casos de infiltración neuromeningea. Recientemente se ha comercializado una formulación de citarabina liposómica de liberación prolongada, que permanece a concentraciones terapéuticas en el LCR durante más de 14 días cuando se administra por vía IT o intraventricular (Figuras 2 y 3), lo que se traduce en una reducción marcada del número de dosis (Kim et al, 1993; Chamberlain et al, 1995), con el consiguiente beneficio para el paciente. Aunque varios estudios han demostrado la eficacia de esta formulación de citarabina en el tratamiento de la meningosis neoplásica y linfomatosa (Glantz et al, 1999a; Glantz et al, 1999b; Jaeckle et al, 2001; Jaeckle et al, 2002; Mazhar et al, 2006), apenas se han publicado estudios acerca de la eficacia de esta formulación de citarabina liposómica en el tratamiento de la infiltración en SNC en pacientes con LA (Bomgaars et al, 2004; Sancho et al, 2006b; Göekbuget et al, 2011).

Figura 2. Imagen (microfografía electrónica) de una partícula de citarabina liposómica de liberación retardada (izquierda) e imagen al microscopio óptico de una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) con estructuras de citarabina liposómica (derecha).

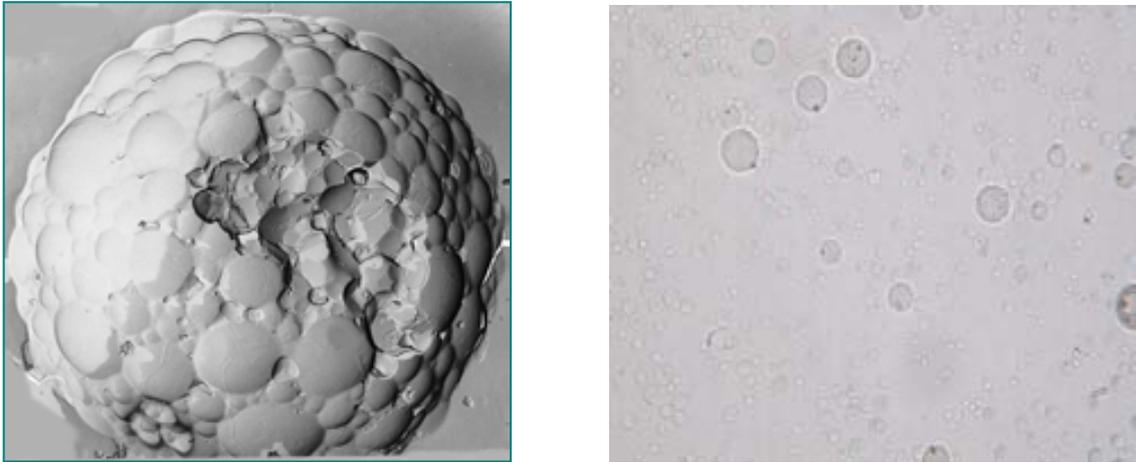
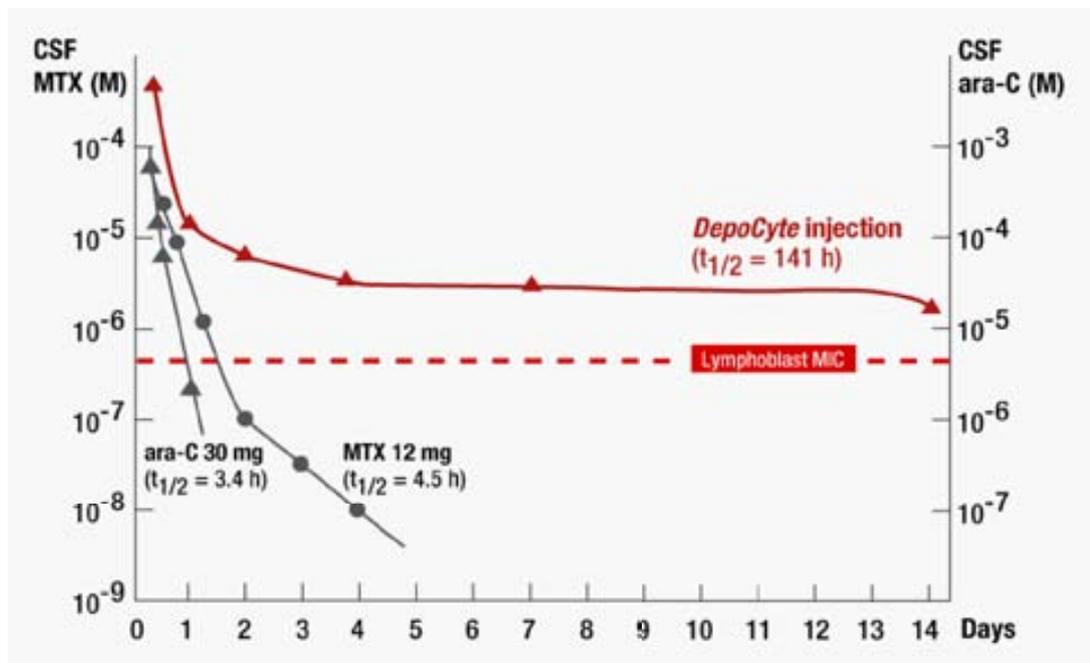


Figura 3. Concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR) de citarabina convencional, metotrexato y citarabina liposómica de liberación prolongada tras administración intratecal (tomado de Bleyer WA, 1999).



CSF: *cerebrospinal fluid* (líquido cefalorraquídeo); MTX: metotrexato; ara-C: citarabina; DepoCyte: citarabina liposómica de liberación retardada; $t_{1/2}$: vida media

Pronóstico de la infiltración neuromeningea. A pesar de que los tratamientos frente a la enfermedad en el SNC consiguen erradicar la infiltración neuromeningea, con tasas de RC elevadas en algunas de las series publicadas, el pronóstico de los pacientes con leucemia aguda e infiltración del SNC continúa siendo malo, con medianas de supervivencia inferiores a un año y probabilidad de supervivencia global (SG) prolongada en torno al 10% de pacientes (tabla 3). En este sentido, algunos autores preconizan la realización de un TPH alogénico (Messina et al, 1998; Lazarus et al, 2004; Nagatoshi et al, 2004) tan pronto se obtenga la remisión, con lo que el pronóstico ha mejorado de forma sustancial.

Tabla 3. Resultados tras recaída neuromeningea en LAL del adulto

Autor	Año	N	RC	Supervivencia
Elonen et al	1992	3	-	0
Durrant et al	1993	12	-	0
Mandelli et al	1996	25	-	16%
Gökbuget et al	1999	60	69%	8%
Surapanemi et al	2002	32	94%	6%
Bassan et al	2005	30	-	3%
Fielding et al	2006	22	-	0%
Sancho et al	2006	22	32%	9%
Global	-	-	69%	7%

LAL: leucemia aguda linfoblástica; RC: remisión completa

I. 2. Linfomas no hodgkinianos

I. 2. 1. Concepto, etiopatogenia, clasificación y epidemiología

Los linfomas engloban un conjunto heterogéneo de enfermedades originadas como consecuencia de la proliferación monoclonal de células linfoides de distinta naturaleza, en su mayoría ya en fase de maduración.

Al igual que en las LA, la etiología de los linfomas es desconocida en la mayoría de los pacientes, pero probablemente intervienen muchos factores, entre ellos los genéticos (como lo demuestra la presencia de varios síndromes linfoproliferativos en miembros de una misma familia), inmunológicos (por ejemplo la asociación de linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas [MALT] de parótida en pacientes con síndrome de Sjögren), ambientales (lo que explicaría las diferencias en la incidencia de distintos subtipos de linfoma en función del área geográfica) e infecciones (como ocurre en la asociación de *Helicobacter pylori* y linfoma MALT gástrico, *Clamydia Psitacci* y linfoma MALT de conjuntiva o los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de Epstein-Barr (VEB) y de la hepatitis C (VHC) y diversos subtipos de linfomas, entre otros). Probablemente estos y otros agentes contribuyen a alterar los mecanismos de control de la proliferación celular. Al igual que lo descrito en pacientes con LA, la aplicación de técnicas de citogenética, hibridación *in situ* y de biología molecular, así como los recientes estudios sobre perfiles de expresión génica, permiten detectar alteraciones cromosómicas y moleculares que han facilitado el avance en el conocimiento de la biología de este grupo de enfermedades y su tratamiento.

La clasificación de los linfomas se ha ido modificando en función de los conocimientos adquiridos en cada momento sobre su biología. La clasificación vigente de los linfomas y de otras neoplasias hematológicas es la realizada por la OMS, tras un gran esfuerzo de colaboración entre clínicos y patólogos (Harris et al, 1999). Basado en la naturaleza de la célula linfoide proliferante, las neoplasias linfoides se dividen fundamentalmente

en 3 grupos: las derivadas de linfocitos B, las derivadas de linfocitos T y un grupo englobado bajo el término de linfoma de Hodgkin (LH), aunque dada la complejidad de la clasificación histológica, desde un punto de vista clínico se agrupan con frecuencia en linfomas indolentes y agresivos. En la tabla 4 se detalla la actual clasificación de la OMS de dichas neoplasias. Cada uno de los subtipos de linfomas es una entidad con sus propias características clínicas y biológicas, aunque en muchos casos estas características se superponen, de modo que tanto el tratamiento como la aproximación diagnóstica o el estudio de extensión y los factores pronósticos son comunes para muchos de estos linfomas.

Tabla 4. Clasificación de la OMS (2008) de las neoplasias linfoides*.

Neoplasias de célula B madura	Leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico bien diferenciado	
	Leucemia prolinfocítica B	
	Linfoma esplénico de la zona marginal	
	Tricoleucemia	
	Leucemia/linfoma B esplénico, inclasificable	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma esplénico difuso de la pulpa roja de célula B pequeña • Tricoleucemia variante
	Linfoma linfoplasmocítico	
	Enfermedades de las cadenas pesadas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de la cadena pesada gamma • Enfermedad de la cadena pesada mu • Enfermedad de la cadena pesada alfa
	Neoplasias de células plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Gammapatía monoclonal de significado incierto • Mieloma múltiple • Plasmocitoma óseo solitario • Plasmocitoma extraóseo • Enfermedades por depósito de inmunoglobulina monoclonal
	Linfoma marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT)	
	Linfoma marginal nodal	
	Linfoma folicular	
	Linfoma centrofolicular primario cutáneo	
	Linfoma de células del manto	
	Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), no especificado	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma B de célula grande rico en célula T/histiocitos • LBDCG primario del SNC • LBDCG cutáneo primario de las piernas • LBDCG VEB positivo del anciano

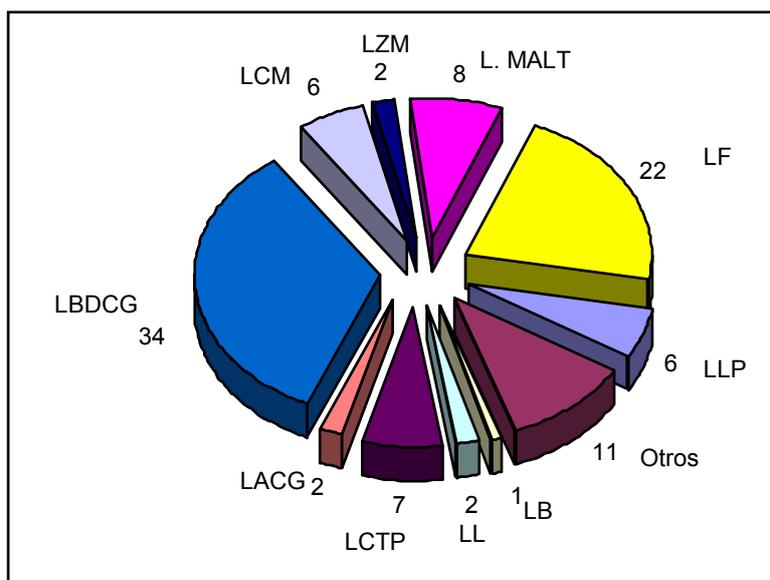
	LBDCG asociado con inflamación crónica	
	Granulomatosis linfomatoide	
	Linfoma B de célula grande primario mediastínico (tímico)	
	Linfoma B de célula grande intravascular	
	Linfoma B de célula grande ALK positivo	
	Linfoma plasmablástico	
	Linfoma B de célula grande que surge en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a HHV-8	
	Linfoma primario de cavidades	
	Linfoma de Burkitt	
	Linfoma B inclasificable, con características intermedias entre LBDCG y linfoma de Burkitt	
	Linfoma B inclasificable, con características intermedias entre LBDCG y linfoma de Hodgkin	
Neoplasias de células T maduras y NK	Leucemia prolinfocítica T	
	Leucemia linfática T de linfocitos grandes granulares	
	Trastorno linfoproliferativo crónico de células NK	
	Leucemia agresiva de células NK	
	Enfermedades linfoproliferativas T de la infancia VEB positivas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad linfoproliferativa T de la infancia VEB positiva sistémica • Linfoma <i>hydroa vacciniforme-like</i>
	Linfoma/leucemia T del adulto	
	Linfoma extranodal T/NK, tipo nasal	
	Linfoma T asociado a enteropatía	
	Linfoma T hepatoesplénico	
	Linfoma T subcutáneo paniculitis- <i>like</i>	
	Micosis fungoide	
	Síndrome de Sézary	
	Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios T CD30 positivos	
	Linfomas T periféricos cutáneos primarios, subtipos raros	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma T cutáneo primario gamma-delta • Linfoma T cutáneo primario citotóxico epidermotrópico agresivo CD8 positivo • Linfoma de célula T

		pequeña/mediana cutáneo CD4 positivo	primario
	Linfoma T periférico, no especificado		
	Linfoma T angioinmunoblástico		
	Linfoma anaplásico de célula grande, ALK positivo		
	Linfoma anaplásico de célula grande, ALK negativo		
Linfoma de Hodgkin	Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular		
	Linfoma de Hodgkin clásico		
	Linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular		
	Linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta		
	Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos		
	Linfoma de Hodgkin clásico con depleción linfoide		
Trastornos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias	Enfermedades linfoproliferativas asociadas con alteraciones primarias inmunes		
	Linfomas asociados con infección por el VIH		
	Síndromes linfoproliferativos postrasplante (SLPT)	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia plasmocítica e infecciosa-mononucleosis-<i>like</i> • SLPT polimorfo • SLPT monomorfo • SLPT tipo linfoma de Hodgkin clásico 	
	Otros síndromes linfoproliferativos iatrogénicos asociados a inmunodeficiencias		
Neoplasias histiocíticas y de células dendríticas	Sarcoma histiocítico		
	Tumores derivados de células de Langerhans	<ul style="list-style-type: none"> • Histiocitosis de células de Langerhans • Sarcoma de células de Langerhans 	
	Sarcoma de células dendríticas interdigitantes		
	Sarcoma de células dendríticas folicular		
	Otros tumores raros de células dendríticas		
	Xantogranuloma diseminado juvenil		

*Tomado de WHO Classification of Tumours of Haematopoietics and Lymphoid Tissues, 2008. HHV-8: virus herpes humano tipo 8; OMS: Organización Mundial de la Salud; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas; LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; NK: *natural killer*; SLPT: síndrome linfoproliferativo postrasplante; SNC: sistema nervioso central; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Existe una amplia variabilidad en la incidencia de los distintos subtipos de linfoma en función del área geográfica y de otros factores, como la edad o la presencia de determinados factores de riesgo (por ejemplo la infección por el VIH). En general, los linfomas no hodgkinianos (LNH) son más frecuentes que el LH, y dentro de aquellos, los LNH derivados de células B respecto a los derivados de células T. Globalmente, el linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), considerado como un linfoma de alto grado de malignidad, constituye el subtipo de LNH más frecuente, seguido del linfoma folicular, que a su vez constituye el subtipo de linfoma indolente de mayor frecuencia, y los linfomas MALT (otro subtipo de linfoma también considerado de bajo grado de malignidad), como puede observarse en la figura 4.

Figura 4. Distribución por frecuencias de los subtipos de LNH*



*Tomado de The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997.

LNH: linfoma no hodgkiniano; LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; LCM: linfoma de células del manto; LZM: linfoma de la zona marginal; L. MALT: linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas; LF: linfoma folicular; LLP: linfoma linfoplasmocítico/inmunocitoma; LB: linfoma de Burkitt; LL: linfoma linfoblástico; LCTP: linfoma T periférico; LACG: linfoma anaplásico de células grandes.

I. 2. 2. Clínica y hallazgos de laboratorio

Aunque no es un dato constante, la afección de los ganglios linfáticos es la característica clínica más notable de la mayoría de los pacientes diagnosticados de linfoma y, en muchas ocasiones, constituye el motivo de consulta. La distribución de las adenopatías en los diferentes territorios ganglionares determina el estadio del linfoma. Generalmente los linfomas indolentes o de bajo grado de malignidad (tanto derivados de células B como T) se presentan con adenopatías generalizadas, de larga evolución, a diferencia de los subtipos histológicos más agresivos, donde predominan las adenopatías de crecimiento rápido y aparición reciente. Cualquier territorio extraganglionar (como el pulmón, la piel, el tubo digestivo o el SNC, entre otros) puede verse afectado secundariamente, aunque casi una cuarta parte de los linfomas puede tener su origen primario en un territorio extraganglionar. Para evaluar la extensión del linfoma clásicamente se ha usado la clasificación de Ann Arbor (Carbone et al, 1971), elaborada inicialmente para el linfoma de Hodgkin pero aplicada con posterioridad a todos los linfomas, que distingue 4 estadios clínicos: I, para la afectación de una única región ganglionar; II, para la afectación de 2 o más áreas situadas al mismo lado del diafragma; III cuando se afectan áreas de ambos lados del diafragma; y IV, para la afectación a distancia de una o más regiones extraganglionares. Con el fin de establecer adecuadamente el estadio, además de una adecuada anamnesis y exploración física detalladas, debe realizarse una TC de tórax, abdomen y pelvis, además de una biopsia de médula ósea. En casos seleccionados pueden ser útiles otras exploraciones complementarias, como la biopsia de un órgano o tejido seleccionado en caso de sospecha de infiltración del mismo, o la tomografía por emisión de positrones (PET), especialmente si se realiza en combinación con TC, pues aumenta la sensibilidad de esta última y puede ser muy útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Además de las adenopatías, algunos pacientes pueden presentar síntomas constitucionales como astenia, anorexia, pérdida de peso, así como febrícula y

sudoración, generalmente de predominio vespertino, y que traducen por lo general (aunque no siempre) una enfermedad en estadio avanzado. En función de la ausencia o presencia de estos síntomas se clasifica al paciente como A o B, respectivamente. La insuficiencia medular resultado de la infiltración de la MO en pacientes con enfermedad en estadio avanzado puede traducirse en síndrome anémico, diátesis hemorrágica e infecciones. La infiltración hepática y/o esplénica se traduce en ocasiones en la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia, respectivamente.

No existen hallazgos específicos de laboratorio. Algunos linfomas pueden cursar con expresión en sangre periférica, que se refleja en el hemograma como una leucocitosis con linfocitosis. La presencia de anemia o trombocitopenia es indicativa de infiltración de la MO. La elevación de la LDH es frecuente en linfomas agresivos o de alto grado de malignidad, y traduce el elevado recambio celular, al igual que la hiperuricemia. También resulta útil la determinación en suero de la beta-2 microglobulina, que con frecuencia se halla elevada en pacientes con linfoma y junto con la LDH constituyen marcadores biológicos de valor pronóstico. La elevación de otros marcadores (como el *cancer antigen* [CA] 15.3 o el CA 125) puede reflejar la afectación de serosas y la alteración de la biología hepática es frecuente si hay infiltración de dicho órgano o compromiso de la vía biliar por adenopatías (Campo et al, 2009).

I. 2. 3. Pronóstico y tratamiento de los linfomas no hodgkinianos

El subtipo histológico y la edad del paciente, junto a la afectación de los diferentes territorios ganglionares y extraganglionares, la presencia de masas o conglomerados adenopáticos de gran tamaño (>7-10 cm), y otros datos biológicos como el valor de la LDH sérica o de la beta-2 microglobulina, constituyen los principales factores pronósticos. Basados en dichos datos clínicos y biológicos se han elaborado diversos índices pronósticos que determinan, dentro de un mismo subtipo histológico, grupos de riesgo con diferentes resultados del tratamiento tanto en términos de remisiones como de supervivencia. Entre los índices pronósticos más utilizados en la práctica

clínica están: el índice pronóstico internacional (IPI) para linfomas agresivos (Shipp et al, 1993), con una modificación posterior (*revised IPI*) tras la introducción en la década pasada del tratamiento con rituximab; el índice pronóstico del linfoma folicular (FLIPI) (Solal-Céligny et al, 2004) y el FLIPI-2 (Federico et al, 2009) para el linfoma folicular; y el índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI) (Hoster et al, 2008) para el linfoma de células del manto. El IPI (Shipp et al, 1993) es el índice pronóstico de mayor aceptación y difusión y el utilizado con mayor frecuencia para los linfomas agresivos, como el LBDCG. Este índice utiliza el estadio anatómico, el estado general del paciente (*performance status*), el número de localizaciones extranodales, el valor de LDH y la edad para predecir los resultados del tratamiento (tabla 5), aunque se contempla una variación del IPI ajustado en función de la edad para pacientes menores de 60 años en los que se asigna un punto para los factores anteriormente mencionados, a excepción de la edad y el número de localizaciones extraganglionares. La mejoría en la respuesta al tratamiento observada tras la adición del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) parece haber alterado sin embargo la supervivencia de los grupos pronósticos determinada mediante este índice (Sehn et al, 2007).

Tabla 5. Índice Pronóstico Internacional*

Índice completo	Factores pronósticos	Edad > 60 años
		<i>Performance status</i> ≥ 2
		LDH sérica elevada
		Afectación extraganglionar ≥ 2 localizaciones
		Estadio III/IV
	Categorías de riesgo y número de factores	Bajo, ningún o 1 factor
		Bajo-intermedio, 2 factores
		Alto-intermedio, 3 factores
Alto, 4-5 factores		
Índice ajustado por edad	Factores pronósticos	<i>Performance status</i> > 1
		LDH sérica elevada
		Estadio III/IV
	Categorías de riesgo y número de factores	Bajo, ningún factor
		Bajo-intermedio, 1 factor
		Alto-intermedio, 2 factores
		Alto, 3 factores

*Tomado de Armitage JO, 2007

LDH: lactatodeshidrogenasa

El tratamiento de los LNH varía según el subtipo histológico y su extensión, aunque la presencia de otros factores clínicos como la edad del paciente o la comorbilidad determinará en muchos casos la actitud a seguir. Aunque la descripción de las distintas modalidades terapéuticas no constituye el objetivo de la presente Tesis Doctoral, el tratamiento se basa, en la mayoría de los casos, en la citorreducción mediante la administración de quimioterapia, en muchos casos asociada a anticuerpos monoclonales (inmunoquimioterapia) y, en algunos casos de linfomas agresivos, a profilaxis de la infiltración neuromeningea, como se describe más adelante. En

algunas formas localizadas de la enfermedad o bien en algunos casos como tratamiento complementario a la quimioterapia puede ser útil la administración de radioterapia. Otra modalidad terapéutica empleada en determinadas situaciones es la radioinmunoterapia, consistente en la administración de anticuerpos monoclonales conjugados con radioisótopos. El TPH suele reservarse para pacientes resistentes al tratamiento inicial o para aquellos que recaen tras una respuesta inicial. El pronóstico depende en gran medida del tipo de respuesta alcanzado, especialmente en los linfomas agresivos, donde es importante alcanzar una respuesta completa y, por tanto, la estrategia terapéutica se basará en la administración de tratamiento de gran poder citorreductor. Por el contrario, en linfomas de bajo grado de malignidad, la persistencia de enfermedad tras el tratamiento es un hecho frecuente, sin que ello sea un impedimento para una supervivencia prolongada. Como se ha citado en el apartado de LA, es fundamental un adecuado tratamiento de soporte y de prevención de las complicaciones derivadas de la administración de dichos tratamientos (que varía en función de factores tales como la edad del paciente, duración e intensidad del tratamiento citorreductor, entre otros) como es la adecuada hidratación, o la administración de profilaxis antiinfecciosa, tratamiento antiemético, transfusión de hemoderivados, uso de factores de crecimiento y otros.

I. 2. 4. Infiltración del SNC en linfomas no hodgkinianos

I. 2. 4.1. Incidencia y factores de riesgo

La infiltración neuromeníngea en pacientes con linfoma es una complicación prácticamente circunscrita al ámbito del LNH, que ocurre, de forma global, en aproximadamente un 5% de los pacientes (con gran variabilidad según el subtipo de linfoma), bien en el momento del diagnóstico del linfoma o durante el transcurso de enfermedad progresiva. Los LNH pueden invadir el SNC en forma de infiltración meníngea o, con menor frecuencia, de lesiones intraparenquimatosas como

consecuencia de la expansión y crecimiento de las lesiones meníngeas o por diseminación hematológica. En cuanto a la localización, la afectación neuromeníngea de los linfomas, aunque heterogénea, tiende a situarse de manera preferente en la base del cráneo y alrededor del cordón medular (Colocci et al, 2004).

Los factores de riesgo de la meningitis linfomatosa han sido identificados a través del análisis de grandes series (Keldsen et al, 1996; Bollen et al, 1997; van Besien et al 1998; Tomita et al, 2000; Haioun C et al, 2000; Hollender et al, 2002; Feugier et al, 2004; Boehme et al, 2007; Björkholm et al, 2007; Tai et al, 2011). El subtipo histológico es probablemente, como se ha citado, el principal factor de riesgo. Así, los pacientes con los subtipos histológicos de alto grado de malignidad como linfoma linfoblástico y linfoma de Burkitt deben recibir sistemáticamente profilaxis de la infiltración neuromeníngea debido a su bien conocida propensión a infiltrar el SNC. En ausencia de dicha profilaxis, las tasas de recaída pueden llegar hasta el 30%, como en las LAL. En el extremo opuesto se sitúan los linfomas de bajo grado de malignidad, cuyo riesgo de infiltración es bajo y para los que no se recomienda generalmente profilaxis del SNC (Colocci et al, 2004; Mc Millan, 2005; Franklin et al, 2006). El grupo que genera más controversia en lo que a la profilaxis neuromeníngea se refiere está constituido por otros linfomas agresivos, especialmente el LBDCG, en los que no hay consenso sobre cuándo debe administrarse o no dicha profilaxis. En un estudio de 2514 pacientes con LNH registrados de forma prospectiva entre 1980 y 1996 (Hollender et al, 2002), se estableció un modelo de riesgo de infiltración en SNC basado en la presencia de 5 factores independientes: LDH elevada, albúmina sérica <35 g/L, edad < 60 años, afectación adenopática del área retroperitoneal y afectación de una o más áreas extraganglionares. La presencia de 4 o 5 de estos factores elevaba, según los autores, el riesgo de infiltración neuromeníngea hasta un 25%. Series publicadas con posterioridad (tabla 6) han observado que los factores que con más frecuencia se asocian a infiltración del SNC son los valores elevados de LDH, la afectación de más un área extraganglionar, la presencia de un IPI elevado (que en la mayoría de casos

traduce la presencia de los dos anteriores) o la afectación por el linfoma de localizaciones asociadas a un riesgo elevado de infiltración, como la testicular, de mama, epidural o la del anillo de Waldeyer. De todos modos, la introducción de nuevos tratamientos, especialmente la combinación de anticuerpos monoclonales como rituximab con quimioterapia (la llamada inmunquimioterapia), como parte del tratamiento sistémico en la mayoría de los linfomas B CD20+ podría, según algún estudio (Villa et al, 2010), aunque no en otros (Tai et al, 2011), disminuir la incidencia de recaída en SNC.

Tabla 6. Principales estudios sobre factores de riesgo de recaída neuromeningea en pacientes con linfoma.

Estudio (año)	n	Tipo de LNH	Frecuencia recaída en SNC	Factores de riesgo de recaída en SNC
Van Besien et al (1998)	605	LNH agresivo	4,5%	- LDH ↑ - > 1 afectación extranodal
Haioun et al (2000)	974	LNH agresivo	1,6%	IPI elevado
Hollender et al (2002)	2514	Todos	4,2%	Edad < 60 años, ↑LDH albúmina <35 g/L, > 1 afectación extranodal, afectación retroperitoneal
Feugier et al (2004)	399	LBDCG	5%	IPI elevado
Boehme et al (2007)	1693	LNH B agresivo	2,2%	- LDH ↑ - > 1 afectación extranodal
Bernstein et al (2009)	899	LNH agresivo	2,8%	- Afectación extranodal - IPI elevado
Lee et al (2009)	88	LBDCG con afectación de médula ósea	-	LDH ↑
Shimazu et al (2009)	403	LBDCG	2,42%	- LDH ↑ - > 1 afectación extranodal - Edad > 60 años
Villa et al (2010)	435	LBDCG	7,12%	No rituximab (9,7% vs 6,4%)
Tai et al (2011)	499	LBDCG	6% (R-CHOP) 5,1 % (CHOP)	- ECOG > 1 - No RC - Afectación testicular, renal o mamaria

LNH: linfoma no hodgkiniano; SNC: sistema nervioso central; LDH: lactatodeshidrogenasa; LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; IPI: índice pronóstico internacional; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; RC: remisión completa.

I. 2. 4. 2. Clínica y diagnóstico de la infiltración neuromeningea en linfomas no hodgkinianos

Las manifestaciones clínicas en la infiltración del SNC en los pacientes afectados de LNH son, al igual que se ha descrito en las LA, variadas en función de la zona afectada. Generalmente los pacientes presentan una combinación de síntomas, que incluye signos de disfunción cerebral como cefalea, alteraciones del estado mental y otros, anomalías de los pares craneales (frecuentemente del VII par craneal) y alteraciones o disfunción que sugieren afectación del cordón medular (Colocci et al, 2004; Chamberlain, 2005).

El examen citológico del LCR (citología convencional [CC]) para la búsqueda e identificación de células linfomatosas constituye el método estándar para el diagnóstico de la infiltración del SNC, además de la exploración neurológica y las técnicas de imagen (TC y RM) (Freilich et al, 1995; Glantz et al, 1998; Collie et al, 1999; Colocci et al, 2004). Mediante CC se ha observado infiltración neuromeningea en aproximadamente un 5% de los pacientes con LNH, bien en el momento del diagnóstico del LNH o durante la progresión de éste (van Besien et al 1998; Tomita et al, 2000; Haioun C et al, 2000; Hollender et al, 2002; Feugier et al, 2004; Boehme et al, 2007; Villa et al, 2009; Shimazu et al, 2009; Tai et al, 2011). Sin embargo, la CC tiene una sensibilidad limitada, con hasta un 20-60% de falsos negativos (Glass et al, 1979; Schiff et al, 1993), debido a la presencia intermitente de células neoplásicas. Por otra parte, las alteraciones en parámetros bioquímicos del LCR son también frecuentes y, aunque en absoluto son específicas, pueden sugerir la presencia de infiltración. La extracción de un volumen mayor de LCR (al menos 10 mL en dos extracciones separadas) podría disminuir el número de falsos negativos, aunque puede repercutir en un mayor número de efectos secundarios como cefalea e hipotensión post-extracción. Por este motivo, algunos autores sugieren que podría establecerse el diagnóstico de infiltración neuromeningea, incluso con un examen de CC negativo, en

presencia de disfunción neurológica multifocal, un perfil bioquímico alterado en LCR e imagen de RM en la que se observe un aumento de la señal de localización meníngea, lesiones con efecto “masa” (siempre que se haya descartado la infección) o engrosamiento de las raíces nerviosas, entre otros (Colocci et al, 2004).

En los últimos años, algunos estudios han demostrado que el análisis del LCR mediante CFM mejora la sensibilidad de la CC para la identificación de enfermedad leptomeníngea en linfomas agresivos con riesgo elevado de afectación del SNC, gracias a la elevada sensibilidad de la CFM en la detección de pequeñas poblaciones linfocitarias clonales (Finn et al, 1998; French et al, 2000; Subirá et al, 2005; Hegde et al, 2005; Bromberg et al, 2007; Quijano et al, 2009). La CFM es una técnica utilizada frecuentemente para la evaluación, diagnóstico y seguimiento de los síndromes linfoproliferativos que afectan los órganos y tejidos del sistema hematopoyético (ganglios linfáticos, bazo, sangre y médula ósea). Este análisis puede realizarse de manera rutinaria y rápida, permitiendo la identificación y separación de las distintas poblaciones linfocitarias en base a su tamaño, complejidad y expresión antigénica. Esta técnica resulta particularmente útil en casos en que la morfología no permite distinguir las células normales de las neoplásicas o en aquellos casos en que la cantidad de células neoplásicas es reducida. Así, en un estudio reciente del Grupo Español para el Estudio de la Enfermedad del SNC en LNH, la CFM fue positiva en 27 de 123 (22%) linfomas B agresivos de nuevo diagnóstico frente a sólo 7 (6%) casos en los que la presencia de células linfomatosas en LCR fue detectada por CC (Quijano et al, 2009), resultados similares a los de otro estudio con un número inferior de pacientes (Hegde et al, 2005). Así pues, la aplicación de la CFM para el diagnóstico de la infiltración meníngea oculta en pacientes con linfoma podría permitir la detección de un mayor porcentaje de pacientes con enfermedad no visible, pero la información disponible es escasa, con series de pocos pacientes y un seguimiento corto. Por último, y lo que es más importante, a pesar de esta superior sensibilidad de la CFM

frente a la CC, se desconoce el significado clínico de la presencia de enfermedad oculta en LCR (CFM+ y CC-) en pacientes con linfoma agresivo.

I. 2. 4. 3. Profilaxis, tratamiento y pronóstico de la infiltración neuromeningea en linfomas no hodgkinianos.

Profilaxis de la infiltración neuromeningea. El subtipo histológico, en primer lugar, y la presencia de los factores clínico-biológicos antes comentados, después, determinan en la práctica clínica la administración de profilaxis de la infiltración neuromeningea. No obstante, a pesar de lo observado en el ámbito de la LAL, en donde la frecuencia de recaída en SNC ha disminuido de forma drástica tras la utilización sistemática de la profilaxis neuromeningea, es un tema hoy en día controvertido si tal profilaxis es eficaz en el ámbito de los LNH o cuál es la mejor pauta. La heterogeneidad en los estudios publicados en cuanto a los criterios de inclusión, tipo y pauta de profilaxis utilizados hace difícil extraer conclusiones. Los linfomas linfoblásticos y los linfomas de Burkitt constituyen, como se ha citado, dos subtipos en los que la neuroprofilaxis está fuera de discusión. En cuanto al resto de linfomas, la práctica habitual es realizar profilaxis en linfomas agresivos (cuyo paradigma es el LBDCG) con presencia de los factores clínico-biológicos descritos con anterioridad (LDH elevada, 2 o más localizaciones extraganglionares o IPI de alto riesgo) o con afectación de un territorio asociado con riesgo de infiltración neuromeningea (ICOpaxi, 2009; NCCN *guidelines*, 2011). Los esquemas de profilaxis son igualmente variados y no hay consenso en cuanto a su composición y régimen de administración. Por lo general, la profilaxis se basa en la administración de quimioterapia IT con antimetabolitos (MTX, citarabina, solos o en combinación) en algunos casos asociada a esquemas de quimioterapia sistémica con fármacos capaces de atravesar la BHE (Colocci et al, 2004; Abramson et al, 2010).

Tratamiento de la infiltración neuromeningea. Las opciones de tratamiento en la infiltración neuromeningea en pacientes con linfoma incluyen, al igual que en pacientes con LA, tratamientos dirigidos contra el SNC como son la radioterapia (focal o craneoespinal) y la administración de quimioterapia intratecal y sistémica (en este último caso una vez más con fármacos con capacidad de atravesar la BHE). La irradiación del neuroeje tiene el potencial de toxicidad neurológica y de mielodepresión comentados con anterioridad. Sin embargo, la irradiación focal puede utilizarse de una forma eficaz para tratar áreas localizadas de infiltración determinadas mediante técnicas de neuroimagen (Colocci et al, 2004). El uso de quimioterapia sistémica con fármacos con capacidad de atravesar la BHE tiene, como se ha citado anteriormente, el doble objetivo de tratar la enfermedad sistémica que puede acompañar a la infiltración neuromeningea.

La administración intracompartimental (bien a través de punción lumbar o a través de un reservorio Ommaya) constituye posiblemente una de las estrategias terapéuticas preferidas en la práctica clínica diaria, aunque existe, como en la profilaxis, una amplia variabilidad en los diferentes tipos de quimioterapia IT o del esquema de administración. Junto a los antimetabolitos clásicos (MTX y citarabina), solos o en combinación con glucocorticoides solubles, se han ido incorporando de forma progresiva otros como tiotepa, rituximab o modificaciones de fármacos conocidos, como la citarabina liposómica de liberación retardada (DepoCyte[®]), cuya prolongada vida media en LCR permite su administración cada 2 semanas. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que se une específicamente a células que expresan el antígeno CD20 en su membrana (como los linfocitos B y una gran parte de linfomas de fenotipo B) y ha sido aprobado para el tratamiento de neoplasias linfoides de estirpe B (como el linfoma folicular y el LBDCG). Recientemente algún estudio (Rubenstein et al, 2007) ha demostrado la eficacia de la administración por vía IT de rituximab en el tratamiento de la infiltración del SNC en linfomas.

Respecto a la citarabina liposómica de liberación retardada, un estudio (Glantz et al, 1999b) que incluyó 28 pacientes con linfoma e infiltración en LCR demostró una tasa de respuestas significativamente superior en aquellos tratados con la formulación de citarabina liposómica de liberación retardada (71%) frente a los tratados con citarabina convencional (15%) ($p=0,006$), con un tiempo hasta la progresión neurológica (78,5 frente a 42 días, $p=0,096$) y supervivencia (99,5 frente a 63 días, $p=0,047$) asimismo favorables a la citarabina liposómica de liberación retardada. Estos resultados se han reproducido posteriormente en un estudio español en 75 pacientes con linfoma (mayoritariamente LBDCG) e infiltración neuromeningea, con una tasa de respuesta del 72% y una mediana de tiempo hasta la progresión neurológica superior a los 100 días (García-Marco et al, 2009). Estos resultados favorables han llevado a la incorporación, en el contexto de ensayos clínicos o de administración como uso compasivo, de esta formulación de citarabina en los esquemas de profilaxis de la infiltración neuromeningea en pacientes con linfoma (McClune et al, 2007; Canales et al, 2007).

Pronóstico de la infiltración neuromeningea. El pronóstico de los pacientes con linfoma e infiltración del SNC continúa siendo malo. Algún estudio (Recht et al, 1988) sugiere que la presencia de dicha infiltración en el momento del diagnóstico del linfoma no se asocia a un pronóstico diferente al de los pacientes con enfermedad avanzada pero sin infiltración neuromeningea. Para los pacientes que presentan una recaída en SNC, en la mayor parte de estudios publicados se constata una supervivencia reducida, con medianas de 6 meses e incluso inferiores (Recht et al, 1988; Bollen et al, 1997; Van Besien et al, 1998; Zinzani et al, 1999; Bockstein et al, 2002; Tai et al, 2011), independientemente del tratamiento empleado.

II. HIPÓTESIS

La presente Tesis Doctoral ha tenido como objetivo fundamental conocer si la incorporación de nuevos procedimientos y estrategias en el diagnóstico (como la CFM), la profilaxis (eliminación de la irradiación) y el tratamiento (citarabina liposómica de liberación retardada) de la infiltración neuromeníngea en LA y linfomas agresivos, han modificado la práctica habitual del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, contribuyendo no sólo a mejorar el conocido mal pronóstico que se asocia con la meningosis leucémica y linfomatosa, sino también a mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren esta temida complicación.

Así, a la hora de diseñar los diferentes estudios que componen la presente Tesis Doctoral, se plantearon las siguientes hipótesis que abarcan distintos aspectos relacionados con el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeníngea:

1. Diagnóstico. Es posible que la aplicación de la CFM en pacientes con linfoma B agresivo permita detectar un grupo de pacientes con infiltración oculta (no visible por CC) cuyo riesgo de recaída en el SNC sea superior al de aquellos pacientes sin infiltración (CFM y CC negativas).
2. Profilaxis. La profilaxis de la infiltración del SNC de los protocolos PETHEMA para el tratamiento de las LAL en pacientes adultos, basada en quimioterapia a altas dosis con fármacos capaces de atravesar la BHE junto a quimioterapia IT, no comporta un aumento de las recaídas en el SNC en comparación con las pautas de profilaxis que incluyen irradiación del SNC.
3. Tratamiento.
 - a) La citarabina liposómica de liberación retardada probablemente es un fármaco eficaz para el tratamiento de la meningosis leucémica de los pacientes con LAM.

- b) Ante las nuevas evidencias en el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de la meningitis leucémica y linfomatosa es necesario conocer la realidad actual de la profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeningea en España.

III. OBJETIVOS

El principal objetivo de la presente Tesis Doctoral ha sido analizar los resultados de la incorporación de nuevas estrategias en el diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento de la infiltración neuromeníngea en pacientes adultos con LA o con linfomas agresivos. Para ello se han propuesto los siguientes objetivos, divididos según se trate de meningitis leucémica o linfomatosa.

III. 1. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con leucemias agudas

- 1- Analizar la frecuencia, factores predictivos y pronósticos de la infiltración del SNC en el diagnóstico y en la recaída de pacientes adultos con LAL tratados con 4 protocolos del grupo español PETHEMA que no incluyen irradiación craneal como profilaxis del SNC.
- 2- Revisión de la eficacia y toxicidad de la utilización, como uso compasivo, de la formulación liposómica de citarabina administrada en la infiltración neuromeníngea en pacientes con LAM.
- 3- Describir la práctica actual de profilaxis y tratamiento IT en pacientes con LA en España.

III. 2. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con linfoma

- 1- Conocer el significado clínico de la infiltración oculta en LCR detectada en el momento del diagnóstico mediante CFM en pacientes con linfoma B agresivo y factores de riesgo de infiltración neuromeníngea.
- 2- Describir la práctica actual de profilaxis y tratamiento IT en pacientes con linfomas en España.

IV. RESULTADOS

IV. 1. INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA

TRABAJO 1

Central nervous system relapse in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis.

Cancer 2006; 106:2540-2546.

Resumen

Se analiza la frecuencia, factores predictivos y pronósticos de la infiltración y recaída en SNC de 467 pacientes adultos (edad \geq 15 años), diagnosticados de LAL, y tratados con 4 protocolos del grupo PETHEMA entre los años 1989 y 2003, en los que la profilaxis de la infiltración neuromeningea se basa en la administración de quimioterapia sistémica con metotrexato y citarabina a dosis elevadas, junto a la administración de TIT con metotrexato, citarabina e hidrocortisona, excluyendo la irradiación craneal o craneoespinal.

La frecuencia de recaída en SNC en este trabajo fue similar (5,8%) a la observada en protocolos que incluyen irradiación craneal. Un valor de LDH sérica $> 1,000$ U/L fue el único factor asociado con recaída neuromeningea. El pronóstico de la recaída en SNC fue malo, idéntico al de los pacientes que presentan una recaída en médula ósea.

TRABAJO 2**Results of compassionate therapy with intrathecal depot liposomal cytarabine in acute myeloid leukemia meningeosis.**

International Journal of Hematology 2007;86:33-36.

Resumen

Se analizan los resultados de eficacia y tolerabilidad del tratamiento IT con citarabina liposómica de liberación prolongada administrada como uso compasivo en una serie de 10 pacientes de España y Reino Unido con LAM e infiltración del SNC.

Cinco de los 6 pacientes que recibieron citarabina liposómica de liberación prolongada como único fármaco por vía IT, así como los 4 que recibieron dicho fármaco como tratamiento complementario a otras terapias frente a la infiltración del SNC, lograron un aclaramiento completo de blastos en LCR, con una respuesta mantenida en 5. Los efectos secundarios fueron leves, a pesar de que todos los pacientes recibieron de forma concomitante quimioterapia sistémica, en 6 de ellos con citarabina a altas dosis.

TRABAJO 3**Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study.**

Med Clin (Barc) 2008;131:401-405.

Resumen

La indicación y las pautas de profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeníngea en LA no son homogéneos en los diferentes países y tampoco en los diferentes centros de un mismo país. El objetivo de este estudio longitudinal prospectivo fue describir la práctica real de profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeníngea en pacientes con LA en España mediante un estudio prospectivo en el que se registraron, desde junio de 2005 a junio de 2006, los pacientes adultos (entre 18 años) diagnosticados de LA que recibieron profilaxis o tratamiento de la infiltración del SNC.

En España, los patrones de profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeníngea en pacientes con LA son homogéneos. El TIT fue el esquema usado con mayor frecuencia tanto para profilaxis como para tratamiento del SNC. Llama la atención la escasa utilización de la radioterapia holocraneal o craneoespinal y la administración de nuevos fármacos, como la citarabina liposómica de liberación prolongada, en el tratamiento y la profilaxis de la meningitis leucémica.

IV. 2. INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKINIANO

TRABAJO 4

Clinical significance of occult cerebrospinal fluid involvement assessed by flow cytometry in non Hodgkin's lymphoma patients at high risk of central nervous system disease in the rituximab era.

European Journal of Haematology 2010; 85:321-328.

Resumen

A pesar de la mayor sensibilidad de la CFM frente a la CC en el diagnóstico de la meningitis linfomatosa, se desconoce el significado de la presencia de enfermedad oculta en LCR (CFM positiva con CC negativa). Para ello, en este trabajo, las muestras de LCR de 105 pacientes con linfoma agresivo de nuevo diagnóstico y riesgo elevado de infiltración neuromeningea se estudiaron prospectivamente mediante CC y CFM y los resultados se correlacionaron con la incidencia acumulada de recaída en SNC y la SG.

Se concluye que los pacientes con LNH agresivo de nuevo diagnóstico y con enfermedad oculta en LCR tienen mayor frecuencia de recaída en el SNC que los pacientes sin infiltración, y también una mayor incidencia acumulada de recaída neuromeningea.

TRABAJO 5**Prospective study on the practice of central nervous system prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma in Spain.**

Med Clin (Barc) 2008;131:441-446.

Resumen

Este estudio prospectivo describe la práctica habitual de profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeníngea en pacientes con síndromes linfoproliferativos en España, para lo que se incluyeron 228 pacientes de edad ≥ 18 años diagnosticados de LNH u otros síndromes linfoproliferativos que recibieron profilaxis o tratamiento de la infiltración del SNC.

Se pone de manifiesto el uso generalizado del TIT para la profilaxis y el tratamiento de la infiltración neuromeníngea en pacientes con síndromes linfoproliferativos en España. La radioterapia holocraneal o craneoespinal apenas se emplea, mientras que destaca la administración de nuevos fármacos, como la citarabina liposómica de liberación prolongada. Al igual que en estudios previos, no hay criterios homogéneos para la profilaxis neuromeníngea.

ANEXO 2**Identification of leptomeningeal disease in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: improved sensitivity of flow cytometry.**

J Clin Oncol. 2009;27:1462-9.

Resumen

En la práctica clínica habitual, el diagnóstico de la infiltración neuromeningea en pacientes con linfoma se basa en la presencia de manifestaciones clínicas sospechosas de infiltración en SNC y técnicas de neuroimagen y se confirma por análisis mediante CC en LCR, aunque la sensibilidad de esta última es limitada, con una frecuencia elevada de falsos negativos. En este estudio multicéntrico y prospectivo se compararon la sensibilidad y especificidad de la CFM multiparamétrica (11 parámetros) con la CC en la detección de células linfomatosas en muestras de LCR de 123 pacientes con LNH B agresivo de nuevo diagnóstico.

En este trabajo la CFM fue positiva en 27 de 123 (22%) linfomas B agresivos de nuevo diagnóstico frente a sólo 7 (6%) casos en los que la presencia de células linfomatosas en LCR fue detectada por CC, lo que confirma la superior sensibilidad de la CFM para el diagnóstico de la meningitis linfomatosa, especialmente en muestras de LCR con escasa celularidad.

V. DISCUSIÓN

La infiltración neuromeníngea, bien en el momento del diagnóstico o en la recaída, es una temida complicación en pacientes diagnosticados de LA o de linfoma agresivo. Ello se debe tanto a su mal pronóstico, como al deterioro de la calidad de vida de los pacientes que la sufren, bien por la propia infiltración o por la toxicidad derivada de su tratamiento. La presente Tesis Doctoral ha permitido profundizar en varios aspectos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la infiltración neuromeníngea: 1) por un lado, el estudio de la frecuencia, los factores de riesgo de dicha infiltración en pacientes adultos con LAL y la aplicabilidad de la eliminación de la irradiación craneal o craneoespinal de las pautas de profilaxis de la infiltración neuromeníngea en este grupo de pacientes, a semejanza de lo que se efectúa en los protocolos de LAL infantil; 2) en segundo lugar, se ha explorado y confirmado la eficacia de la utilización de citarabina liposómica de liberación retardada en el tratamiento de la infiltración del SNC en pacientes con LA y, específicamente, en el ámbito de la LAM; 3) se ha definido el impacto clínico negativo (en términos de mayor probabilidad de recaída y menor supervivencia) de la presencia de infiltración oculta, demostrada mediante CFM en el momento del diagnóstico, en LCR en pacientes con linfoma agresivo; y 4) finalmente, se ha podido conocer cómo estas nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas están afectando la práctica habitual de la profilaxis y el tratamiento de la infiltración neuromeníngea en España.

V.1. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con leucemia aguda

A diferencia de la LAM, en la que la infiltración neuromeníngea es un hecho poco frecuente y asociado casi siempre a hiperleucocitosis o a los subtipos con componente monocítico, en la LAL hasta un 5% de los pacientes adultos pueden presentar meningitis leucémica en el momento del diagnóstico. En ausencia de una profilaxis adecuada, este porcentaje puede llegar hasta un 30% en el caso de recaída. Sin embargo, es un hecho conocido que la inclusión de una profilaxis sistemática de la

infiltración neuromeningea en los protocolos de tratamiento de la LAL ha llevado a una considerable reducción en la incidencia de recaída en SNC hasta cifras de un 5% o incluso inferiores (Gökbuget et al, 1998; Pinkel et al, 1994). Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados se basan en resultados obtenidos en la población infantil (Tubergen et al, 1993; Winick et al, 1993; Pui et al, 1998; Ritchey et al, 1999; Morris et al, 2003; Pui, 2003a; Hill et al, 2004; Jeha et al, 2009b) con LAL y existen pocos estudios que hayan evaluado el efecto de la profilaxis neuromeningea en la recaída en SNC en pacientes adultos con LAL, sus factores predictivos y la respuesta al tratamiento (Omura et al, 1994; Cortes, 2001; Linker et al, 2002; Surapanemi et al, 2002; Kantarjian et al, 2004; Lazarus et al, 2004; Sanders et al, 2004). En el primer estudio de la presente Tesis Doctoral (Sancho et al, 2006a) se analiza una serie amplia de pacientes adultos con LAL tratados con varios protocolos adaptados al riesgo, en los que la profilaxis de la infiltración del SNC se llevó a cabo de una manera homogénea, incluyendo quimioterapia sistémica a dosis elevadas y quimioterapia IT, y eliminando la irradiación craneal o craneoespinal con la finalidad de reducir la toxicidad, especialmente cognitiva, de la radioterapia sobre el SNC. Varios estudios en población infantil con LAL habían demostrado la aplicabilidad de la omisión de la irradiación en la profilaxis de dicha infiltración (donde a los efectos deletéreos de la radioterapia sobre la función cognitiva se unen también los efectos sobre la función endocrina y del desarrollo) (Pui et al, 1998; Vilmer et al, 2000; Manera et al, 2000; Pui et al, 2003b; Hill et al, 2004; Pui et al, 2009; Jeha et al, 2009b). Sin embargo, en adultos apenas existía información sobre la frecuencia de recaída en SNC en pacientes con una estrategia de profilaxis neuromeningea sin irradiación craneal o craneoespinal.

La frecuencia (3,9%) y los factores predictivos de la infiltración del SNC en el momento del diagnóstico de la LAL (fenotipo de célula B madura e infiltración testicular) observados en la serie analizada en la presente Tesis han sido similares a los descritos en otros trabajos (Pinkel et al, 1994; Gokbuget et al, 1998; Linker et al, 2002;

Kantarjian et al, 2004; Bassan et al, 2005). El principal resultado del estudio fue una frecuencia de recaída neuromeningea (tanto aislada como combinada) similar (5,8%) a la registrada en otros estudios en los que la profilaxis del SNC incluyó irradiación craneal. Un estudio del *Northern Italian Leukemia Group* (NILG) que incluyó 687 adultos con LAL (Bassan et al, 2005) describió un 5% de recaída en el SNC con esquemas de profilaxis que incluyeron irradiación craneal y quimioterapia IT con uno o tres fármacos, o con irradiación craneal y quimioterapia sistémica a dosis elevadas (metotrexato y citarabina). No obstante, en dicho estudio, la frecuencia de recaída neuromeningea en el grupo que no recibió radioterapia craneal (13%) fue considerablemente más alta que la descrita en la presente serie. En otro estudio del *German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia* (GMALL) *Study Group*, que incluyó más de 4000 adultos con LAL y diferentes regímenes de profilaxis neuromeningea (Gokbuget et al, 1998), se describió un 5% de recaída en SNC en aquellos pacientes en los que dicha profilaxis consistió en quimioterapia sistémica a dosis elevadas, quimioterapia IT e irradiación craneal, en comparación con casi un 15% de recaída en SNC para aquellos que sólo recibieron quimioterapia sistémica a dosis elevadas o quimioterapia IT. En otro estudio (Omura et al, 1994), 3 de 28 (11%) adultos con LAL que recibieron irradiación craneal y metotrexato IT (sin quimioterapia sistémica a dosis elevadas) experimentaron una recaída en SNC. Los pocos trabajos que han analizado la recaída neuromeningea en pacientes adultos con LAL que no recibieron irradiación craneal o craneoespinal como profilaxis describieron resultados similares a los de la presente tesis, con tasas de recaída en SNC entre el 3% y el 8% (Annino et al, 2002; Linker et al, 2002; Surapanemi et al, 2002; Kantarjian et al, 2004). Estas diferencias en la frecuencia de recaídas en SNC podrían ser debidas en parte a la dosis total de citarabina sistémica administrada. Así, en el estudio con la dosis total de citarabina más baja, de 6 g/m² (Annino et al, 2002), la tasa de recaída neuromeningea fue del 8%, mientras que en los trabajos con dosis más elevadas, del orden de 12 g/m² (Kantarjian et al, 2004) y 16 g/m² (Linker et al, 2002), dichas tasas

fueron del 4% y 3%, respectivamente. Estas mismas diferencias se ponen de manifiesto en los diferentes protocolos del presente estudio (Sancho et al, 2006a), con una frecuencia de recaída en SNC del 8% en los pacientes tratados con el protocolo LAL-89 (dosis de citarabina entre 1,2-2,4 g/m²), en los que la dosis de citarabina sistémica fue más baja respecto a la dosis de los restantes protocolos (4-8 g/m² en el LAL-93, 4 g/m² en el LAL-96 y 1,8 g/m² en el LAL3-97, y tasas de recaída en SNC, respectivamente, del 3,6%, 2% y 5,6%). Otra posible razón para las diferencias en la frecuencia de recaída neuromeníngea en los estudios mencionados podría ser la pauta de profilaxis IT. Así, en la presente serie se utilizó TIT (incluyendo 12 o 15 mg de metotrexato, 30 mg de citarabina y 20 mg de hidrocortisona), mientras que en los trabajos anteriormente mencionados se administró tratamiento con MTX solo (Linker et al, 2002) o en combinación con glucocorticoides (Annino et al, 2002) o con citarabina (Kantarjian et al, 2004).

Existe poca información sobre los factores predictivos de recaída neuromeníngea en pacientes adultos con LAL. En un estudio (Omura et al, 1994) se identificó como factores predictivos de dicha recaída, además de la ausencia de profilaxis del SNC, el origen étnico (no caucásico) y la esplenomegalia, mientras que en el estudio del NILG (Bassan et al, 2005) lo fueron los subtipos inmunológicos B maduro y T. De nuevo, los estudios en población infantil con LAL proporcionan más información y encuentran como factores de recaída neuromeníngea la infiltración del SNC al diagnóstico de la LAL (Mahmoud et al, 1993), la pauta de profilaxis (ligera superioridad de la radioterapia craneal sobre el metotrexato IT en niños de más de 10 años [Tubergen et al, 1993] o sobre la quimioterapia sistémica [Hill et al, 2004], menor tasa de recaída en SNC con intensificación de la quimioterapia IT [Pui et al, 1998]) y la intensidad de la quimioterapia sistémica (Tubergen et al, 1993). En el presente estudio el único factor predictivo de recaída neuromeníngea fue un valor de LDH sérica > 1000 U/L, al igual que lo observado en un estudio previo (Kantarjian et al, 1988). Por el contrario, en el presente estudio no se observó correlación entre la infiltración del SNC al diagnóstico

y el riesgo de recaída, a diferencia de lo descrito en la población infantil con LAL (Mahmoud et al, 1993).

Como se ha descrito, el pronóstico de los pacientes con recaída neuromeníngea en la presente serie fue muy malo (mediana de supervivencia global de 0,25 años, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0-0,69), sin diferencias con el de los pacientes que presentaron una recaída medular. Estos malos resultados fueron debidos tanto a una frecuencia de remisiones muy baja (7 de 22 pacientes [32%]), como a una frecuencia elevada de recaídas tempranas a pesar de la adición de quimioterapia sistémica al tratamiento dirigido al SNC en todos los casos. Sólo 2 pacientes que recibieron un TPH (allogénico en un caso y autogénico en el restante) permanecen en RC, un hecho en concordancia con otros estudios que señalan la obtención de remisiones duraderas en pacientes que reciben un TPH allogénico (Messina et al, 1998; Lazarus et al, 2004; Nagatoshi et al, 2004).

En definitiva, los resultados de este estudio han demostrado que, en pacientes adultos con LAL, y al igual que se ha demostrado en pacientes pediátricos, la omisión de la radioterapia craneal o craneoespinal de los esquemas de profilaxis de la recaída neuromeníngea es factible, ya que se producen tasas de recaída similares a las de los protocolos que incluyen radioterapia, siempre que se utilice una pauta adecuada basada en quimioterapia triple IT y sistémica con dosis elevadas.

Pese a la inclusión de profilaxis sistemática de la meningitis leucémica en pacientes con LAL, aproximadamente un 5% de ellos presentarán una recaída neuromeníngea, a los que hay que sumar el aproximadamente otro 5% de pacientes con infiltración en el momento del diagnóstico de la LAL y las infrecuentes meningitis leucémicas de los pacientes con LAM. Para dichos pacientes que presentan infiltración del SNC (sea al diagnóstico de la LA o como recaída), el tratamiento más utilizado consiste en quimioterapia IT, especialmente MTX y citarabina, administrada cada 3-4 días hasta el

aclaramiento de células blásticas en LCR, junto a quimioterapia sistémica y, eventualmente, radioterapia craneal o craneoespinal (Pinkel et al, 1994). La formulación de citarabina liposomal de liberación prolongada permite mantener concentraciones citotóxicas en LCR durante más de 2 semanas cuando se administra por vía IT o intraventricular, frente a las poco más de 3 horas de duración de actividad en LCR de la citarabina convencional IT, lo cual permite reducir el número de administraciones (Chamberlain et al, 1995). Estudios previos han demostrado la utilidad de esta formulación de citarabina en la meningosis neoplásica (Glantz et al, 1999a; Jaeckle et al, 2001; Jaeckle et al, 2002) y, sobre todo, linfomatosa (Glantz et al, 1999b; Mazhar et al, 2006), pero apenas existe información acerca de su posible eficacia en pacientes con LA (Bomgaars et al, 2004; Sancho et al, 2006b; Sancho et al, 2006c; Gökbuget et al, 2011). En el segundo trabajo de la presente Tesis (Sancho et al, 2007a) se exponen los resultados de un estudio retrospectivo que demuestran, por primera vez en la bibliografía médica, la eficacia y seguridad de la administración de esta formulación de citarabina en el tratamiento de la infiltración neuromeningea en una serie de pacientes adultos con LAM de España y Reino Unido.

La escasa información previa sobre la utilización de citarabina liposomal de liberación retardada en pacientes con LA proviene, una vez más, de la población infantil. En un estudio (Bomgaars et al, 2004) que incluyó 18 pacientes de edades comprendidas entre 4 y 19 años con meningosis neoplásica, 10 de ellos diagnosticados de LA (9 con LAL y uno con LAM), se observó una respuesta objetiva en los 7 casos evaluables con LAL, que fue completa en 4 (3 de ellos tras una sola administración de citarabina liposómica de liberación retardada) y parcial en los restantes 3. En pacientes adultos, la información es escasa y proviene de casos aislados o series de pocos pacientes. En un estudio previo de nuestro grupo (ANEXO 1 [Sancho et al, 2006b]), 3 de 4 pacientes con infiltración del SNC (3 tenían una LAL y el restante una crisis blástica de una leucemia mieloide crónica [LMC]) tratados con citarabina liposómica IT de liberación prolongada (en 2 casos como único fármaco y en otro como tratamiento

adyuvante a otros tratamientos anti-SNC) lograron aclaramiento completo del LCR, mientras que el paciente restante alcanzó una respuesta parcial con progresión neurológica tres meses después. En una ampliación posterior de dicho estudio que incluyó 10 pacientes con LAL o con linfoma linfoblástico (Sancho et al, 2006c), los 4 pacientes que recibieron citarabina liposómica IT de liberación prolongada como único fármaco intratecal lograron una respuesta completa, al igual que otros 5 que recibieron dicho fármaco como tratamiento adyuvante a otros tratamientos IT. En un ensayo clínico de ámbito europeo publicado recientemente (Gökbuget et al, 2011) en 19 pacientes con LAL o linfoma de Burkitt y recaída neuromeningea, la tasa de aclaramiento de los blastos en LCR (tras 1-2 dosis de citarabina liposómica) fue del 86% en pacientes con LAL y del 40% en los diagnosticados de linfoma/leucemia de Burkitt, resultados superponibles a los del *Polish Adult Leukemia Group* (PALG) (Holowiecka-Goral et al, 2009), con un 80% de respuestas en pacientes con LAL.

Todavía más escasa es la información acerca de la eficacia de la citarabina liposómica en pacientes con LAM, y se refiere únicamente a casos aislados. En un estudio pediátrico mencionado anteriormente (Bomgaars et al, 2004) se incluyó un paciente con LAM, pero no se proporciona información referente a la respuesta alcanzada en dicho enfermo. Otras 2 publicaciones (Giménez et al, 2005; Sommerfeld et al, 2005) describen RC citológica en 2 pacientes con LAM, en un caso tras fracaso a 2 dosis de TIT y en el otro tras radioterapia local y MTX IT, aunque ambos pacientes recibieron citarabina sistémica a dosis elevadas. En el artículo de la presente tesis que incluyó 10 pacientes con LAM y meningitis leucémica (Sancho et al, 2007a), 5 de los 6 pacientes que recibieron citarabina liposómica de liberación prolongada como único fármaco por vía IT lograron respuesta citológica (aclaramiento completo de los blastos en LCR), aunque todos también recibieron citarabina sistémica a dosis elevadas. En los restantes 4 pacientes se administró citarabina liposómica IT de liberación prolongada como tratamiento adyuvante a otros tratamientos frente a la

infiltración en SNC, aunque sólo uno recibió citarabina sistémica; todos alcanzaron respuesta citológica y neurológica completas, que se mantuvo en 3 casos.

La tolerabilidad de la citarabina liposómica IT de liberación prolongada es buena en general y la cefalea es el efecto adverso descrito con mayor frecuencia en éste (3 pacientes de la presente serie), y en otros estudios. Con todo, la frecuencia de cefalea es menor que la descrita en los estudios iniciales, probablemente debido a la administración concomitante de dexametasona como profilaxis de la aracnoiditis. Destaca la ausencia de neurotoxicidad grave de los pacientes que recibieron de forma concomitante dosis elevadas de citarabina sistémica, en contraste con el 16% de neurotoxicidad (5 de 31 pacientes) observada en otro estudio (Jabbour et al, 2007), en pacientes con LAL tratados con quimioterapia sistémica con dosis altas de MTX y citarabina que recibieron citarabina liposómica IT de liberación retardada como profilaxis de la recaída neuromeningea. Aunque esta elevada frecuencia de neurotoxicidad no ha sido reproducida en otros estudios (McClune et al, 2007, Gökbuget et al, 2011), se han emitido recomendaciones sobre la utilización conjunta de esta formulación de citarabina liposómica IT y quimioterapia sistémica con citarabina y MTX a dosis elevadas, en el sentido de que debe separarse su administración en el tiempo.

A pesar de su naturaleza retrospectiva y del número escaso de enfermos, el estudio de la presente Tesis (Sancho et al, 2007a) constituye la mayor serie de pacientes con meningitis leucémica en LAM en los que se ha evaluado la eficacia y seguridad de la administración de citarabina liposómica IT de liberación prolongada. Sus resultados justifican el desarrollo de ensayos clínicos de cara a definir el papel de este fármaco en la profilaxis y el tratamiento de la meningitis leucémica, que en la actualidad se están llevando a cabo.

Los resultados de los trabajos anteriormente mencionados hacen pensar que probablemente se está produciendo un cambio en la práctica habitual de profilaxis y

tratamiento de la enfermedad leptomenígea en pacientes con LA. A su vez, dichos trabajos indican que existe heterogeneidad en dicha práctica en los diferentes países. El registro QUIT (Registro Español de Pacientes que Reciben Quimioterapia Intratecal), cuyos resultados se presentan en dos artículos separados en la presente Tesis Doctoral, fue una iniciativa de los grupos PETHEMA, GEL/TAMO (Grupo Español de Linfomas / Trasplante Autólogo de Médula Ósea) y GOTEL (Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas) diseñada para conocer prospectivamente la práctica habitual (en un escenario real) de la profilaxis y el tratamiento de la infiltración en SNC en pacientes con LA y linfomas en España.

El primero de ambos trabajos (Sancho et al, 2008a) describe, por primera vez en la bibliografía, la práctica actual de profilaxis y tratamiento de la meningitis leucémica en España. Este estudio demuestra que, en pacientes españoles con LA, las pautas de profilaxis y tratamiento son homogéneas, y el TIT administrado mediante punción lumbar es la modalidad más frecuente tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la infiltración neuromeningea. Adicionalmente, se observaron dos hallazgos: la práctica ausencia de utilización de la irradiación craneal o craneoespinal en la profilaxis y el tratamiento, y la introducción, como uso compasivo, de nuevas formulaciones de fármacos, en este caso la citarabina liposómica IT de liberación prolongada, en el tratamiento e incluso en la profilaxis de la meningitis leucémica.

La mayor parte de la información sobre profilaxis o tratamiento de la infiltración neuromeningea en pacientes con hemopatías malignas proviene del análisis de enfermos tratados de acuerdo a protocolos locales o multicéntricos. De hecho, existen pocas revisiones sistemáticas acerca de la práctica habitual de neuroprofilaxis en pacientes con linfoma (Buckstein et al, 2003; Cheung et al; 2005), y ninguna en el ámbito de la LA.

La homogeneidad en los resultados sobre la profilaxis de la infiltración del SNC en la LAL se debe a la amplia utilización de los protocolos adaptados al riesgo del grupo PETHEMA en España, como refleja el primero de los trabajos de la presente Tesis

Doctoral (Sancho et al, 2006a), que sólo incluyen TIT y quimioterapia sistémica a dosis elevadas como estrategia de profilaxis. Respecto al tipo de tratamiento IT, llaman la atención dos hallazgos. En primer lugar, el uso de hidrocortisona en lugar de las más frecuentes dexametasona, prednisona y prednisolona descritas en otros estudios (Annino et al, 2002; Bassan et al, 2005), ya que, en España, los protocolos para el tratamiento de la LAL del adulto se desarrollaron a partir de protocolos pediátricos en los que la hidrocortisona era el glucocorticoide soluble utilizado en la pauta de TIT (Ortega et al, 2001; Ribera et al, 2007; Sancho et al, 2007b). Por otro lado, también cabe destacar el uso del tratamiento IT combinado en lugar de la monoterapia con MTX o citarabina IT descrita en otros estudios (Linker et al, 2002; Kantarjian et al, 2004). Pese a estas diferencias, la frecuencia de recaída neuromeningea en España con TIT como profilaxis del SNC no fue diferente de la de otros estudios, incluso de los que incluyeron irradiación, como ya ha sido discutido en el primer trabajo de la presente Tesis Doctoral.

Otro aspecto a destacar de los resultados del presente estudio (Sancho et al, 2008a) ha sido el escaso uso de profilaxis IT en el régimen de acondicionamiento de los pacientes remitidos para TPH, probablemente porque ésta no es una práctica uniformemente aceptada por todas las unidades de trasplante, como ha revelado una encuesta del grupo *European Blood and Marrow Trasplantation* (EBMT) (Ruutu et al, 2005), en la que en un 47% de las unidades de TPH nunca se usaba profilaxis IT pre-trasplante como parte del acondicionamiento del TPH alogénico, mientras que sólo un 32% de los equipos la administraba tras el TPH.

En el presente estudio, fue particularmente llamativa la baja frecuencia de irradiación craneal o craneoespinal tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la meningitis leucémica en LAL y LAM. De hecho, como ya se ha discutido en el primer trabajo de la presente Tesis Doctoral (Sancho et al, 2006a), en estudios realizados en el ámbito de la LAL infantil se han descrito bajas tasas de recaída neuromeningea con pautas de profilaxis basadas sólo en quimioterapia IT y sistémica con fármacos

capaces de atravesar la BHE, sin radioterapia concomitante, con el fin de evitar los efectos a largo plazo de la irradiación sobre la función endocrina y cognitiva (Pui et al, 1998; Manera et al, 2000; Vilmer et al, 2000; Hill et al 2004). Varios estudios recientes, entre ellos el que se incluye en la presente Tesis Doctoral, han demostrado resultados similares en la LAL del adulto (Linker et al, 2002; Surapanemi et al, 2002; Kantarjian et al, 2004; Sancho et al, 2006a). También llama la atención en el presente estudio que la radioterapia no fuera utilizada como tratamiento para la infiltración del SNC en los casos con infiltración inicial o como recaída, a pesar del mal pronóstico asociado a estos eventos. Esto puede deberse probablemente a que la quimioterapia IT y sistémica pueden controlar adecuadamente la infiltración leptomeníngea y la causa del mal pronóstico es, de hecho, la recaída sistémica, que con frecuencia está presente de forma simultánea con la recaída en el SNC. En esta situación, como se ha citado, la mejor estrategia es la administración de quimioterapia IT y sistémica seguida de un TPH alogénico una vez obtenida la remisión (Messina et al, 1998; Lazarus et al, 2004; Nagatoshi et al, 2004).

Otro de los hallazgos del presente estudio fue el uso, vía compasiva, de las nuevas formulaciones de fármacos por vía IT, en concreto la citarabina liposómica de liberación prolongada, tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la meningitis leucémica en pacientes con LAL y LAM, ya que, como ya ha sido discutido con anterioridad, este fármaco sólo está aprobado actualmente por parte de las agencias reguladoras para el tratamiento de la meningitis linfomatosa (Glantz et al, 1999b; Mazhar et al, 2006). Es probable que los resultados en pacientes con linfoma o con tumores sólidos, unido a la escasa pero favorable evidencia de su uso en pacientes con LA que ha sido discutida anteriormente (Bomgaars et al, 2004; Sancho et al, 2006b; Sancho et al, 2006c; Sancho et al, 2007a; Gökbuget et al, 2011) haya ejercido un efecto de llamada para la utilización, por vía compasiva, de esta formulación de citarabina en estos pacientes.

La ausencia de una inclusión sistemática de todos los casos con utilización de tratamiento para la infiltración del SNC podría constituir la principal limitación del presente estudio. Sin embargo, probablemente constituye una muestra representativa, dado que sus resultados fueron muy similares a los obtenidos a partir del análisis de frecuencia y patrones de recaída neuromeningea en pacientes con LAL tratados con protocolos del grupo PETHEMA, que forma parte del primer trabajo incluido en la presente Tesis Doctoral. En el ámbito de la LAM no hay estudios similares, aunque un estudio (Castagnola et al, 1997) sobre el tratamiento para la infiltración del SNC en pacientes con LAM e infiltración neuromeningea observó un uso preferencial del tratamiento IT, aunque la combinación de tratamiento IT, irradiación del SNC y quimioterapia sistémica a dosis elevadas lograba los mejores resultados.

En conclusión, estos resultados demuestran un uso preferente del TIT para el tratamiento y la profilaxis de la meningitis leucémica en España, una muy escasa utilización de la irradiación del SNC en concordancia con los modernos protocolos y una utilización de nuevas formulaciones farmacológicas (en este caso la citarabina liposómica IT de liberación prolongada) para las que, en el caso de la LA, todavía no existe una indicación establecida.

V.2. Infiltración del sistema nervioso central en pacientes con linfoma no hodgkiniano

La infiltración del SNC en pacientes con linfoma comporta, al igual que la meningitis leucémica, un mal pronóstico. Sin embargo, el riesgo de infiltración y/o de recaída neuromeningea no es uniforme en todos los subtipos de linfoma, lo que ha llevado a la búsqueda e identificación de factores de riesgo de cara a seleccionar los pacientes candidatos a recibir profilaxis. Tradicionalmente, el riesgo de meningitis linfomatosa se ha basado en evidencias indirectas, es decir, en la presencia de algunas características clínicas y biológicas, lo que, para algunos autores, puede llevar a tratar más pacientes de los que entrarían en riesgo de sufrir una infiltración neuromeningea. Por otra parte, se ha demostrado que la incorporación de la CFM en muestras de LCR aumenta la sensibilidad de la detección de infiltración en pacientes con linfoma (Finn et al 1998; French et al, 2000; Roma et al, 2002; Hegde et al, 2005; Subirá et al, 2005; Bromberg et al, 2007; Quijano et al, 2009), aunque se desconoce el impacto clínico de la presencia de enfermedad leptomenígea detectada sólo mediante CFM (enfermedad oculta) y si ésta podría constituir una nueva herramienta para identificar la población de pacientes con linfoma susceptibles de recibir profilaxis.

En uno de los trabajos que integran la presente Tesis Doctoral (Sancho et al, 2010b) se investiga el significado clínico de la presencia de enfermedad oculta en LCR detectada mediante CFM en una serie de pacientes con linfoma agresivo y riesgo de recaída neuromeningea, serie que proviene de un trabajo previo de un grupo multicéntrico español en el que se constató la superior sensibilidad de la CFM frente a la CC en el diagnóstico de la meningitis linfomatosa (Quijano et al, 2009 [ANEXO 2]). El resultado principal fue que la presencia de enfermedad oculta en LCR se ha asociado con una tasa más elevada de recaída en SNC en comparación con los pacientes en los que la CFM resultó negativa. Este resultado indica que la CFM, además de ser una herramienta altamente sensible para la detección de una

infiltración mínima en el LCR, es una herramienta útil en la predicción de recaída neuromeningea en pacientes con linfoma.

La mayoría de los trabajos que incorporan el estudio de la CFM en el diagnóstico de la infiltración neuromeningea son retrospectivos y destacan por su heterogeneidad y el escaso número de casos. En un estudio (Nowakowski et al, 2005) se describió la presencia de una población B monoclonal en LCR detectada mediante CFM en 12 de 32 pacientes con diferentes enfermedades neurológicas, pero sólo 5 tenían un síndrome linfoproliferativo. A lo largo del seguimiento, ninguno de los pacientes desarrolló evidencia clínica de infiltración en SNC. En concordancia con los resultados del trabajo de la presente Tesis Doctoral, otro estudio (Hedge et al, 2005) describió una frecuencia significativamente mayor de recaída en el SNC (5/11 casos, 45%) en los pacientes con infiltración oculta respecto a aquellos con CFM negativa (3/40, 8%), a pesar de que la mayoría de casos con enfermedad oculta recibieron tratamiento activo. Esta tasa de recaída en SNC fue más elevada que la observada en el presente estudio (13%), lo que podría deberse a diferencias en la composición de ambas cohortes de pacientes: LNH B agresivos con una proporción elevada de linfomas de Burkitt que fueron estudiados de una manera retrospectiva en el estudio previo (Hedge et al, 2005) frente a pacientes de nuevo diagnóstico incluidos prospectivamente en el presente trabajo. Además, la elevada proporción de pacientes tratados con rituximab en nuestra serie podría tal vez haber contribuido a una frecuencia inferior de recaída en SNC, aunque en la bibliografía existen datos discordantes respecto a la influencia del rituximab en el riesgo de recaída neuromeningea (Feugier et al, 2004; Villa et al, 2010). Se ha descrito una frecuencia de recaída en SNC en pacientes con CFM positiva similar a la del presente estudio en un trabajo (Bromberg et al, 2007) que incluyó 55 pacientes con LBDCG y 8 con linfoma de Burkitt de nuevo diagnóstico, de los cuales 12 (5,5%) recayeron en SNC. En 4 de estos 12 pacientes se había documentado enfermedad oculta en LCR, lo cual proporciona una tasa de recaída en el SNC del 16%.

Los pacientes con infiltración del SNC (especialmente aquellos en los que la infiltración se presenta como recaída) tienen un mal pronóstico, con medianas de supervivencia entre 2 y 6 meses. En el presente trabajo (Sancho et al, 2010b) la supervivencia fue especialmente más corta en los casos con infiltración “abierta” (CC y CFM positivas), mientras que los pacientes con enfermedad oculta (CFM positiva y CC negativa) tuvieron tasas de supervivencia intermedias. En conjunto, estos datos sugieren que la carga de enfermedad en LCR (más elevada en los pacientes con CC+/CFM+ que en los CC-/CFM+) podría tener un valor pronóstico adicional.

Es preciso destacar que ninguno de los 22 pacientes (todos ellos diagnosticados de LBDCG) que no recibieron profilaxis de la infiltración neuromeníngea presentaron una recaída en SNC, a pesar de que tenían factores clínico-biológicos de riesgo para dicha recaída en el momento del diagnóstico. Estos factores son los que en la práctica clínica habitual guían la administración de profilaxis, aunque algunos de ellos han sido cuestionados, especialmente en pacientes con LBDCG. Estos resultados, junto con los hallazgos del presente trabajo, sugieren que una estrategia basada en la utilización de la CFM podría contribuir a una mejor identificación de la subpoblación de pacientes con factores de riesgo de recaída neuromeníngea que deberían recibir profilaxis del SNC (e incluso tratamiento activo del SNC), como se ha sugerido recientemente.

Esta es la mayor serie prospectiva de pacientes con LNH y factores de riesgo de recaída neuromeníngea estudiados en el momento del diagnóstico del linfoma mediante CC y CFM en la que se ha demostrado el impacto clínico de la presencia de enfermedad oculta en LCR evaluada mediante CFM. Aunque el escaso número de eventos hace que sea conveniente realizar estudios adicionales con un mayor número de pacientes (que de hecho están en curso), estos resultados apoyan la incorporación del estudio del LCR mediante CFM a la evaluación del riesgo de recaída neuromeníngea, especialmente en pacientes con LBDCG. Esta estrategia permitiría la identificación de un subgrupo de pacientes con probabilidad elevada de recaída en el

SNC en los que sería imprescindible la administración de profilaxis o incluso de tratamiento activo de la enfermedad en el SNC.

La incorporación de las nuevas técnicas diagnósticas, como la CFM, o los nuevos tratamientos para la meningitis linfomatosa, como la citarabina liposómica IT de liberación prolongada, hace pensar en que probablemente estamos asistiendo a un cambio en la práctica actual de la profilaxis y el tratamiento de la infiltración neuromeningea en pacientes con linfoma. Para ello, el Registro QUIT también constituye, de manera similar al descrito para pacientes con LA, el primer estudio que describe prospectivamente dicha práctica en España (Sancho et al, 2008b). De nuevo, el tratamiento más frecuente, tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la infiltración neuromeningea, fue el TIT, y la punción lumbar fue la vía preferente de administración. Asimismo, fue escasa la utilización de la irradiación del SNC y fue notable la introducción de las nuevas formulaciones de fármacos, sobre todo de citarabina liposómica de liberación prolongada IT. Por otra parte, y contrariamente a lo observado en pacientes con LA, uno de los hallazgos más relevantes del presente estudio fue la marcada diferencia entre los distintos investigadores en las indicaciones de profilaxis del SNC, lo que refleja la disparidad en los criterios de profilaxis neuromeningea en pacientes con linfoma, un aspecto descrito en otros trabajos (Buckstein et al, 2003; Cheung et al, 2005).

En la mayoría de los estudios sobre el riesgo de recaída en el SNC en pacientes con linfoma, el subtipo histológico es uno de los principales factores de riesgo. Así, existe consenso sobre la necesidad de profilaxis sistemática en linfomas muy agresivos como el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico, en los que el riesgo de recaída neuromeningea en ausencia de profilaxis se sitúa en torno al 20-25% (Hollender et al, 2002; McMillan, 2005; Hill et al, 2006). Esto explica por qué, en el registro QUIT, los pacientes con estos linfomas recibieron una profilaxis IT homogénea, de acuerdo a protocolos específicos de España en los que se incluye esta profilaxis sistemática,

generalmente con TIT (Oriol et al, 2003). Por el contrario, el riesgo de recaída neuromeningea en los linfomas de bajo grado no transformados es reducido (Hollender et al, 2002) y no hay evidencia que justifique el uso sistemático de profilaxis. A pesar de ello, 10 pacientes del presente Registro diagnosticados de linfoma folicular o de linfoma de la zona marginal recibieron profilaxis IT, en la mayor parte de los casos debido a la presencia de otros factores de riesgo de recaída neuromeningea identificados en estudios sobre linfomas agresivos.

La controversia sobre los criterios de profilaxis de la meningitis linfomatosa se centra especialmente en otros linfomas agresivos como el linfoma de células del manto (especialmente en su variante blástica), el linfoma anaplásico, el linfoma T periférico y, sobre todo, el LBDCG. Varios estudios han estimado que el riesgo de recaída neuromeningea en el LBDCG es de aproximadamente un 5% (van Besien et al, 1998; Hollender et al, 2002; Feugier et al; 2004). Muchos estudios han intentado identificar qué subgrupo de estos pacientes tendría riesgo de recaída neuromeningea y encontraron que ciertas características clínicas y biológicas como un valor de LDH elevada, la presencia de más de una localización extraganglionar o un IPI elevado eran los factores de riesgo que con más frecuencia se asociaban a recaída neuromeningea (Haioun et al, 2000; Feugier et al, 2004; Boehme et al, 2007).

Aunque muchos pacientes con LBDCG incluidos en el registro QUIT recibieron profilaxis neuromeningea debido a la presencia de los factores anteriormente mencionados (LDH sérica elevada e IPI de riesgo intermedio y elevado), es preciso destacar algunos aspectos. El primero es que el criterio principal para administrar profilaxis del SNC fue la presencia de sólo una localización extraganglionar en 55 pacientes. De hecho, este hallazgo probablemente refleja la tendencia al empleo de profilaxis neuromeningea en pacientes con localizaciones anatómicas de su linfoma asociadas con un riesgo superior de recaída en SNC, como médula ósea (Keldsen et al, 1996), senos paranasales (Liang et al, 1990), mama (Gholam et al, 2003), espacio epidural (Bashir et al, 1991; Chahal et al, 2003) y testículo (Fonseca et al; 2000; Zucca

et al, 2003), aunque en los análisis multivariantes sea difícil demostrar el incremento significativo de dicho riesgo (McMillan, 2005). En este sentido, las directrices de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), como se ha citado en la Introducción de la presente Tesis, recomiendan realizar profilaxis del SNC en pacientes con LBDCG e infiltración en esas localizaciones. Se han observado resultados idénticos a los del estudio de la presente Tesis Doctoral (Sancho et al, 2008b) en dos estudios realizados en Reino Unido (Cheung et al, 2005) y Canadá (Buckstein et al, 2003), en los que sólo una minoría de los médicos utilizaron el IPI, el valor de LDH sérica o la presencia de infiltración en más de una localización extraganglionar como criterio de profilaxis neuromeningea. El segundo aspecto a destacar del presente estudio es que la enfermedad voluminosa también constituyó un motivo de profilaxis de la meningitis linfomatosa en 24 pacientes con LBDCG, a pesar de no ser un factor de riesgo reconocido de infiltración del SNC y que, de hecho, un estudio (Tomita et al, 2002) demostrara incluso un mayor riesgo de infiltración neuromeningea en el grupo de pacientes con menor frecuencia de enfermedad voluminosa. En tercer lugar, la infección por el VIH fue incluida como una razón para realizar profilaxis en 13 pacientes (12 diagnosticados de LBDCG), a pesar de los resultados de otro estudio (Desai et al, 1999) que sugieren que la profilaxis del SNC debería administrarse sólo en linfomas agresivos con infiltración de la MO, o de las recientes recomendaciones de los grupos GESIDA (Grupo Español de Sida) y PETHEMA (Miralles et al, 2010) que sugieren utilizar, en los pacientes con infección por VIH, los mismos criterios de profilaxis que en los pacientes no infectados, siempre que el paciente reciba tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y tenga un buen estado inmunitario. De hecho, en un estudio reciente (Navarro et al, 2008), se constató que la frecuencia de infiltración neuromeningea disminuyó de forma significativa en pacientes con infección VIH que recibían TARGA. Finalmente, aunque se ha descrito un mayor riesgo de meningitis linfomatosa en pacientes jóvenes (Bashir et al, 1991; Keldsen et al, 1996; Hollender et al, 2002), en el presente estudio

(Sancho et al, 2008b) la edad superior a 60 años fue un criterio para administrar profilaxis en 28 pacientes (23 con LBDCG), probablemente porque la edad avanzada es un factor de riesgo incluido en el índice pronóstico IPI.

Como se ha descrito en los pacientes con LA (Sancho et al, 2008a), la pauta preferida para la profilaxis de la infiltración neuromeningea en el presente estudio fue el TIT, al contrario de lo observado en estudios de otros países en los que se usó preferentemente el MTX IT solo o en combinación con glucocorticoides solubles (Haioun et al, 2000; Hollender et al, 2002; Tomita et al, 2002; Cheung et al, 2005). Esto se debe, como ya ha sido discutido, a la amplia difusión en España de protocolos del grupo PETHEMA para el tratamiento de pacientes con LAL, linfoma de Burkitt y linfoma linfoblástico, que podrían haber ejercido un efecto “mimetizante” y generalizador de la pauta de TIT al resto de neoplasias linfoides.

Otro hallazgo a destacar en el presente registro fue la administración de citarabina liposómica de liberación prolongada IT en casi un 50% de los casos de meningitis linfomatosa, habida cuenta de su mayor eficacia en el tratamiento de la infiltración en el SNC respecto a la citarabina convencional en ensayos aleatorizados (Glantz et al, 1999b) y otros estudios (García Marco et al, 2009) y de su ventaja en cuanto a la reducción en la frecuencia de administración (una vez cada 2 semanas) (Kim et al, 1993; Chamberlain et al 1995) en comparación con la quimioterapia IT convencional (2-3 dosis semanales). Sin embargo, en el presente estudio 3 pacientes recibieron citarabina liposómica de liberación prolongada IT como profilaxis a pesar de que existe escasa información sobre esta indicación. En un estudio (McClune et al, 2007) se describió una serie de 14 pacientes con LAL o linfoma de alto grado tratados con quimioterapia sistémica y citarabina liposómica de liberación prolongada IT como profilaxis (administrada en 40 de los 81 ciclos), sin observar recaídas en el SNC en el momento del análisis, al igual que los resultados preliminares de otro estudio (Canales et al, 2007).

En el presente estudio llama la atención la incorporación de nuevos métodos diagnósticos para la infiltración en SNC, como la CFM, probablemente reflejo de las publicaciones anteriormente citadas que demuestran mayor sensibilidad para la detección de infiltración (Finn et al 1998; French et al, 2000; Roma et al, 2002; Hegde et al, 2005; Subirá et al; 2005; Bromberg et al, 2007; Quijano et al, 2009). Como ha sido demostrado en otro de los trabajos de la presente Tesis Doctoral (Sancho et al, 2010b), el estudio de detección de enfermedad oculta en el LCR tiene un impacto clínico negativo debido a una mayor frecuencia de recaída en el SNC y a una mayor incidencia acumulada de dichas recaídas. Así, la CFM permitió confirmar la presencia de células linfomatosas en 17 de 41 pacientes con infiltración leptomenígea.

Al igual que en el estudio realizado en pacientes con LA (Sancho et al, 2008a), la falta de una inclusión sistemática de todos los casos que hayan recibido tratamiento dirigido a la infiltración del SNC podría constituir una de las limitaciones del presente estudio. No obstante, el diseño de la presente encuesta (transversal, prospectivo y consecutivo) y los resultados similares a los de otras encuestas realizadas en países como Reino Unido (Cheung et al, 2005) y Canadá (Buckstein et al, 2003), indican que el presente Registro probablemente constituye una muestra representativa de la práctica actual de profilaxis y tratamiento de la meningitis linfomatosa en España. En definitiva, se confirma el uso preferencial del TIT como profilaxis y tratamiento de la meningitis linfomatosa en España, la escasa utilización de la radioterapia y la introducción de la citarabina liposómica IT de liberación prolongada. Asimismo, llama la atención la incorporación de la CFM al diagnóstico de la infiltración del SNC. Por último, y al igual que en otros estudios, destaca la falta de criterios homogéneos para la administración de profilaxis de la infiltración neuromeningea en pacientes con linfoma.

V. 3. Consideraciones finales y líneas actuales de investigación

A pesar del conocido mal pronóstico de la infiltración neuromeníngea en pacientes diagnosticados de neoplasias hematológicas, los resultados de la presente Tesis Doctoral han permitido establecer algunas premisas relacionadas con el diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento de la meningitis leucémica y linfomatosa que posiblemente repercutan en una mejoría tanto del pronóstico y de la calidad de vida de los pacientes.

En lo que respecta al diagnóstico de la meningitis linfomatosa, la CFM en muestras de LCR debería considerarse como un procedimiento a incorporar en la práctica habitual en el cribado de la infiltración del SNC en pacientes con linfoma agresivo con factores clínico-biológicos de riesgo de recaída neuromeníngea, no sólo por su superior sensibilidad respecto a la CC, sino por su valor predictivo de recaída en el SNC (Sancho et al, 2010b). En esta misma línea de investigación, nuestro grupo ha iniciado dos proyectos con el objetivo de averiguar si, de la misma manera que se ha demostrado en linfomas agresivos, es probable que la mayor sensibilidad de la CFM en LCR pudiera permitir un diagnóstico más preciso de la infiltración en el SNC en pacientes con LA. Los resultados preliminares del primero de dichos estudios (Esteban, Sancho et al, 2009) han demostrado esta mayor sensibilidad, aunque debido al todavía escaso número de pacientes incluidos y al seguimiento corto del estudio, quedan pendientes cuestiones como averiguar la prevalencia real de la enfermedad oculta en los distintos subtipos de LA o su significado clínico. La ampliación de este estudio prospectivo actualmente en marcha, así como un segundo trabajo que incluye un análisis centralizado (en un único Hospital) mediante CFM y local (en cada hospital de origen) mediante CC de muestras de LCR de pacientes diagnosticados de LAL tratados con protocolos de los grupos PETHEMA y de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SHOP) procedentes de hospitales de España y su correlación con los datos clínicos, contribuirán a clarificar el papel de la CFM en el diagnóstico de la infiltración neuromeníngea en pacientes con LA.

Respecto a la profilaxis y al tratamiento de la infiltración neuromeningea, la presente Tesis ha demostrado la aplicabilidad de la eliminación de la irradiación craneal o craneoespinal de las pautas de profilaxis en pacientes adultos con LAL (Sancho et al, 2006a), como se había demostrado en la población infantil, con las ventajas que ello puede suponer respecto a la disminución de la toxicidad neurológica. Por otra parte, se ha demostrado, en la mayor serie hasta la fecha, la eficacia de la utilización de citarabina liposómica de liberación retardada por vía IT en el tratamiento de la infiltración del SNC en pacientes con LAM (Sancho et al, 2007a). Esta y otras experiencias preliminares han llevado al desarrollo de ensayos clínicos (algunos todavía en marcha) en los que se ha confirmado la efectividad del uso de este fármaco tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la meningitis leucémica y linfomatosa, con las ventajas asociadas de un menor número de punciones. El grupo PETHEMA ha puesto en marcha recientemente un ensayo clínico para pacientes con LAL de riesgo intermedio en el que la profilaxis del SNC basada en la TIT clásica (14 punciones a lo largo de todo el tratamiento) se ha sustituido por sólo 5 a 7 dosis (en función del aclaramiento de ERM) de citarabina liposómica de liberación retardada (Ribera, Sancho et al, datos no publicados), con el objetivo de disminuir el número de punciones, sin que ello repercuta en un aumento de la frecuencia de recaída neuromeningea e incluso sistémica. En este sentido, nuestro grupo (Sancho et al, 2010a) ha iniciado un estudio con el fin de investigar la eficacia y tolerabilidad de citarabina liposómica de liberación retardada en la profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeningea de los pacientes con linfoma e infección por el VIH de varios hospitales de España. Según los resultados preliminares de dicho estudio, la citarabina liposómica por vía IT ha demostrado ser un fármaco eficaz y tolerable para la profilaxis y tratamiento de la infiltración del SNC en pacientes con LNH e infección por VIH (ausencia de recaídas en los 15 pacientes que recibieron el fármaco como profilaxis y respuesta en 4 de los 5 que lo recibieron como tratamiento de la meningitis linfomatosa).

Es posible que, en un futuro no muy lejano, el avance en el conocimiento de factores predictivos de infiltración neuromeningea (como ha contribuido el análisis de LCR mediante CFM), así como el diseño de estrategias de profilaxis y tratamiento más eficaces y menos tóxicas y molestas como las propuestas en la presente Tesis (omisión de irradiación y administración de quimioterapia sistémica e IT con nuevos fármacos más eficaces como la citarabina liposómica de liberación retardada por vía IT) contribuyan a mejorar el pronóstico de los pacientes que sufren infiltración del SNC.

VI. CONCLUSIONES

VI. 1. INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LEUCEMIAS AGUDAS

Objetivo 1. Analizar la frecuencia, factores predictivos y pronósticos de la infiltración del SNC en el diagnóstico y en la recaída de pacientes adultos con LAL tratados con 4 protocolos del grupo español PETHEMA que no incluyen irradiación craneal como profilaxis del SNC:

- La frecuencia de recaída neuromeningea en pacientes adultos con LAL tratados con protocolos del grupo PETHEMA fue similar a las de los protocolos que incluyen radioterapia. El único factor predictivo fue un valor de LDH sérica > 1000 U/L al diagnóstico. El pronóstico de los pacientes con recaída neuromeningea fue muy malo, idéntico al de la recaída medular.

Objetivo 2. Revisión de la eficacia y toxicidad de la utilización, como uso compasivo, de la formulación liposómica de citarabina administrada en la infiltración neuromeningea en pacientes con LAM:

- La citarabina liposómica IT de liberación prolongada administrada como tratamiento de la infiltración neuromeningea en pacientes con LAM es altamente eficaz para lograr una eliminación de células blásticas en LCR, con escasos efectos secundarios.

Objetivo 3. Describir la práctica actual de profilaxis y tratamiento IT en pacientes con LA en España:

- Las pautas de profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeningea son homogéneas. El TIT administrado mediante punción lumbar es el tratamiento más frecuente tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la infiltración. La

irradiación craneal o craneoespinal se emplea poco. Destaca la utilización de la citarabina liposómica IT de liberación prolongada.

VI. 2. INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKINIANO

Objetivo 1. Conocer el significado clínico de la infiltración oculta en LCR detectada en el momento del diagnóstico mediante CFM en pacientes con linfoma B agresivo y factores de riesgo de infiltración neuromeningea:

- La existencia de enfermedad oculta en LCR determinada mediante CFM en pacientes con linfoma B agresivo se ha asociado con una probabilidad más elevada de recaída en SNC.

Objetivo 2. Describir la práctica actual de profilaxis y tratamiento IT en pacientes con linfomas en España:

- La profilaxis y el tratamiento de la infiltración neuromeningea en pacientes con linfoma no tiene criterios homogéneos y se basa en el uso preferencial del TIT. La radioterapia se utiliza poco y es frecuente el empleo de la citarabina liposómica IT, especialmente para el tratamiento de la meningosis linfomatosa. Cabe destacar la incorporación de la CFM en LCR para el diagnóstico de la infiltración del SNC.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010 Jun 8. [Epub ahead of print]
- Abutalib SA, Wetzler, M, Stock W. Looking toward the future: Novel strategies based on molecular pathogenesis of acute lymphoblastic leucemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:1099-1119.
- Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al for the GIMEMA Group. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99:863-871.
- Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007;110:29-36.
- Bashir RM, Bierman PJ, Vose JM, Weinenburger DD, Armitage JO. Central nervous system involvement in patients with diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1991;14:478-482.
- Bassan R, Intermesoli T, Di Bona E, Pogliani EM, Rossi G, Fabris P, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukaemia : retrospective analysis from Northern Italy Leukaemia Group (NILG) on 687 total patients (1979-2004). *Haematologica* 2005;90 (s2):167.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of acute leukaemias. French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol* 1976;33:451-458.
- Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 – the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:114-119.

- Björkholm M, Hagberg H, Holte H, Kvaloy S, Teerenhovi L, Anderson H, et al. Central nervous system occurrence in elderly patients with aggressive lymphoma and a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2007;18:1085-1089.
- Bleyer WA. Intrathecal depot cytarabine therapy: A welcome addition to a limited armamentarium. *Clin Cancer Res* 1999;5:3349-3351.
- Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma—a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007;18:149-157.
- Bokstein F, Lossos A, Lossos IS, Siegal T. Central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment based on high-dose methotrexate combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2002;43:587-593.
- Bollen EL, Brouwer RE, Hamers S, Hermans J, Kluin M, Sankatsing SU, et al. Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single-center study of 532 patients. *Arch Neurol* 1997;54:854-9.
- Bomgaars L, Geyer JR, Franklin J, Dahl G, Park J, Winick NJ, et al. Phase I trial of intrathecal liposomal cytarabine in children with neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2004;22:3916-3921.
- Bromberg JEC, Breems DA, Kraan J, Bikker G, van der Holt B, Sillevius Smitt P, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007;68:1674-1679.
- Buckstein R, Lim W, Franssen E, Imrie KL. CNS prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma: variation in practice and lessons from the literature. *Leuk Lymphoma* 2003;44:955-962.
- Campo E, Bosch F, López-Guillermo A, Sureda A, Montserrat E, Conde E, et al. Enfermedades ganglionares. En C Rozman, F Cardellach, eds. *Farreras-Rozman, Medicina Interna*, 16ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1739-1767.

- Canales M, Ferreiro JJ, Ferrer S, Salar A, Caballero D, Díaz JA, et al. Profilaxis del SNC con Depocyte (citarabina liposomal) en pacientes con linfoma difuso de células grandes (LDCG): un análisis preliminar de seguridad en 18 pacientes. *Haematologica* (Ed. esp) 2007;92 (extr 2):112.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861.
- Castagnola C, Nozza A, Corso A, Bernasconi C. The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica* 1997;82:577-580.
- Chahal S, Lagera JE, Ryder J, Kleinschmidt-DeMasters BK. Hematological neoplasms with first presentation as spinal cord compression syndromes: a 10-year retrospective series and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2003;22:282-290.
- Chamberlain MC, Kormanik P, Howell SB, Kim S. Pharmacokinetics of intralumbar DTC 101 for the treatment of leptomeningeal metastases. *Arch Neurol* 1995;52:912-917.
- Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005;23:3605-3613.
- Cheung CW, Burton C, Smith P, Linch DC, Hoskin PJ, Ardeshtna KM. Central nervous system chemoprophylaxis in non-Hodgkin lymphoma: current practice in the UK. *Br J Haematol* 2005;131:193-200.
- Chowdhary S, Chamberlian M. Leptomeningeal metastases: current concepts and management guidelines. *JNCCM* 2005;3:693-703.
- Chua SL, Seymour JF, Streater J, Wolf MM, Januszewicz EH, Prince HM. Intrathecal chemotherapy alone is inadequate central nervous system prophylaxis in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1783-1788.

- Collie DA, Brush JP, Lammie GA, Grant R, Kunkler I, Leonard R, et al. Imaging features of leptomeningeal metastases. *Clin Radiol* 1999;54:765-771.
- Colocci N, Glantz M, Recht L. Prevention and treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: A review of the literature. *Semin Neurol* 2004;24:395-404.
- Cortes J. Central nervous system involvement in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:145-162.
- DeAngelo DJ. Nelarabine for the treatment of patients with relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:1121-1135.
- Desai J, Mitnick RJ, Henry DH, Llana J, Sparano JA. Patterns of central nervous system recurrence in patients with systemic human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1999;86:1840-1847.
- Durrant IJ, Richards SM. Results of Medical Research Council trial UKALL IX in acute lymphoblastic leukaemia in adults: report from the Medical Research Council Working Party on Adult Leukaemia. *Br J Haematol* 1993;85:84-92.
- Esteban D, Sancho JM, Juncà J, Lloveras N, Morgades M, Barberà A, et al. Infiltración neuromeningea en pacientes con leucemias agudas: comparación de la citología convencional con la citofluorometría. Resumen CO-005. LI Reunión Nacional de la AEHH y 25 Congreso Nacional de la SETH. Barcelona, 12-14 noviembre 2009. *Haematologica (Ed. esp)* 2009; 94 (extr 2): 5.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, López-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol* 2009;27:4555-4562.

- Feugier P, Virion JM, Tilly H, Haioun C, Marit G, Macro M, et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol* 2004;15:129-133.
- Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adult after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007;109:944-950.
- Fielding AK. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;116:3409-3417.
- Finn WG, Peterson LC, James C, Goolsby CL. Enhanced detection of malignant lymphoma in cerebrospinal fluid by multiparameter flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 1998;110:341-346.
- Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, O'Neill BP, White WL, Witzig TE, et al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 2000;88:154-161.
- Forman SJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:1011-1031.
- Franklin JL, Finlay J. Leukemias and lymphomas: Treatment and prophylaxis of the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8:335-345.
- Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995;38:51-57.
- French CA, Dorfman DM, Shaheen G, Cibas ES. Diagnosing lymphoproliferative disorders involving the cerebrospinal fluid: increased sensitivity using flow cytometric analysis. *Diagn. Cytopathol* 2000;23:369-374.
- García-Manero G, Glantz M. Leukemia and lymphoma: what is the role for intrathecal prophylactic treatment in adults? *Expert Rev Neurotherapeutics* 2004;4 (suppl 1): S25-S31.

- García-Marco JA, Panizo C, García ES, Deben G, Alvarez-Larran A, Barca EG, et al. Efficacy and safety of liposomal cytarabine in lymphoma patients with central nervous system involvement from lymphoma. *Cancer* 2009;115:1892-8.
- Giménez E, Bustelos R, de la Serna J, Grande C. Intrathecal liposomal cytarabine (DepoCyt®) as treatment for CNS infiltration in an adult woman with acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;35 (Supl 2): S378.
- Gholam D, Bibeau F, El Weshi A, Bosq J, Ribrag V. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1173-1178.
- Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998;82:733-739.
- Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999a;5:3394-3402.
- Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999b;17:3110-3116.
- Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369-1375.
- Gökbuget N, Hoelzer D. Meningeosis leukaemica in adult acute lymphoblastic leukaemia. *J Neurooncol* 1998;38:167-180.
- Gökbuget N, Hartog CM, Bassan R, Derigs HG, Dombret H, Greil R, et al, for the German Multicenter Study Group for Adult ALL and the European Working Group for Adult ALL. *Haematologica*. 2011;96:238-244.

- Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: A GELA study on 974 patients. *Ann Oncol* 2000;11:685-690.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.
- Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, Steinberg SM, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005;105:496-502.
- Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, Zacher M, Onciu M, Behm FG, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007;297:1207-1215.
- Hill FG, Richards S, Gibson B, Hann I, Lilleyman J, Kinsey S, et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: results of the risk stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172). *Br J Haematol* 2004;124:33-46.
- Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev* 2006;20:319-332.
- Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002;13:1099-1107.
- Holowiecka-Goral A, Hołowiecki J, Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, Kos K, et al. Liposomal cytarabine in advanced-stage acute lymphoblastic leukemia and aggressive lymphoma with central nervous system involvement:

experience of the Polish Acute Leukemia Group. *Leuk Lymphoma* 2009;50:478-480.

- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-565.
- ICOPraxis sobre Tratamiento médico y con irradiación del linfoma B difuso de célula grande. Disponible en: http://iconet/ICOPraxis/AreesDocuments/ICOPraxisLIMFOMA_1a_Ed_10_Cast_MAQUETAT.pdf (página consultada el 15/02/2011)
- Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, García-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, et al. Neurological complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:3214-8.
- Jaeckle KA, Phuphanich S, van den Bent MJ, Aiken R, Batchelor T, Campbell T, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer* 2001;84:157-163.
- Jaeckle KA, Batchelor T, O'Day SJ, Phuphanich S, New P, Lesser G, et al. An open label trial of sustained-release cytarabine (DepoCyt™) for the intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *J Neurooncol* 2002;57:231-239.
- Jeha S. Recent progress in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Clofarabine. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009a;23:1137-1144.
- Jeha S. Pui CH. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009b;23:973-990.
- 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* 2004;101:2788-2801.

- Keldsen N, Michalski W, Bentzen SM, Hansen KB, Thorling K. Risk factors for central nervous system involvement in non-Hodgkins-lymphoma--a multivariate analysis. *Acta Oncol* 1996;35:703-708.
- Kim S, Chatelut C, Kim JC, Howell SB, Cates C, Kormanik PA, et al. Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC 101. *J Clin Oncol* 1993;11:2186-2193.
- Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, Litzow MR, Burnett AK, Wiernik PH, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and central nervous system (CNS) leukemia at diagnosis may attain durable complete remissions (CR). Results from the international ALL trial (MRC UKALL-XII/ECOG E2993). *Blood* 2004;104:204b.
- Lee KW, Yi J, Choi IS, Kim JH, Bang SM, Kim DW, et al. Risk factors for poor treatment outcome and central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma with bone marrow involvement. *Ann Hematol* 2009;88:829-838.
- Liang R, Chiu E, Loke SL. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. *Hematol Oncol* 1990;8:141-145.
- Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:2464-2471.
- Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329:314-319.
- Mandelli F, Annino L, Rotoli B. The GIMEMA ALL 0183 trial: analysis of 10-year follow-up. GIMEMA Cooperative Group, Italy. *Br J Haematol* 1996;92:665-672.
- Manera R, Ramírez I, Mullins J, Pinkel D. Pilot studies of species-specific chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia using genotype and immunophenotype. *Leukemia* 2000;14:1354-1361.

- Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, Riccardi R, Sather H, D'Angio G. Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:191-194
- Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E et al, for the Children's Oncology Group. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108:1165-1173.
- Mazhar D, Stebbing J, Lewis R, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. The management of meningeal lymphoma in patients with HIV in the era of HAART: intrathecal depot cytarabine is effective and safe. *Blood* 2006;107:3412-3414.
- Mc Clune B, Buadi FK, Aslam N, Przepiorka D. Intrathecal liposomal cytarabine for prevention of meningeal disease in patients with acute lymphoblastic leukemia and high-grade lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1849-1851.
- McMillan A. Central nervous system-directed preventive therapy in adults with lymphoma. *Br J Haematol* 2005; 131:13-21.
- Messina C, Valsecchi MG, Aricò M, Locatelli F, Rosetti F, Rondelli R, et al, on behalf of the AIEOP/FONOP-TMO group. Autologous bone marrow transplantation for treatment of isolated central nervous system relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:9-14.
- Miralles P, Berenguer J, Ribera JM; grupo de estudio de la afección del sistema nervioso central en linfomas asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia. Diagnosis, prophylaxis and treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Med Clin (Barc)* 2010;135:417-22.
- Morris EC, Harrison G, Bailey CC, Hann IM, Hill FG, Gibson BE, et al, for the Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Prognostic factors

and outcome for children after second central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;120:787-789.

- Nagatoshi Y, Kawano Y, Nagayama J, Okamura J. Treatment of isolated central nervous system relapse in high-risk lymphoid malignancy with allogeneic bone marrow transplantation and extended intrathecal therapy. *Br J Haematol* 2004;125:766-768.
- Navarro JT, Vall-Llovera F, Mate JL, Morgades M, Feliu E, Ribera JM. Decrease in the incidence of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. *Haematologica* 2008;93:149-150.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCC Guidelines™). Non Hodgkin's lymphomas. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Version 1. 2011. <http://www.nccn.org> (página consultada el 15 de febrero de 2011).
- Nowakowski GS, Call TG, Morice WG, Kurtin PJ, Cook RJ, Zent CS et al. Clinical significance of monoclonal B cells in cerebrospinal fluid. *Cytometry B Clin Cytom* 2005;63: 23-27.
- Omura GA, Bass D. Prognostic factor analysis of central nervous system relapse in adult acute lymphoblastic leukemia. A Southeastern Cancer Study Group Report. *Am J Clin Oncol* 1994;17:93-96.
- Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, García-Boyeró R, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica* 2003;88:445-453.
- Ortega JJ, Ribera JM, Oriol A, Bastida P, González ME, Calvo C, et al, on behalf of PETHEMA Group, Spanish Society of Haematology. Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate risk acute lymphoblastic leukemia. Final results of the prospective randomized PETHEMA ALL-89 TRIAL. *Haematologica* 2001; 86: 586-595.

- Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 1994; 84:355-366.
- Pui CH, Mahmoud H, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Behm FG, et al. Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;92:411-415.
- Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia-current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001;2:597-607.
- Pui CH. Towards optimal central nervous system –directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003a;21:179-181.
- Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003b;349:640-649.
- Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in pediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008;9:257-268.
- Pui C, Campana D, Pei D, Bowman W, Sandlund J, Kaste S, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia without prophylactic cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-2741.
- Quijano S, López A, Sancho JM, Panizo C, Debén G, Castilla C, et al, for the Spanish Group for the Study of CNS Disease in NHL. Identification of leptomeningeal disease in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: improved sensitivity of flow cytometry. *J Clin Oncol* 2009;27:1462-1469.
- Recht L, Straus DJ, Cirrincione C, Thaler HT, Posner JB. Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med* 1988;84:425-433.
- Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Fontanillas M, Hernández-Rivas JM, Brunet S, et al, and members of PETHEMA Cooperative Group. Spanish Society of Haematology.

Late intensification chemotherapy has not improved the results of intensive chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukaemia. Results of a prospective multicenter randomized trial (PETHEMA ALL-89). *Haematologica* 1998;83:222-230.

- Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Abella E, Tormo M, Del Potro E, et al. Results of PETHEMA ALL-96 protocol for standard risk adult ALL patients. *Hematology J* 2004;5 (Suppl 2): S134.
- Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Moreno MJ, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005; 90:1346-1356.
- Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Bastida P, Calvo C, Pérez-Hurtado JM, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. *J Clin Oncol* 2007;25: 16-24.
- Ribera JM, Ortega JJ. Leucemia aguda linfoblástica. En C Rozman, F Cardellach eds. *Farreras-Rozman, Medicina Interna*, 16ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1702-1707.
- Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, Andejeski Y, Buchanan GR. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1999;17:3745-3752.
- Roma AA, García A, Avagnina A, Rescia C, Elsner B. Lymphoid and myeloid neoplasms involving cerebrospinal fluid: comparison of morphologic examination and immunophenotyping by flow cytometry. *Diagn. Cytopathol* 27: 271-275, 2002.
- Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:396-405.

- Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2010a;150:389-405.
- Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010b;116:3147-56.
- Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1350-1356.
- Ruutu T, Corradini P, Gratwohl A, Holler E, Apperley J, Dini G, et al. Use of intrathecal prophylaxis in allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for malignant blood diseases: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:121-124.
- Sancho JM, Ribera JM. Leucemias agudas. *Siete Días Médicos* 2005;624:66-75.
- Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, Hernández-Rivas JM, Rivas C, Bethencourt C, et al. Central nervous system relapse in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer* 2006a; 106:2540-2546.
- Sancho JM, Ribera JM, Romero MJ, Martín-Reina V, Giraldo P, Ruiz E. Compassionate use of intrathecal depot liposomal cytarabine as treatment of central nervous system involvement in acute leukaemia: report of 6 cases. *E-case Haematologica* 2006b;91:(ECR)02. (<http://www.haematologica.org/online/2006/ECR02/index.html>)
- Sancho JM, Giraldo P, Romero JM, Martín-Reina V, Giménez E, Ruiz E, et al. Compassionate use of intrathecal depot cytarabine (DepoCyte®) in central nervous system (CNS) involvement in acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma in Spain: Report of 10 cases. (Abstract 4518). Forty-eight annual meeting of American Society of Hematology. *Blood* 2006c;108:209b

- Sancho JM, Deben G, Parker A, Piñana JL, Bolam S, Sanchez-García E, et al. Results of compassionate therapy with intrathecal depot liposomal cytarabine in acute myeloid leukemia meningeosis. *Int J Hematol* 2007a;86:33-36.
- Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B, Morgades M, Oriol A, Tormo M, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2007b;78:102-110.
- Sancho JM, Morgades M, Arranz R, Fernández-Abellán P, Deben G, Alonso N, et al, on behalf of investigators of QUIT Study (PETHEMA, GELTAMO and GOTEL Groups). Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study. *Med Clin (Barc)* 2008a;131:401-405.
- Sancho JM, Morgades M, Alonso N, Deben G, Fernández de Sevilla A, Vázquez L, et al, on behalf of investigators of QUIT Study (PETHEMA, GELTAMO and GOTEL Groups). Prospective study on the practice of central nervous system prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma in Spain. *Med Clin (Barc)* 2008b;131:441-446.
- Sancho JM, Herrero J, Morgades M, Panizo C, Miralles P, Sánchez B, et al. Eficacia y tolerabilidad de la citarabina liposómica por vía intratecal en la profilaxis y tratamiento de la infiltración del sistema nervioso central en pacientes con linfoma no hodgkiniano e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Resumen PO-208. LII Reunión Nacional de la AEHH y 26 Congreso Nacional de la SETH. Las Palmas de Gran Canaria, 28-30 octubre 2010. *Haematologica (Ed. esp)* 2010a; 95 (extr 2): 101.
- Sancho JM, Orfao A, Quijano S, García O, Panizo C, Pérez-Ceballos E, et al. (For the Spanish Group for the Study of CNS Disease in NHL). Clinical significance of occult cerebrospinal fluid involvement assessed by flow cytometry in non Hodgkin's lymphoma patients at high risk of central nervous system disease in the rituximab era. *Eur J Haematol* 2010b; 85:321-328.

- Sanders KE, HA CS, Cortés-Franco JE, Koller CA, Kantarjian HM. The role of craniospinal irradiation in adults with a central nervous system recurrence of leukemia. *Cancer* 2004;100:2176-2180.
- Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:495-503.
- Schiff D, Feske SK, Wen PY. Deceptively normal ventricular fluid in lymphomatous meningitis. *Arch Intern Med* 1993;153:389-390.
- Scrideli CA, Queiroz RP, Takayanagui OM, Bernardes JE, Melo EV, Tone LG. Molecular diagnosis of leukemic cerebrospinal fluid cells in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2004;89:1013-5.
- Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The Revised Internacional Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the Standard IPI for patients with DLBCL treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109:1857-1861.
- Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. *Int J Hematol*. 2009;89:577-83.
- Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al, on behalf of The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
- Sierra Gil J, Brunet Mauri S. Leucemia aguda mieloblástica. En C Rozman, F Cardellach, eds. *Farreras-Rozman, Medicina Interna*, 16ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008. p. 1707-1714.
- Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004;104:1258-1265.

- Sommerfeld SA, Radford JA, Dennis MW. Administration of sustained release intrathecal cytarabine for neoplastic meningitis- A single centre experience. *Haematologica* 2005;90 (s2):297.
- Subirá D, Castañón S, Román A, Aceituno E, Jiménez-Garófano C, Jiménez A, et al. Flow cytometry and the study of central nervous disease in patients with acute leukaemia. *Br J Haematol* 2000;112:381-384.
- Subirá D, Górgolas M, Castañón S, Serrano C, Román A, Rivas F, et al. Advantages of flow cytometry immunophenotyping for the diagnosis of central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS patients. *HIV Medicine* 2005;6:21-26.
- Surapanemi UR, Cortés JE, Thomas D, O'Brien S, Giles FJ, Koller C, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002;94:773-779.
- Tai WM, Chung J, Tang PL, Koo YX, Hou X, Tay KW, et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann Hematol* 2011 Jan 13. [Epub ahead of print].
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997;89: 3909-3918.
- Thomas DA, O'Brien S, Kantarjian HM. Monoclonal antibody therapy with rituximab for acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:949-71.
- Tomita N, Kodama F, Sakai R, Koharasawa H, Hattori M, Taguchi J, et al. Predictive factors for central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: significance of very high serum LDH concentrations. *Leuk Lymphoma* 2000;38:335-343.
- Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system

recurrence and improves survival in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2002;95:576-580.

- Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ, et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: A Childrens Cancer Group Report. *J Clin Oncol* 1993;11:520-526.
- Van Besien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodríguez A, Amin K, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998;91:1178-1184.
- Vilmer E, Suciú S, Fester A, Bertrand Y, Cave H, Thyss A, et al. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: A CLCG-EORTC report. *Leukemia* 2000;14:2257-2266.
- Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21: 1046-1052.
- Waber DP, Turek J, Catania L, Stevenson K, Robaey P, Romero I, et al. Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol* 2007;25:4914-4921.
- Winick NJ, Smith SD, Shuster J, Lauer S, Wharam MD, Land V, et al. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1993;11:271-278.
- Zinzani PL, Magagnoli M, Frezza G, Prologo G, Gherlinzoni F, Bendandi M, et al. Isolated central nervous system relapse in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Bologna experience. *Leuk Lymphoma* 1999;32:571-576.

- Zhu X, Ma Y, Liu D. Novel agents and regimens for acute myeloid leukemia: 2009 ASH annual meeting highlights. *Journal of Hematology & Oncology* 2010;3:17.
- Zucca E, Conconi A, Mughal TL, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:20-27.