



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**RELACIÓN DEL INMUNOFENOTIPO CON LA RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES  
CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN POBLACIÓN MEXICANA**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

**DRA. LAURA BELMONT ROJO**

ASESOR DE TESIS Y MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA:

**DR. FAUSTINO LEYTO CRUZ**

Número de Registro de Protocolo: HJM 2357/14-R

**MÉXICO D.F.**

**11 DE NOVIEMBRE 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**Dr. Faustino Leyto Cruz**  
**Médico Adscrito al Servicio de Hematología**  
**Hospital Juárez de México**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia.

A mis maestros.

Al grano de azúcar que me lleva a correr por el mundo

Gracias a todos por ser y dar la luz que ha alumbrado mi camino

## **INDICE**

INTRODUCCION.....	5
MARCO TEORICO.....	7
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y METODOS.....	16
DEFINICION DE VARIABLES.....	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	52
CONCLUSIONES.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	54

## **RELACIÓN DEL INMUNOFENOTIPO CON LA RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN POBLACIÓN MEXICANA**

**Servicios participantes:** Servicio de hematología hospital Juárez de México.

### **INTRODUCCION**

#### **ANTECEDENTES**

En EU en 2010 la leucemia aguda constituyo el 3% del total de neoplasias del adulto, se estima una incidencia de 1.6 casos por cada 100,000 habitantes, en población hispana se estima una incidencia de 2.6 casos por 100,000 habitantes.

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas con datos clínicos, morfológicos, Inmunológicos y moleculares variados. Inicialmente se clasificaron en base a su morfología, sin embargo con el paso del tiempo de demostró que la sola morfología no permite distinguir entre unas células neoplásicas y otras; por ello se incorporo el inmunofenotipo y citogenética que además de ser la base del diagnóstico define el pronostico de la enfermedad. Los factores de riesgo asociados son exposición a radiación ionizante<sup>8</sup>, algunos síndromes congénitos,<sup>9</sup> exposición al benceno,<sup>10-12</sup> virus y otras enfermedades. La clínica es variada con síndrome anémico, hemorrágico, que se acompañan de síntomas generales astenia, adinamia, hiporexia. El tratamiento se basa en la combinación de fármacos antineoplásicos, la mortalidad se ha reducido en las últimas décadas gracias al uso de tratamiento intensivo, sin embargo los pocos datos descritos en población mexicana nos impiden ver las características de los pacientes y los puntos susceptibles de intervención.

#### **DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA (JUSTIFICACIÓN):**

Existe poca información sobre el comportamiento inmunofenotípico, y clínico de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en población mexicana, se desconoce el porcentaje de expresión de marcadores aberrantes y como esto afecta en su respuesta a tratamiento y finalmente el pronóstico.

#### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Cuales son los clusters de diferenciación CD que se expresan en la población mexicana y cuál es su relación en la respuesta al tratamiento.

#### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar el valor del inmunofenotipo en la respuesta a tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica Aguda del Hospital Juárez de México.

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Retrospectivo, descriptivo, no experimental, transversal.

#### **OBJETIVO SECUNDARIO:**

Describir las características de riesgo de la población del Hospital Juárez de México con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y su relación con la expresión de marcadores mieloides aberrantes y su influencia en la sobrevida libre de enfermedad.

## **HIPOTESIS**

La expresión incrementada de marcadores aberrantes mieloides CD13, CD 33, MPO y CD 64 reduce la respuesta a tratamiento en la población del servicio de hematología del hospital Juárez de México con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.

## **HIPÓTESIS NULA**

La expresión incrementada de marcadores aberrantes mieloides CD13, CD 33, MPO y CD 64, NO influye en la respuesta a tratamiento en la población del servicio de hematología del hospital Juárez de México con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se analizará retrospectivamente todos los casos de diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda por morfología según la FAB, citometría de flujo realizada al diagnóstico, recuento leucocitario, edad, sexo, recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, presencia o ausencia de BCR/ABL, tratamiento empleado, la presencia o ausencia de remisión completa con la fase de inducción a la remisión, recaída y refractariedad, la sobrevida libre de enfermedad, la muerte asociada a actividad tumoral.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizara el análisis estadístico usando Odds Ratio, cálculo de Intervalo de confianza y X<sup>2</sup>, así como la distribución normal de las diferentes características de la población.

## **RESULTADOS**

En cuanto a las características demográficas de nuestra población estas coinciden con la literatura la edad media al diagnóstico fue 30.6 años, con una 55.9% masculinos y 44.1 femeninos, el 67.6% se catalogó como riesgo alto y 32.4% como riesgo bajo. En cuanto a la positividad para BCR/ABL se identificó como 14.7% sin embargo una parte de la población no tiene el dato.

El 32% de los pacientes (11) presento positividad al menos a un marcador mieloides ( Guyotat D y colaboradores, 1990 reportaron una porcentaje de expresión de hasta 46%) siendo CD33 y CD56 los más frecuentes (comparados con CD15, CD13, CD14 y CD 33 reportados como mas frecuentes) El 23.5% (8 pacientes) presento positividad a 2 marcadores mieloides CD56 con CD13 los más frecuentes.

El tratamiento ofrecido es en el 100% de los casos el de primera línea y la respuesta a este es tal que entran en remisión completa el 88.2% (comparado con 90% reportado en la literatura) de los pacientes en la inducción a la remisión.

El 94.1% de los pacientes (32 pacientes) tiene inmunofenotipo B común, el 2.94% (1 paciente) tiene inmunofenotipo Pro-B y el otro 2.94% (1 paciente) tiene inmunofenotipo Pre-B, según marca la literatura tener un inmunofenotipo de B madura es un factor que empeoraría el pronóstico, sin embargo nuestros pacientes tienen en su gran mayoría un inmunofenotipo Pre-B común.

La expresión de marcadores aberrantes en pacientes con leucemia aguda linfoblástica del hospital Juárez de México se correlaciona con alto riesgo clínico y, a pesar de no presentar significancia estadística en la respuesta a tratamiento puede estar implicado en la recaída temprana; trabajos futuros de sobrevida y otros tantos son necesarios para ampliar el panorama tan poco estudiado del comportamiento de las Leucemias Agudas en nuestra población. Se acepta hipótesis nula.

## ANTECEDENTES

### DEFINICION DE LEUCEMIA

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas con datos clínicos, morfológicos, Inmunológicos y moleculares variados.

### CLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS

La leucemia aguda es un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica, caracterizado por aumento en la producción de células inmaduras llamadas blastos. La leucemia linfoblástica aguda (LAL) es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea, sangre periférica.

Inicialmente clasificadas en base a su morfología; en 1976, el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) 1 estableció un sistema para la clasificación y nomenclatura de la leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda, que ganó el reconocimiento y la aceptación internacional; sin embargo con el tiempo de demostró que la sola morfología no permite distinguir entre unas células neoplásicas y otras. Sólo para unas pocas entidades (por ejemplo, linfoma folicular), estas características morfológicas suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. Sin embargo, con el desarrollo y aplicación de inmunofenotipo y citogenética y pruebas de genética molecular, se reconoció que muchas entidades distintas existían, que no se podía distinguir de forma fiable solo por morfología. Este conocimiento llevó a la incorporación de inmunofenotipo y criterios genéticos en la clasificación REAL de las neoplasias linfoides en 1994. numerosos análisis posteriores demostraron que en la clasificación REAL había "valor añadido" a través de los sistemas más antiguos para determinar el pronóstico y estratificación de los pacientes. En 2001, inmunofenotipo y los hallazgos genéticos se incorporaron a una nueva clasificación de la OMS, que subsume la clasificación REAL y se incluyen los tumores de linaje mieloide y origen mixto.

La última clasificación de la OMS, actualizada en 2008, ha perfeccionado y ampliado el uso de criterios diagnósticos objetivos (por ejemplo, marcadores moleculares particulares), para entidades claramente definidas, es ampliamente utilizada y aceptada<sup>1,2</sup>

La clasificación de la OMS de los tumores del hematopoyéticos y de tejidos linfoides 2008 utiliza morfología, inmunofenotipo, características clínicas y genéticas para definir diagnósticos distintos. Además, se han creado categorías límite para los casos que no se ajustan a una entidad definida. Este enfoque ha sido adaptado para mejorar la evaluación precisa de los resultados del paciente en la enfermedad " típica " y permitir el estudio de los casos límite. Cuando sea posible, los diferentes tipos de tumores se agrupan por linaje en (figura 1).

**NEOPLASIAS MIELOIDES** - Derivados de células progenitoras de la médula ósea que normalmente se desarrollan en eritrocitos, granulocitos (neutrófilos , basófilos y eosinófilos), monocitos, o megacariocitos .

**NEOPLASIAS LINFOIDES** - Derivados de progenitores de células B ( derivadas de médula ósea ) o progenitores de células T ( derivados del timo ) , que maduran normalmente en linfocitos T (células T citotóxicas , células T cooperadoras o células T reguladoras ) o linfocitos B (células B o células plasmáticas ).

**NEOPLASIAS DENDRÍTICAS / HISTIOCÍTICOS** - Derivadas de las células que normalmente se desarrollan en células presentadoras de antígeno (células dendríticas) o macrófagos tisulares (histiocitos).

También hay neoplasias que muestran evidencia de tanto de diferenciación mieloide como linfóide, presumiblemente debido a que se derivan de células progenitoras multipotenciales. A estos casos se les da su propia categoría, las neoplasias de linaje.<sup>1</sup>



## NEOPLASIAS LINFOIDES

En general, las neoplasias linfoides se dividen en neoplasias derivadas de precursores linfoides (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda) y neoplasias de linfocitos maduros y células plasmáticas. Estos se agrupan más dependiendo de si son de B o T de derivación celular.

Históricamente, las neoplasias linfoides que se presentan involucro en médula ósea y en sangre periférica (leucemia) han sido separadas de los que presentan como una masa (linfoma). Sin embargo, ahora se apreciará que cualquier " linfoma " puede presentarse con o evolucionar a un cuadro de leucemia, y cualquier "leucemia " de vez en cuando se puede presentar con una masa. En la clasificación de la OMS, el diagnóstico de las diversas neoplasias linfoides no depende de la localización anatómica de las células tumorales, sino más bien en la célula de origen del tumor, como se juzgó por la morfología, inmunofenotipo, y los hallazgos genéticos. Como resultado, varias entidades que antes se consideraban distintas ahora están agrupadas juntas bajo una categoría diagnóstica única. Como ejemplos:

- La leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico pequeño
- Leucemia linfoblástica de precursores B y linfoma linfoblástico pre B
- Leucemia linfoblástica pre-T y linfoma linfoblástico pre-T

La clasificación de la OMS no hace ningún esfuerzo para ordenar neoplasia linfoides en función de su agresividad, en parte debido al reconocimiento de que la historia natural de estos tumores muestra una importante variabilidad de paciente a paciente. Sin embargo, algunos ensayos clínicos han separado subtipos histológicos de acuerdo con el comportamiento clínico habitual de cada una de las neoplasias linfoides; estos incluyen sobre todo a diferentes tipos de linfomas que no son el objeto de nuestro estudio en esta ocasión.

**NEOPLASIAS DE PRECURSORES LINFOIDES** - Son neoplasias linfoides muy agresivas formadas por células B o T inmaduras. Hay dos categorías principales:

Linfoma/ Leucemia linfoblástica de precursores B: Son neoplasias de linfoblastos inmaduros comprometidas con el linaje de células B. Células precursoras B surgen en la médula ósea, y la mayoría de los pacientes con esta neoplasia se presentan con afectación de la médula ósea y afección leucémica en sangre periférica (es decir, de células B precursoras leucemia linfoblástica aguda).

Linfoma/ leucemia linfoblástica de precursores T son neoplasias de linfoblastos inmaduros comprometidas con el linaje de células T que pueden surgir dentro del timo o de la médula ósea. La leucemia linfoblástica aguda en sus variedades T y B es de la que hablaremos más extensamente.

Definida como la presencia de 20% o más blastos de origen linfoide en la médula ósea, con o sin lesión tumoral sólida; se origina de células B en diferentes etapas de diferenciación.

## INCIDENCIA

En Estados Unidos, en el 2010 constituyó el 3% de las neoplasias del adulto y se estimaron 24,690 casos nuevos en hombres y 19,090 en mujeres, con un total de muertes estimadas de 12,660 en hombres y 9,180 en mujeres. La tasa de incidencia es de 1.6 casos por cada 100,000 habitantes por año (1). En cuanto a LAL del adulto se demostró en el estudio SEER una incidencia mayor en la población hispana, con una tasa de 2.6 por cada 100,000 habitantes, así como una alta incidencia en la población de raza negra de hasta 3 casos por cada 100,000. Existen dos picos de incidencia por edad a los 5 años con 8 casos por 100,000 y a los 85 años de 20 casos por cada 100,000.<sup>3</sup>

Junto con el linfoma de precursores B representan el 2% de todas las neoplasias diagnosticadas en Estados Unidos de América por año.<sup>4</sup> Ocurre más frecuentemente en niños pero se presenta

también en adultos con una edad media de 39 años.<sup>5</sup> En estados Unidos de América la incidencia aproximada es 11 casos por millo por año.<sup>6</sup> La LLA-B ocurre más frecuentemente en hombres que en mujeres y con una frecuencia tres veces mayor en blancos que en negros.<sup>6</sup> Los hispanos tienen la incidencia más alta de cualquier grupo étnico. La incidencia parece aumentar en algunas zonas de América Central y América del Sur (por ejemplo, Guatemala, Perú).<sup>7</sup> Las bases de estas variaciones en la incidencia son desconocidas.

La LLA de precursores T ocurre con mayor frecuencia en la niñez tardía, adolescencia y edad adulta joven, con predominio masculino 2:1; comprende 15 y 25 por ciento de total de LLA en la infancia y en adultos, respectivamente.<sup>8,1</sup> La incidencia en Estados Unidos es de aproximadamente tres casos por millón de personas por año y no varía según la etnia.<sup>8,1</sup>

## **FACTORES DE RIESGO**

Se han descrito dos factores fuertemente asociados con el desarrollo de LAL: Exposición a radiación ionizante<sup>8</sup>, síndrome de Down<sup>9</sup>. Existen otros factores como la exposición al benceno<sup>10-12</sup> y algunos virus (Epstein-Barr y el HTLV1). También algunos síndromes congénitos como Ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom y Neurofibromatosis.<sup>13-16</sup>

## **CUADRO CLINICO**

Los pacientes con LLA típicamente se presentan con síntomas relacionados con la anemia, trombocitopenia y neutropenia debido a la sustitución de la médula ósea con el tumor de precursor B. Los síntomas pueden incluir fatiga fácil o espontánea aparición de moretones o sangrado e infecciones. Síntomas B, como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso involuntaria a menudo están presentes, pero pueden ser leves; Hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías se pueden ver hasta en el 50% de los adultos al diagnóstico. Afección al Sistema nervioso central (SNC) es común y puede ir acompañada de neuropatías craneales o síntomas, predominantemente meníngeos, relacionados con el aumento de la presión intracraneal.

## **HALLAZGOS PATOLOGICOS**

En la médula ósea los linfoblastos varían de células pequeñas con escaso citoplasma y cromatina condensada y pocos nucléolos hasta células grandes con moderada cantidad de citoplasma, cromatina dispersa y múltiples nucléolos, pueden tener algunos gránulos azurófilos citoplásmicos y nunca tienen cuerpos de Auer rods. En los cortes de tejido, las células son pequeñas a medianas, con núcleos circulares, ovales o amorfos, cromatina fina y pocos nucléolos; los precursores B y T son indistinguibles morfológicamente.

## **HISTOQUIMICA E INMUNOFENOTIPO**

Evaluación a menudo incluye tanto histoquímica y citometría de flujo, siendo este último más informativo. En histoquímica, los blastos suelen mostrar fuerte positividad con tinción ácido periódico de Schiff (PAS), positividad variable para tinción de esterasa no específica y sudán negro B; y negatividad universal para mieloperoxidasa.

De mayor importancia es la caracterización con marcas de anticuerpos, los cuales se llevan a cabo normalmente mediante citometría de flujo (figura 2). Los blastos son casi siempre positivos para desoxittransferasa terminal (TdT) y de forma variable expresan marcadores de células B, CD 19, CD22, CD20 y CD79a,

Los marcadores de células T:

Tempranos o pre-T- CD2, CD7, CD38 y CD3 citoplásmico (30 por ciento)

Comunes de timocitos - CD1a, sCD3, CD4/CD8 doble positivo (50 por ciento)

Timocitos Tardíos - CD4 o CD8 único positivo (20 por ciento)

El antígeno leucocitario común CD45 y el antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda CD10 (CALLA).

La constelación de antígenos identificados define el grado de maduración desde células en estadios muy tempranos de diferenciación hasta células en estados tardíos de diferenciación.

Marcadores de células tempranas: CD 34, CD 117, HLA, TdT

- Marcadores de células B: CD 19, CD 79a, CD 22, CD 10, cIgM, mIgM.
- Marcadores de células T: CD3, CD 5, CD 2, CD1a, CD 7.
- Marcadores Mieloides: CD 13 y CD 33

El grado de diferenciación de los linfoblastos, se correlaciona por clínica y genética.

En etapas mas tempranas también llamada LLA de precursores B o LLA PRO-B , la expresión de CD19, CD79a citoplasmático, CD22 y TdT,

En etapas intermedias de diferenciación también llamadas LLA Común los blastos expresan CD10.

En los precursores mas maduros también llamada PRE B , la expresión de Ig citoplasmática mu, es característica.

La expresión de IgS denota precursores de Maduros de blastos B, aquí puede existir expresión anormal de CD10,CD45,CD38, CD58 o TdT que establece la diferencia de las células B normales y puede ser útil en la detección de enfermedad mínima residual.

Aproximadamente el 40 por ciento de los casos va a expresar el antígeno de células madre CD34 linaje independiente. La co-expresión de antígenos mieloides se ve en hasta un 30 por ciento de los casos, más comúnmente CD13 (14%) y / o CD33 (16%).<sup>17-18</sup>

La expresión de CD13 y CD33 está asociada con la presencia de reordenamientos que implican el gen ETV6 (anteriormente llamado TEL), por lo general como parte de la t(12; 21) (p12; q22) que crea una fusión de los genes ETV6-CBFA2 (o TEL-AML1). Co-expresión de CD68, CD15, y CD33 se ve en casos con reordenamientos que implican el gen MLL (tal como t(4; 11)).<sup>18</sup>

## RIESGO INMUNOFENOTIPICO

Existen 4 subgrupos de estirpe B, según los cuales hay una tendencia a comportamientos más agresivos de la enfermedad en el caso de presentar la variante B madura y un mejor pronóstico en caso de presentar la variante Pre-B común.

Subgrupos	HLA-DR	TdT	CD19	CD9	CD22	CD10	cIgM	mIgM	Citogenético y biología molecular
Pro-B	++	++	++	++	++				T(4:11) ALI-AF4 MLL
Pre-B (común)	+	++	++	++	++	++			T(9:22) BCR/ABL t(1:19) PBX-E2A
Pre-B	+	++	++	++	++	++	++		t(12:21) TEL/AM L1 raro adulto 11q23
B Madura	+	++	++	++	++	++	++	++	T(8:14) c-myc-IgH

## HALLAZGOS GENETICOS

Las anomalías cromosómicas son comunes en las neoplasias linfoblástica de células precursoras B. Aunque no se utilizan específicamente en el diagnóstico de LLA, son importantes para el pronóstico. En general se dividen en:

-Cambios numéricos – Los cambios numéricos que ocurren en los cromosomas son las siguientes:  
Hiperdiploidia > 50 cromosomas  
Hipodiploidia < 45 cromosomas  
Pseudodiploidia / translocaciones

La frecuencia de estas alteraciones varía entre niños y adultos, y algunos están asociados con inmunofenotipos característicos y / o comportamiento clínico.

Hiperdiploidia (51-65 cromosomas; índice de ADN 1.16 a 1.6) se observa hasta en el 50 por ciento de los casos de LLA pre B y se asocia con un buen pronóstico, particularmente aquellos con trisomías de los cromosomas 4, 10, 17 y 18. Esto es debido, en parte, debido a su asociación con la t (12; 21), que es la translocación más común en los niños con LLA pre B. Ambas anomalías son mucho menos comunes en la LLA del adulto

Hipodiploidia (menos de 45 cromosomas) es poco frecuente, que ocurre en alrededor del 1 por ciento de B-ALL en niños y adolescentes, y se asocia a peor supervivencia libre de eventos y el resultado global.<sup>19</sup>

Las translocaciones - Muchas translocaciones diferentes han sido reportados en la LLA B, tres de los cuales están claramente asociados con el fracaso o el éxito del tratamiento con quimioterapia intensiva. Estos incluyen:

El cromosoma Filadelfia: t ( 9, 22 ) ( a34 ; q11 ); BCR / ABL : asociado a un mal pronóstico , se trata de la translocación más frecuente en la LLA, está presente en 25% de los adultos y 3% de los casos infantiles . La incidencia de la t ( 9, 22 ) se incrementa con la edad y está presente en 40 a 50 por ciento de los pacientes mayores de 60 años. Una alta proporción de las LLA B filadelfia positivas están asociados con la pérdida de función de Ikaros (codificada por el IKZF1)<sup>20</sup>, un represor transcripcional que regula el desarrollo linfoide. De interés, un subconjunto de LLA B con mutaciones Ikaros que carece del cromosoma Filadelfia descrita recientemente, también están asociadas con un pronóstico muy pobre.<sup>21</sup>

Translocación (v;11q23); MLL reordenado: relacionado con un pronóstico pobre, se ve en lactantes < 1 año y adultos. T (12 ; 21) (p12 ; q22) TEL/AML1 : asociados a un buen pronóstico y hiperdiploidía , este es el reordenamiento más común que se observa en los niños.<sup>22</sup>

El t ( 9, 22 ) y t ( v ; 11q23 ) se asocian a menudo con un inmunofenotipo Pro - B y un mal pronóstico, mientras que la t (12;21) está asociado con común pre-B

. Los informes también han descrito una translocación crítica t(X; 14 ) que afectan CIB locus y el CRLF2 gen receptor de citosinas que también se asocia con mutaciones Ikaros y un mal resultado.<sup>23</sup>

Translocaciones cromosómicas que involucran el alfa de TCR y loci de delta en el cromosoma 14q11 y beta y gamma a loci de 7q34 están presentes en alrededor de un tercio de los casos; los genes asociados son variables e incluyen los factores de transcripción c - MYC (8q24), TAL1/SCL ( 1p32 ) , RBTN1 ( 11p35 ) , RBTN2 ( 11q13 ) , y HOX11 ( 10q24 ) y la tirosin cinasa citoplasmica LCK ( 1p34 ) . En un 25 por ciento adicional, el locus TAL1 en 1p32 tiene deleciones en la región reguladora 5 ' ; junto con translocaciones y reordenamientos de TAL1 son la aberración cromosómica más común que involucra un proto - oncogén en T-ALL . Las supresiones de 9p que

implican la supresión de la p16 ( INK4a ) gen supresor de tumores (inhibidor de CDK4 ) también se observan en una alta proporción de los tumores T- linfoblástica.

A translocaciones raras (7,9) (7q34;9q343) que supongan la NOTCH1 gen se encuentra en menos del 1 por ciento de las LLA-T . Mucho más comunes son mutaciones puntuales que implican NOTCH1, que resultan en la activación excesiva del receptor NOTCH1. Reconocimiento de mutaciones NOTCH1 ha llevado a intentos de tratar la LLA refractaria con inhibidores de la vía Notch, que todavía se están probando en ensayos clínicos en curso.

Un informe en población estadounidense encontró que el 61 por ciento de los pacientes pediátricos tenían un cariotipo anormal, las anomalías más comunes son del 6q y 14q11. Otras anomalías incluyen del 9p, trisomía 8, 11q23, translocaciones 14q32, y los puntos de interrupción 7q32 - q36.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial se realiza por la sospecha clínica y se confirma con el análisis morfológico de la médula ósea.

El diagnóstico de leucemia linfoblástica de precursores B se hace sobre la base de los resultados de un aspirado de médula ósea con o sin biopsia, y aspirado con o sin biopsia de otros tejidos afectados, tales como ganglios linfáticos o la piel. Además del análisis histológico, porciones del material aspirado se deben enviar por citometría de flujo y la evaluación citogenética.

Es esencial encontrar blastos en la sangre periférica, médula ósea o biopsia de tejido. Su morfología varía, pero es idéntica en precursores B o T. En algunos casos, los blastos son tan indiferenciados que la distinción morfológica de leucemia mieloide aguda M1 (LMA) es difícil o imposible. Debido a que los reordenamientos del gen receptor de antígeno no son del todo linaje específico, el inmunofenotipo juega un papel clave en el diagnóstico de la LLA.

Las células B y T de la LLA se distinguen de células de LMA por su positividad para TDT y la falta de tinción para mieloperoxidasa. El linaje de células B se identifica a continuación por la expresión de antígenos de las células B (por ejemplo, CD19, CD22, CD20 y CD79a) y la falta de expresión de antígenos de células T (por ejemplo, CD3); el linaje T se caracteriza por la expresión de CD3, CD5, CD2, CD1a, CD7.

El más primitivo marcador de células B, CD19 puede ser el único marcador presente de linaje B, mientras que los tumores más maduros tienden a expresar CD20; la Inmunoglobulina de superficie, el sello distintivo de una célula B madura, está ausente, pero la cadena pesada **mu** citoplasmática de **Ig** puede ser detectada en los tumores más maduros.

## RIESGO

Sobre todo en niños, el tratamiento se basa en el riesgo de recaída con la finalidad de reducir la toxicidad en los pacientes con menor riesgo e identificar a los pacientes que se benefician de tratamiento profiláctico en el sistema nervioso central para mejoría de los resultados finales.

Existen factores que se asocian poco o nulamente al pronóstico: Sexo, morfología de la FAB, la presencia de masa mediastinal, linfadenopatía, organomegalia, raza, hemoglobina y recuento de plaquetas al diagnóstico e inmunoglobulinas.

Posterior al diagnóstico y basados en la clínica, y el análisis inmunofenotípico, citogenético y de laboratorio estratifica al paciente en:

El Linaje temprano de células B es el subgrupo más común, y dentro de este linaje, los siguientes cuatro grupos de riesgo con diferentes resultados han sido identificados en base a los factores de riesgo clínicos y biológicos iniciales.

## RIESGO BAJO

Los niños con edad favorable, bajo recuento de glóbulos blancos y cambios citogenéticos favorables, como hiperploidia, trisomías de 4, 10 y 17 o la presencia de la proteína de fusión ETV6 - RUNX1 (formalmente TEL- AML1), están en el grupo de bajo riesgo y tienen el mejor pronóstico, reportado a cuatro y cinco años, la supervivencia libre de eventos (EFS) las tasas rondan el 90 por ciento.<sup>40-41</sup>

## RIESGO ESTÁNDAR

Los pacientes con edad favorable y bajo recuento de glóbulos blancos, pero sin cambios citogenéticos favorables, se considera que tienen LLA de riesgo estándar.

## RIESGO ALTO

Los pacientes mayores de 10 años de edad, o los que tienen cambios citogenéticos desfavorables, se considera que tienen riesgo alto.

## RIESGO MUY ALTO

Los niños del grupo de muy alto riesgo son aquellos con marcadores citogenéticos de hipodiploidia extrema, t(9;22) BCR/ABL (cromosoma Philadelphia), t(4;11) reordenamiento MLL, amplificación iAMP21 y/o el fracaso para lograr la remisión al final de la terapia de inducción. En el pasado, este grupo de pacientes tenía un mal pronóstico, pero muchos de estos pacientes pueden ser tratados con éxito con quimioterapia agresiva, a menudo en combinación con el trasplante de células madre. Los pacientes mayores de 13 años de edad están a menudo también en esta categoría.

## PRONÓSTICO

Tanto las características del tumor y del paciente pueden ser utilizados para predecir los resultados del tratamiento en la LLA. En particular, la edad al momento del diagnóstico y los hallazgos citogenéticos / genéticos parecen ser los más fuertes predictores de supervivencia. Como ejemplos:

El resultado es menos favorable en menores de un año de edad y en adultos; en los niños, es más favorable.

Muchos de los casos en menores de 1 año, tienen translocaciones que afectan el gen MLL en 11q23, que se asocia con un mal pronóstico a cualquier edad.<sup>24</sup>

La LLA B del adulto se asocia más a menudo con la translocación de mal pronóstico t(9;22) o t(v11q23), y la supervivencia es mucho más pobre que en los casos de niños.<sup>25-26</sup> Otros factores de mal pronóstico incluyen mutaciones como hipodiploidia y en Ikaros.

Los niños mayores a menudo tienen hiperdiploidia y t(12;21), lo que confiere un mejor pronóstico (del 85 al 90 por ciento de supervivencia a largo plazo).<sup>27</sup>

Expresión del antígeno mielóide no parece ser un factor pronóstico independiente en LLA B. En general, el pronóstico de estos pacientes puede ser peor que la de los adultos con la LLA T.

Hay una cierta correlación con la presentación y la etapa de diferenciación. En un informe en los niños, no se encontró relación entre la evolución clínica y la etapa de maduración<sup>30</sup> mientras que en un estudio de adultos, la tasa de remisión completa fue significativamente mayor en los pacientes con las variantes más maduras de células T (91 frente al 56%).<sup>31</sup>

El riesgo exacto de afectación del sistema nervioso central (SNC) para todos es difícil de determinar debido a que todos los regímenes de tratamiento actuales incluyen profilaxis del SNC. La LLA tiene un alto riesgo de afectación del SNC; algunos reportan tasas tan altas como 78% en algún momento en el curso de la enfermedad en pacientes que no da profilaxis del SNC<sup>32-34</sup>. Esta tasa parece disminuir a menos de 20% cuando se administra rutinariamente profilaxis del SNC. Menos del 10 por ciento de los pacientes tendrán afectación del SNC en el momento del diagnóstico.

Antes del desarrollo de la terapia agresiva, esta enfermedad podía ser rápidamente fatal. Actualmente, los pacientes LLA-T tratados con tales regímenes terapéuticos tienen resultados similares a los de aquellos con LLA-B. Tratamiento de la LLA-T generalmente requiere ser más agresivo que el de ALL-B. Entre los adultos, la LLA-T tiene un resultado más favorable que el de linaje B. Esto puede estar relacionado con la edad de los pacientes y anomalías citogenéticas adversas distintivas.

Perfiles de expresión génica y otros estudios han identificado una serie de genes asociados con la respuesta al tratamiento de inducción y duración de la remisión en LLA-T.

Los factores pronósticos en LLA-T se evaluaron en 356 pacientes adultos tratados de manera uniforme en el estudio prospectivo UKALL XII / ECOG 2993, en el que se observó una remisión completa en el 94 por ciento y la supervivencia global a los cinco años fue del 48 por ciento. Se describieron las siguientes variables pronósticas<sup>35</sup>:

- La supervivencia fue significativamente menor para las mujeres que en los hombres (41 versus 50 por ciento) y para los > 35 años de edad (38 frente al 52 por ciento).
- La positividad de expresiones para CD1a y la falta de expresión de CD13 se asociaron con una supervivencia significativamente mayor. Anomalías citogenéticas complejas se asociaron con una supervivencia a los cinco años significativamente más pobre (19 versus 51 por ciento).
- Los pacientes con un hermano donante compatible tuvieron significativamente mejor supervivencia a los cinco años que aquellos sin estos donantes (61 frente al 46 por ciento).
- El resultado después de la recaída era pésimo, con sólo 8 de los 123 (6,5 por ciento) pacientes con recidiva que sobreviven en una mediana de 5,2 años. Seis de los ocho supervivientes se habían sometido a un trasplante alogénico.

En otro estudio de 212 adultos con LLA-T matriculados en estudios prospectivos, análisis de mutaciones en NOTCH1 y / o FBXW7 (N/C), K-RAS y PTEN fue capaz de clasificar a los pacientes en el pronóstico de "bajo riesgo" y "grupos de alto riesgo"<sup>36</sup>. Aproximadamente la mitad de los casos tenía un perfil de "bajo riesgo" que consiste en mutaciones N/F y sin mutaciones K-RAS o PTEN. Cuando se compara con el resto de los pacientes, la enfermedad de "bajo riesgo" se asoció con la supervivencia libre de eventos significativamente más largo (hazard ratio [HR] 3,2, IC 95% 1.9 a 5.15) y la supervivencia global (HR 3,2; IC del 95%: 01.09 a 05.06).

Se desprende de estas observaciones que la recaída de la enfermedad es una causa más común de muerte que no se logre una remisión completa.

## **TRATAMIENTO**

Los siguientes son ejemplos de los regímenes más comúnmente usados:

- Cancer and Leukemia Group B (estudio CALGB 8811 o 9111) TODO régimen<sup>35-36</sup>.
- Estándar o aumentada Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) ha sido utilizado por el Grupo de Cáncer Infantil para niños y adolescentes<sup>37</sup>.

- Ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona (Hyper-CVAD) alternando con altas dosis de metotrexato y citarabina<sup>38</sup>.
- Régimen francés GRAALL-2003 para los adultos más jóvenes<sup>39</sup>

El método de profilaxis del SNC a utilizar debe ser consistente con los incluidos en los estudios prospectivos que investigaron el régimen especial de tratamiento elegido (por ejemplo, metotrexato intratecal más irradiación craneal utilizado en el régimen de LLA CALGB).

## **DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA (JUSTIFICACIÓN)**

Existe poca información sobre el comportamiento inmunofenotípico, y clínico de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en población mexicana, se desconoce el porcentaje de expresión de marcadores aberrantes y como esto afecta en su respuesta a tratamiento y finalmente el pronóstico.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Cuáles son los Clusters de Diferenciación (CD) que se expresan en la población mexicana con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y cuál es su relación con la respuesta al tratamiento?

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el valor Relación de la expresión de marcadores aberrantes mieloides, medidos por inmunofenotipo, con la respuesta al tratamiento en pacientes del Hospital Juárez de México con leucemia linfoblástica Aguda.

## **OBJETIVO SECUNDARIO**

Describir las características de la población del Hospital Juárez de México con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en cuanto a promedio de edad, promedio de leucocitos y DHL al diagnóstico, riesgo, porcentaje de expresión de BCR/ABL, porcentaje de expresión de marcadores mieloides aberrantes. Promedio de sobrevida libre de enfermedad.

## **HIPOTESIS**

La expresión incrementada de marcadores aberrantes mieloides CD13, CD 33, MPO y CD 64 reduce la respuesta a tratamiento en la población del servicio de hematología del hospital Juárez de México con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.

## **HIPÓTESIS NULA**

La expresión incrementada de marcadores aberrantes mieloides CD13, CD 33, MPO y CD 64, NO reduce la respuesta a tratamiento en la población del servicio de hematología del hospital Juárez de México con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Retrospectivo, descriptivo, no experimental, transversal.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

### **Proporciones**

La muestra se calcula en base a la siguiente fórmula:



Conociendo la prevalencia de Leucemia Aguda linfoblástica en nuestro país 2/100,000 habitantes:

$$n = \frac{N * Z_a^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_a^2 * p * q}$$

Dónde:

- Obtenie
- N = Total de la población
  - $Z_a^2 = 1.96^2$  (con seguridad del 95%)
  - p = proporción esperada (en este caso 0.002)
  - q = 1 – p (en este caso 1-0.002 0.998)
  - d = precisión (en este caso deseamos un 5%).

Obteniendo un tamaño de muestra de 3.073

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizará retrospectivamente todos los casos de diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda por morfología según la FAB, citometría de flujo realizada al diagnóstico, recuento leucocitario, edad, sexo, recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, presencia o ausencia de BCR/ABL, tratamiento empleado, la presencia o ausencia de remisión completa con la fase de inducción a la remisión, recaída y refractariedad, la sobrevida libre de enfermedad, la muerte asociada a actividad tumoral.

Se realizara el análisis estadístico usando Odds Ratio, cálculo de Intervalo de confianza y X2, así como la distribución normal de las diferentes características de la población.

## DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Se estudiarán a pacientes del servicio de hematología del hospital Juárez de México con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en quienes se realizó una prueba inmunofenotípica por citometría de flujo al momento del diagnóstico. Se hará una revisión sistemática de los expedientes de estos pacientes para definir su respuesta a tratamiento, recaídas y eventos adversos asociados. Con ello se llevará a cabo el análisis estadístico univariado y multivariado. Además se incluirán los resultados de Citogenético que estén disponibles, el riesgo, la respuesta a tratamiento posterior a la fase de inducción a la remisión, la recaída y la resistencia, así como la sobrevida libre de recaída.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica  
Diagnóstico en hospital Juárez de México.  
18 años o más edad  
Sin diferencia de sexo  
Con inmunofenotipo realizado por citometría de flujo al momento al diagnóstico

## CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

### Criterios de exclusión

Pacientes cuyo diagnóstico se realizó fuera del hospital Juárez de México.  
Pacientes sin citometría de flujo realizada al diagnóstico

Pacientes con leucemia aguda no linfoblástica y leucemia crónica  
 Pacientes embarazadas y/o en lactancia  
 Pacientes con recurrencia de leucemia

**Criterios de eliminación:**

Que el paciente muera antes de iniciar el tx.

**DEFINICIÓN DE VARIABLES**

Variable	Definición	Tipo	Escala de medición	Unidad de medición
<b>Edad al dx</b>	<b>Años cumplidos al momento del Diagnóstico</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Discreta</b>	<b>Numeros arabigos</b>
<b>sexo</b>	<b>Hombre o Mujer</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal</b>	
<b>Remisión completa</b>	<b>5% o menos de blastos en MO posterior a tratamiento completo o solo inducción a la remisión</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal</b>	<b>Numero de blastos en medula ósea teñida con Hematoxilina y Eosina</b>
<b>CD 13</b>		<b>Cuantitativa</b>	<b>Discreta</b>	
<b>CD 33</b>		<b>Cuantitativa</b>	<b>Discreta</b>	
<b>CD 15</b>		<b>Cuantitativa</b>	<b>Discreta</b>	
<b>CD 61</b>		<b>Cuantitativa</b>	<b>Discreta</b>	
<b>MPO</b>		<b>Cuantitativa</b>	<b>Discreta</b>	
<b>Recaída</b>	<b>Presencia de 5% o mas de células blasticas posterior a Inducción a la remisión o termino de un esquema de tratamiento</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal</b>	
<b>Resistencia</b>	<b>Ausencia de remisión completa posterior a esquema de inducción a la remisión</b>	<b>cualitativa</b>	<b>Nominal</b>	
<b>Leucocitos al dx</b>		<b>Cuantitativa</b>	<b>Continua</b>	
<b>Tiempo libre de eventos</b>		<b>Cuantitativa</b>	<b>Continua</b>	

**CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Debido al carácter observacional las implicaciones éticas son nulas

## RESULTADOS

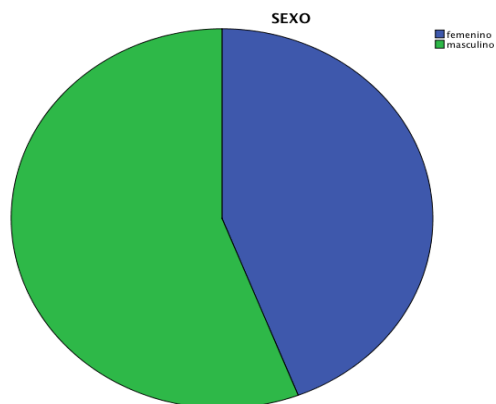
Fue revisada la base de datos de inmunofenotipos obteniendo 117 pacientes, de los cuales no fue posible revisión de curso clínico (por la falta de disponibilidad de expediente clínico) de 83, quedando únicamente con una muestra de 34 pacientes.

### Descriptivos

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	34	51	18	69	30,62	12,235
LIB.ENF.MESES	34	28	0	28	10,53	7,696

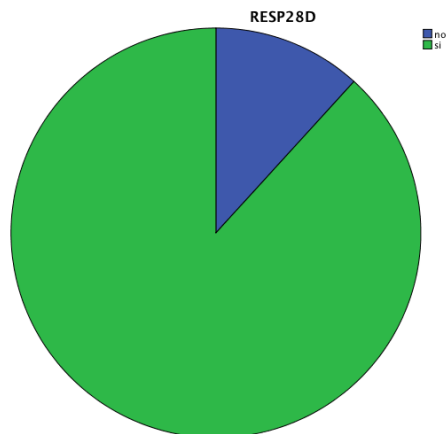
### SEXO

	Frecuencia	Porcentaje
femenino	15	44,1
masculino	19	55,9
Total	34	100,0



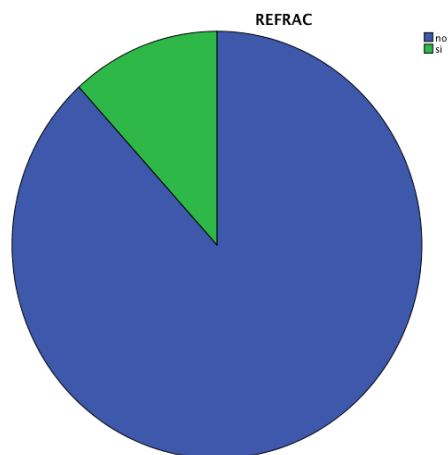
### RESPUESTA 28 DIAS

	Frecuencia	Porcentaje
no	4	11,8
si	30	88,2
Total	34	100,0



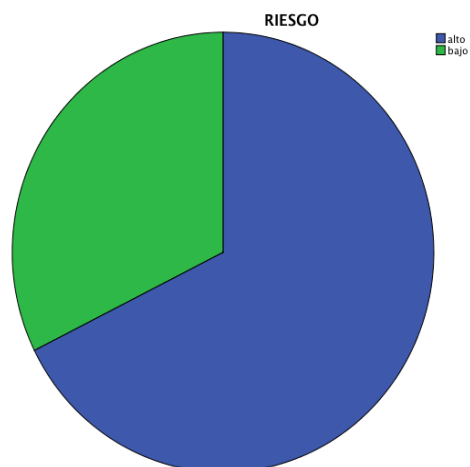
### REFRACTARIOS

	Frecuencia	Porcentaje
no	30	88,2
si	4	11,8
Total	34	100,0



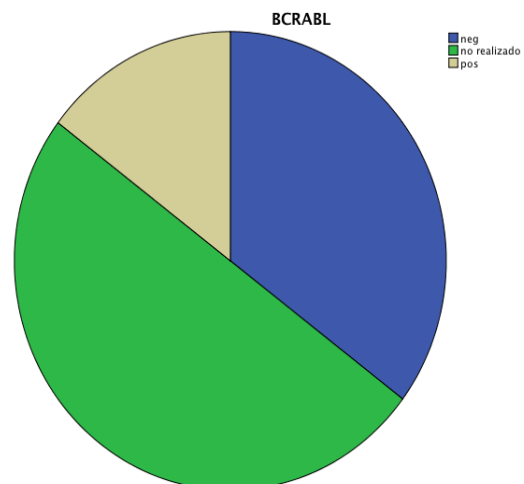
### RIESGO

	Frecuencia	Porcentaje
alto	23	67,6
bajo	11	32,4
Total	34	100,0



### BCR/ABL

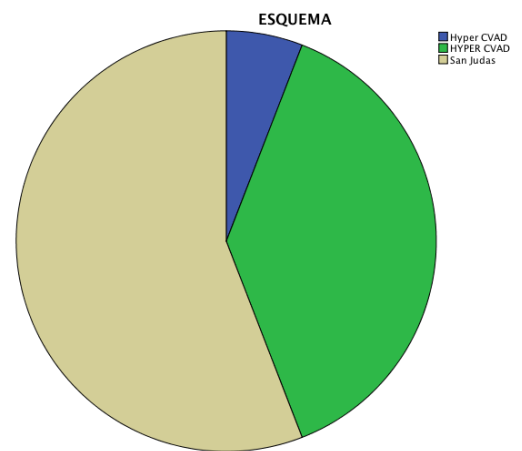
	Frecuencia	Porcentaje
neg	12	35,3
no realizado	17	50,0
pos	5	14,7



	Frecuencia	Porcentaje
neg	12	35,3
no realizado	17	50,0
pos	5	14,7
Total	34	100,0

### ESQUEMA TRATAMIENTO

	Frecuencia	Porcentaje
HYPER CVAD	15	44,1
San Judas	19	55,9
Total	34	100,0



### CD10 \* RESPUESTA A 28 DÍAS DE TRATAMIENTO

		RESP28D		Total
		no	si	
CD10	negativo	0	2	2
	positivo	4	28	32
Total		4	30	34

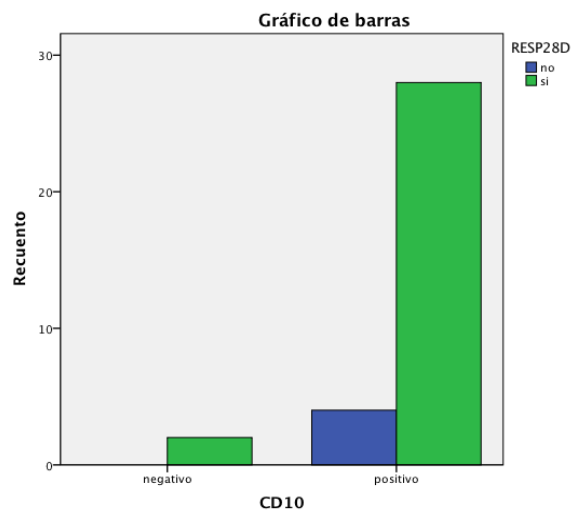
### Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,283 <sup>a</sup>	1	,595	1,000	,775
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,517	1	,472	1,000	,775
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,775
N de casos válidos	34				

a. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,24.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



CD10 \* REFRACTARIOS A TRATAMIENTO

		REFRAC		Total
		no	si	
CD10	negativo	2	0	2
	positivo	28	4	32
Total		30	4	34

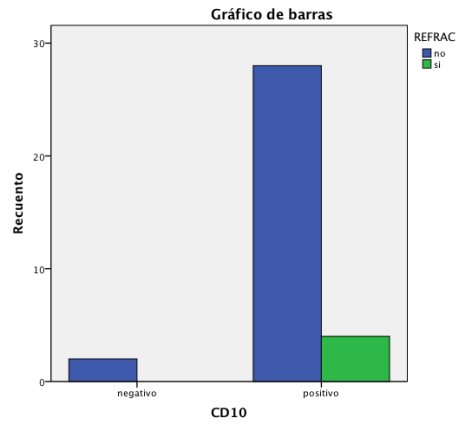
Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,283 <sup>a</sup>	1	,595	1,000	,775
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,517	1	,472	1,000	,775
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,775
N de casos válidos	34				

a. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,24.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



CD10 \* ASOCIADO A RIESGO CLÍNICO

		RIESGO		Total
		alto	bajo	
CD10	negativo	1	1	2
	positivo	22	10	32
Total		23	11	34

Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,302 <sup>a</sup>	1	,582	1,000	,549
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,284	1	,594	1,000	,549
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,549
N de casos válidos	34				



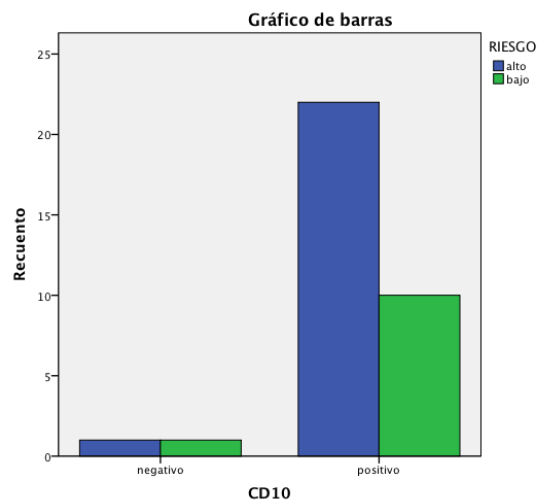
### Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral )
Chi-cuadrado de Pearson	,302 <sup>a</sup>	1	,582	1,000	,549
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,284	1	,594	1,000	,549
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,549
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,65.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



CD13 \* RESPUESTA A 28 DIAS DE TRATAMIENTO

		RESP28D		Total
		no	si	
CD13	negativo	3	21	24
	positivo	1	9	10
Total		4	30	34

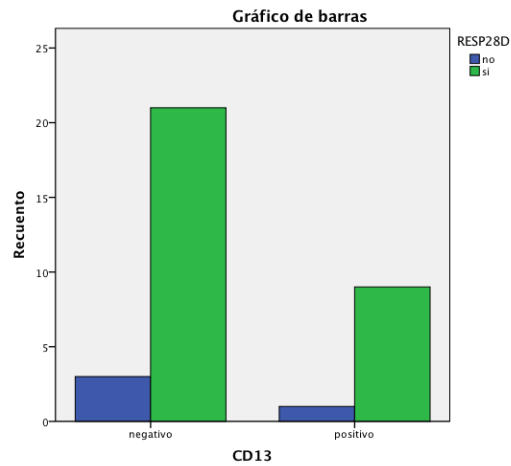
Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,043 <sup>a</sup>	1	,837	1,000	,666
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,044	1	,834	1,000	,666
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,666
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,18.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



**CD13 \* REFRACTARIOS A TRATAMIENTO**

		REFRAC		Total
		no	si	
CD13	negativo	21	3	24
	positivo	9	1	10
Total		30	4	34

**Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,043 <sup>a</sup>	1	,837	1,000	,666
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,044	1	,834	1,000	,666
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,666
N de casos válidos	34				

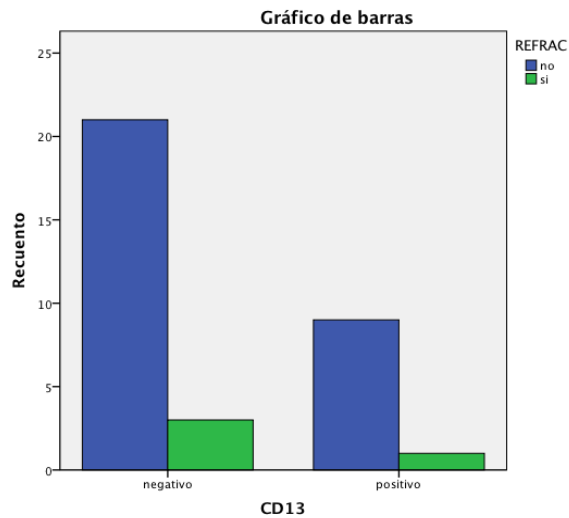
### Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,043 <sup>a</sup>	1	,837	1,000	,666
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,044	1	,834	1,000	,666
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,666
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,18.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



CD13 \* ASOCIADO A RIESGO CLÍNICO

		RIESGO		Total
		alto	bajo	
CD13	negativo	19	5	24
	positivo	4	6	10
Total		23	11	34

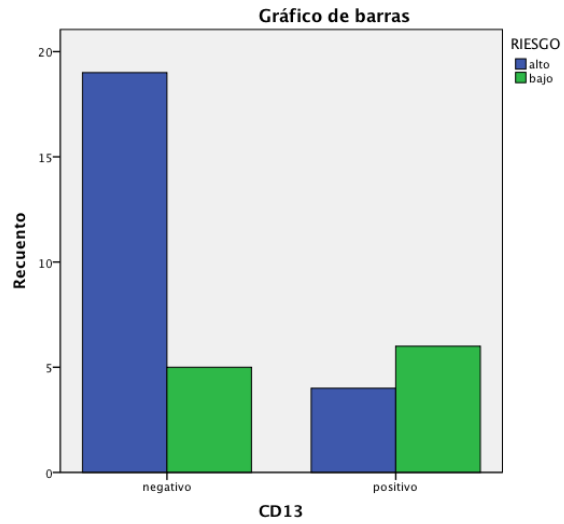
Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,948 <sup>a</sup>	1	,026	,045	,036
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,320	1	,068		
Razón de verosimilitudes	4,782	1	,029	,045	,036
Estadístico exacto de Fisher				,045	,036
N de casos válidos	34				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,24.

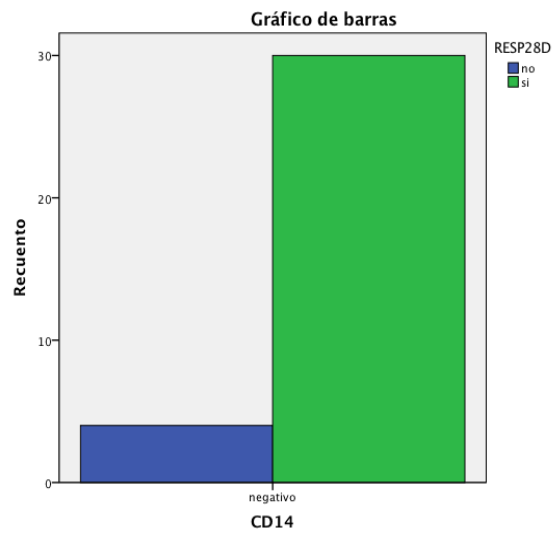
b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



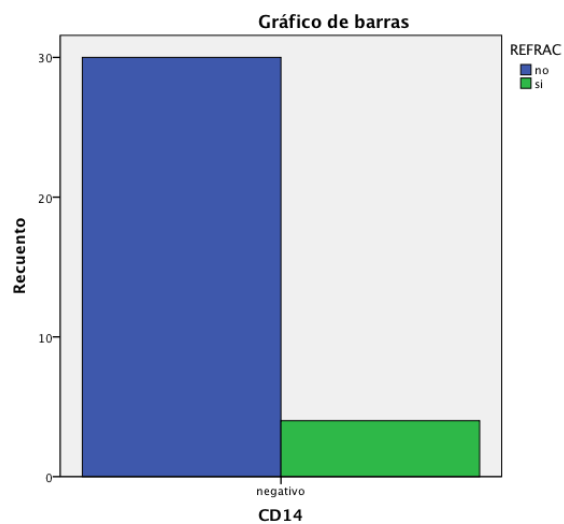
**CD14 \* RESPUESTA A TRATAMIENTO A LOS 28 DÌAS**

		RESP28D		Total
		no	si	
CD14	negativo	4	30	34
Total		4	30	34



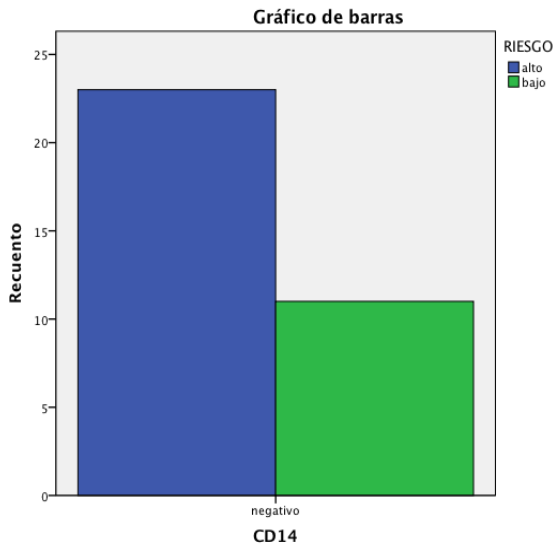
CD14 \* REFRACTARIOS

		REFRAC		Total
		no	si	
CD14	negativo	30	4	34
Total		30	4	34



CD14 \* ASOCIADO A RIESGO

		RIESGO		Total
		alto	bajo	
CD14	negativo	23	11	34
Total		23	11	34



CD15 \* RESPUESTA A TRATAMIENTO A LOS 28 DÍAS

		RESP28D		Total
		no	si	
CD15	negativo	3	30	33
	positivo	1	0	1
Total		4	30	34

**Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,727 <sup>a</sup>	1	,005	,118	,118
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1,451	1	,228		
Razón de verosimilitudes	4,524	1	,033	,118	,118
Estadístico exacto de Fisher				,118	,118
N de casos válidos	34				



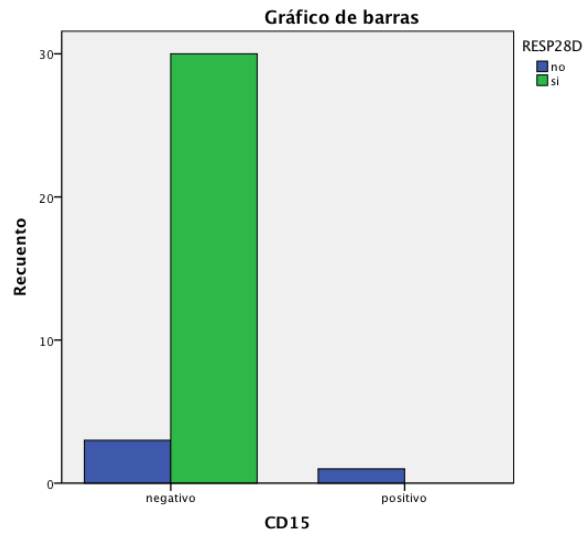
**Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,727 <sup>a</sup>	1	,005	,118	,118
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1,451	1	,228		
Razón de verosimilitudes	4,524	1	,033	,118	,118
Estadístico exacto de Fisher				,118	,118
N de casos válidos	34				

a. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



CD15 \* REFRACTARIOS

		REFRAC		Total
		no	si	
CD15	negativo	30	3	33
	positivo	0	1	1
Total		30	4	34

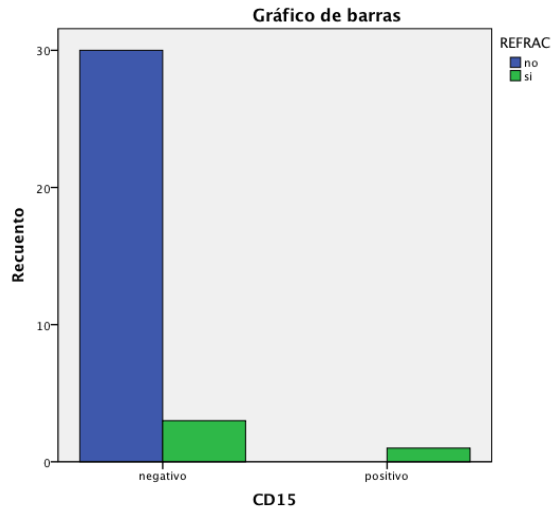
Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,727 <sup>a</sup>	1	,005	,118	,118
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1,451	1	,228		
Razón de verosimilitudes	4,524	1	,033	,118	,118
Estadístico exacto de Fisher				,118	,118
N de casos válidos	34				

a. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



**CD15 \* ASOCIADO A RIESGO CLÍNICO**

		RIESGO		Total
		alto	bajo	
CD15	negativo	22	11	33
	positivo	1	0	1
Total		23	11	34

**Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,493 <sup>a</sup>	1	,483	1,000	,676
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,796	1	,372	1,000	,676
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,676
N de casos válidos	34				

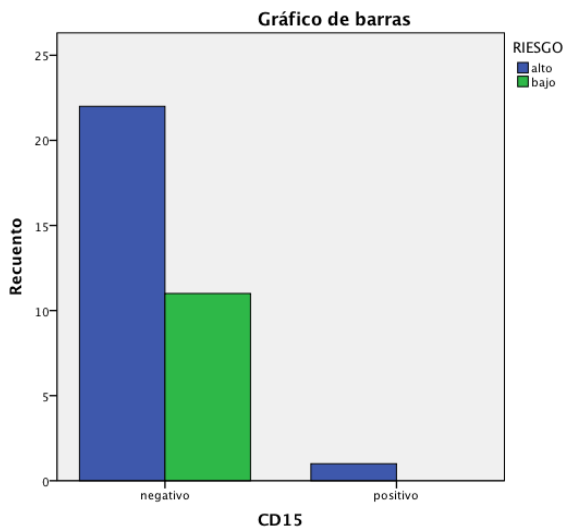
### Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,493 <sup>a</sup>	1	,483	1,000	,676
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,796	1	,372	1,000	,676
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,676
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,32.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



CD33 \* RESPUESTA A TRATAMIENTO A LOS 28 DÍAS

		RESP28D		Total
		no	si	
CD33	negativo	3	18	21
	positivo	1	12	13
Total		4	30	34

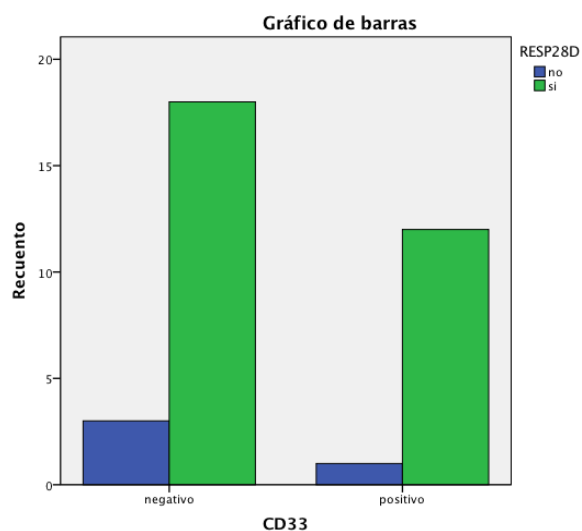
Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,336 <sup>a</sup>	1	,562	,647	,502
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,001	1	,974		
Razón de verosimilitudes	,355	1	,552	,647	,502
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,502
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,53.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



**CD33 \* REFRACTARIOS**

		REFRAC		Total
		no	si	
CD33	negativo	18	3	21
	positivo	12	1	13
Total		30	4	34

**Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,336 <sup>a</sup>	1	,562	,647	,502
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,001	1	,974		
Razón de verosimilitudes	,355	1	,552	,647	,502
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,502
N de casos válidos	34				

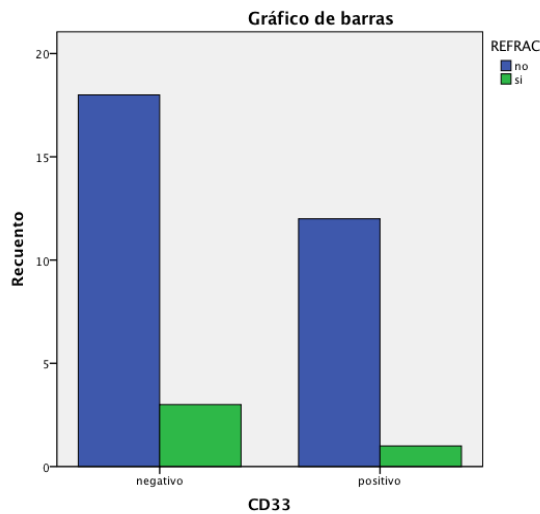
Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,336 <sup>a</sup>	1	,562	,647	,502
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,001	1	,974		
Razón de verosimilitudes	,355	1	,552	,647	,502
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,502
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,53.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



CD33 \* ASOCIADO A RIESGO CLÍNICO

		RIESGO		Total
		alto	bajo	
CD33	negativo	12	9	21
	positivo	11	2	13
Total		23	11	34

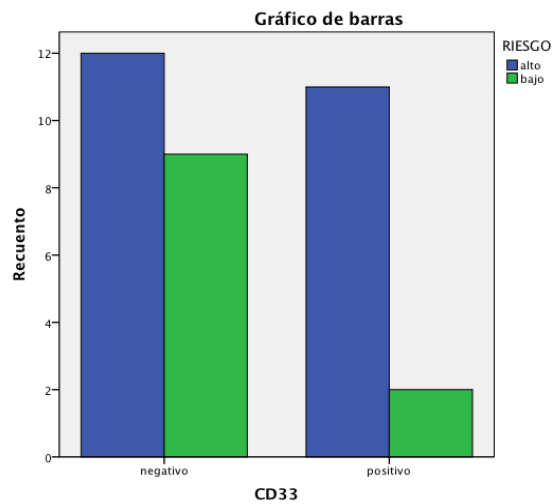
### Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,769 <sup>a</sup>	1	,096	,140	,097
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1,656	1	,198		
Razón de verosimilitudes	2,962	1	,085	,140	,097
Estadístico exacto de Fisher				,140	,097
N de casos válidos	34				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,21.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.





CD56 \* RESPUESTA A TRATAMIENTO A 28 DÍAS

		RESP28D		Total
		no	si	
CD56	negativo	3	21	24
	positivo	1	9	10
Total		4	30	34

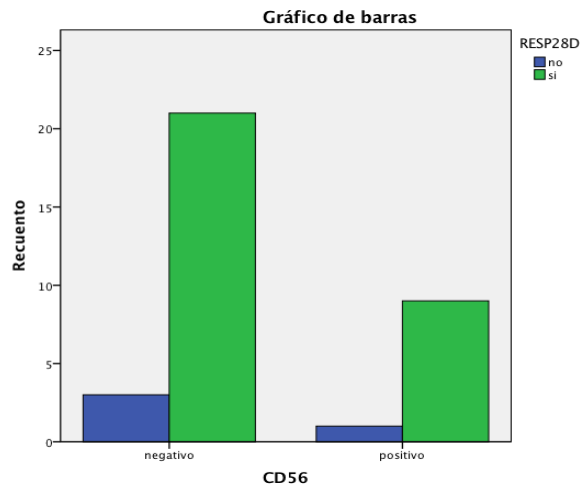
Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,043 <sup>a</sup>	1	,837	1,000	,666
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,044	1	,834	1,000	,666
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,666
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,18.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.

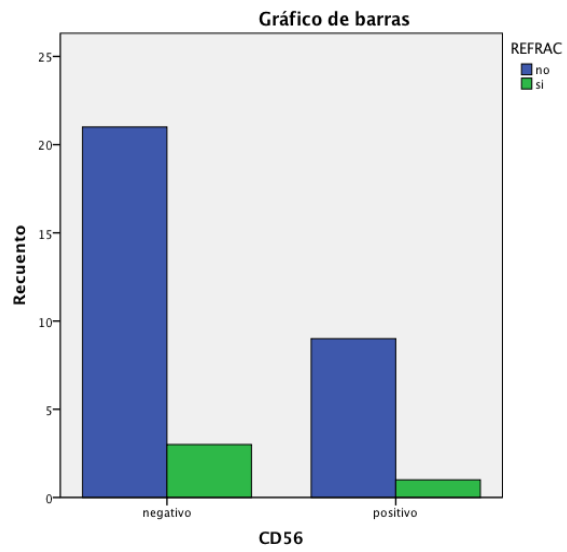


**CD56 \* REFRACTARIOS**

		REFRAC		Total
		no	si	
CD56	negativo	21	3	24
	positivo	9	1	10
Total		30	4	34

**Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral )
Chi-cuadrado de Pearson	,043 <sup>a</sup>	1	,837	1,000	,666
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,044	1	,834	1,000	,666
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,666
N de casos válidos	34				



**CD56 \* ASOCIADO A RIESGO**

		RIESGO		Total
		alto	bajo	
CD56	negativo	19	5	24
	positivo	4	6	10
Total		23	11	34

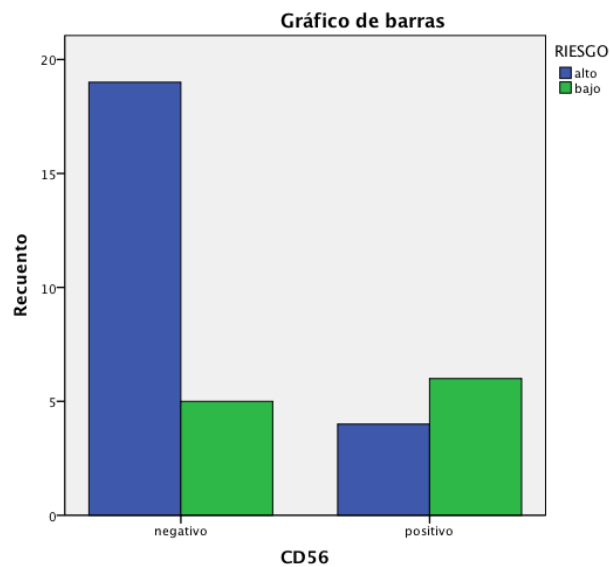
### Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,948 <sup>a</sup>	1	,026	,045	,036
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,320	1	,068		
Razón de verosimilitudes	4,782	1	,029	,045	,036
Estadístico exacto de Fisher				,045	,036
N de casos válidos	34				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,24.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



CD64 \* RESPUESTA A TRATAMIENTO A LOS 28 DÍAS

		RESP28D		Total
		no	si	
CD64	negativo	4	29	33
	positivo	0	1	1
Total		4	30	34

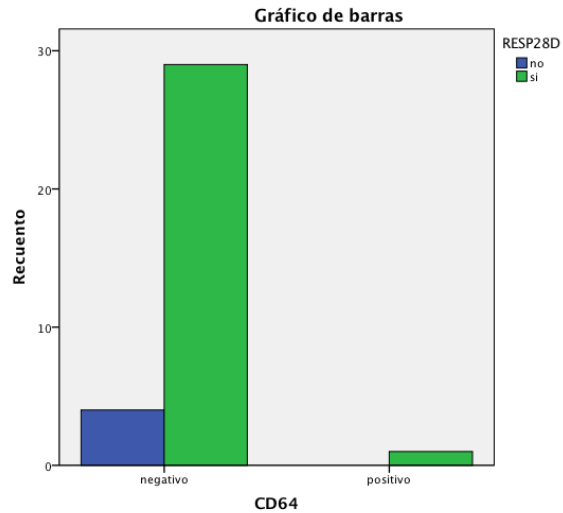
Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,137 <sup>a</sup>	1	,711	1,000	,882
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,254	1	,614	1,000	,882
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,882
N de casos válidos	34				

a. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



**CD64 \* REFRACTARIOS**

		REFRAC		Total
		no	si	
CD64	negativo	29	4	33
	positivo	1	0	1
Total		30	4	34

**Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,137 <sup>a</sup>	1	,711	1,000	,882
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,254	1	,614	1,000	,882
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,882
N de casos válidos	34				

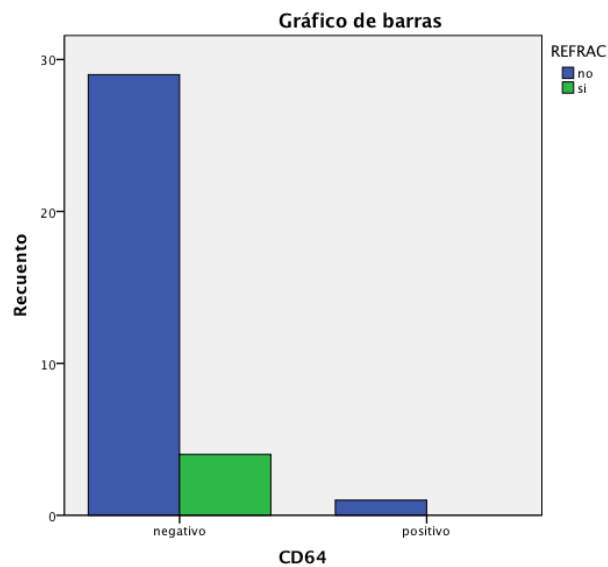
### Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,137 <sup>a</sup>	1	,711	1,000	,882
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,254	1	,614	1,000	,882
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,882
N de casos válidos	34				

a. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



CD64 \* ASOCIADO A RIESGO CLÍNICO

		RIESGO		Total
		alto	bajo	
CD64	negativo	23	10	33
	positivo	0	1	1
Total		23	11	34

Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

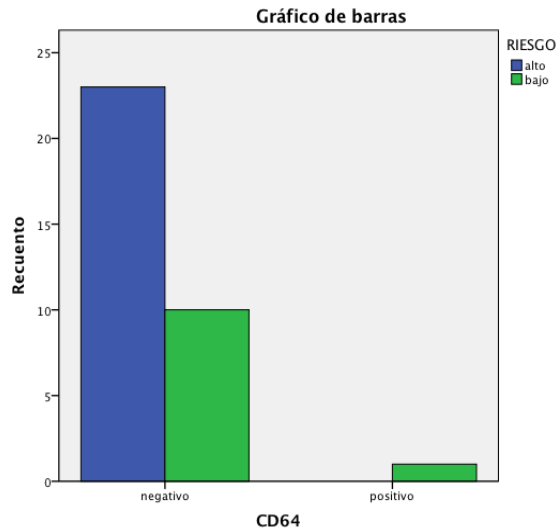
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,154 <sup>a</sup>	1	,142	,324	,324
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,147	1	,702		
Razón de verosimilitudes	2,321	1	,128	,324	,324
Estadístico exacto de Fisher				,324	,324
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,32.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.





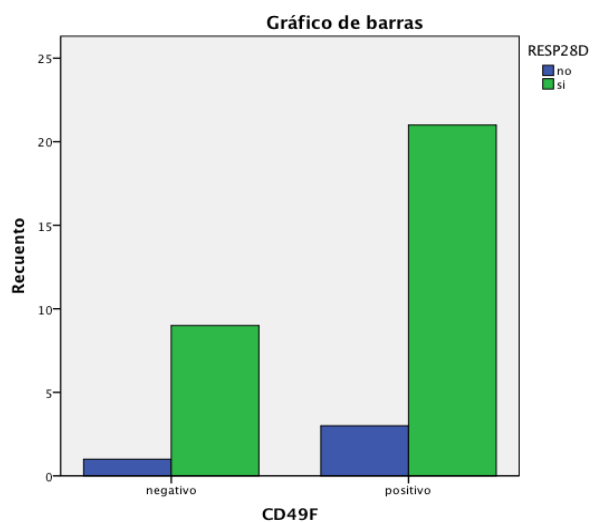
**CD49F \* RESPUESTA A TRATAMIENTO A 28 DIAS**

		RESP28D		Total
		no	si	
CD49F	negativo	1	9	10
	positivo	3	21	24
Total		4	30	34

**Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,043 <sup>a</sup>	1	,837	1,000	,666
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,044	1	,834	1,000	,666
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,666
N de casos válidos	34				

		RESP28D		Total
		no	si	
CD49F	negativo	1	9	10
	positivo	3	21	24



### CD49F \* REFRACTARIO

		REFRAC		Total
		no	si	
CD49F	negativo	9	1	10
	positivo	21	3	24
Total		30	4	34

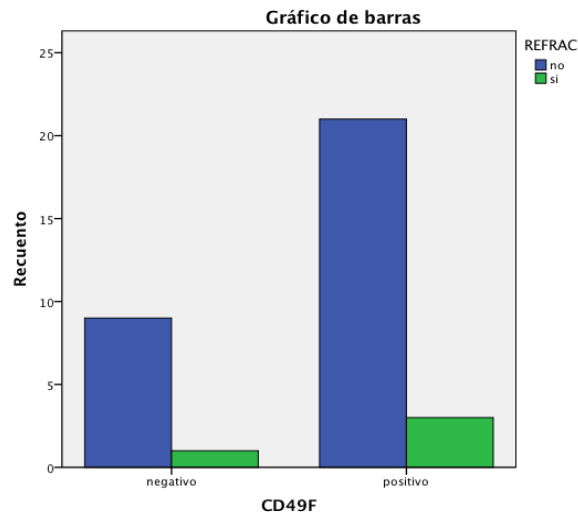
### Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,043 <sup>a</sup>	1	,837	1,000	,666
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,044	1	,834	1,000	,666
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,666
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,18.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



### CD49F \* ASOCIADO A RIESGO CLINICO

		RIESGO		Total
		alto	bajo	
CD49F	negativo	8	2	10
	positivo	15	9	24

		RIESGO		Total
		alto	bajo	
CD49F	negativo	8	2	10
	positivo	15	9	24
Total		23	11	34

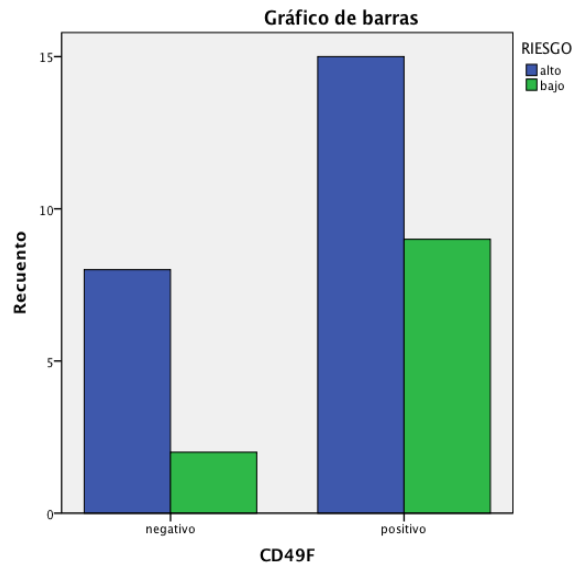
### Pruebas de chi-cuadrado<sup>c</sup>

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,988 <sup>a</sup>	1	,320	,437	,283
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,350	1	,554		
Razón de verosimilitudes	1,043	1	,307	,437	,283
Estadístico exacto de Fisher				,437	,283
N de casos válidos	34				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,24.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

c. Para las tablas de contingencia 2x2, se ofrecen los resultados exactos en lugar de los resultados de Monte Carlo.



## DISCUSION

El diagnóstico y tratamiento de las leucemias agudas tienen una gran complejidad, el conocimiento sobre su comportamiento clínico e inmunofenotípico son herramientas de gran utilidad para el Médico Internista.

En nuestro estudio encontramos que en la población del hospital Juárez de México no hay una asociación estadísticamente significativa entre la expresión de los marcadores mieloides, medidos por inmunofenotipo, y la respuesta al tratamiento, medida como remisión a los 28 días de tratamiento, refractariedad y recaída. Sin embargo en un análisis no estadístico de la población se observó que 25 de los 34 pacientes expresan marcadores diferentes a los de su estirpe, siendo CD 49F el más frecuentes y además estos pacientes coinciden con presentar un riesgo clínico alto.

La expresión incrementada de CD49F ha sido asociada a líneas celulares con proliferación incrementada y reducción de la expresión de p53, sin embargo es un marcador aun no bien caracterizado en diagnóstico y pronóstico.

De los pacientes que presentaron refractariedad a los 28 días de tratamiento, o sea a la fase de inducción a la remisión, el 75% o sea 3 pacientes presentaron expresión de más de 40% para CD49F y CD 38, el 25% o sea 1 paciente presentó positividad de 23.5% para CD 15 y el otro 25% o sea 1 paciente expresa CD56, CD13 y CD33 en más del 20%, mencionar que este último paciente recibió 3 esquemas distintos de inducción a la remisión y ninguno de ellos fue exitoso concuerda con lo descrito en la literatura sobre la reducción notable de la sobrevida al presentar más de un marcador mielóide en el inmunofenotipo.

De los pacientes que tienen BCR/ABL positivo, el 80% expresa marcadores mieloides el 40% CD 56, el 40% CD 33. Los pacientes que tuvieron una sobrevida libre de enfermedad de 6 meses o menos el 26% del total de la población (9 pacientes) de los cuales el 88.8% (8 pacientes) expresan CD38, el 44.4% (4 pacientes) expresan CD33, el 55.5% (5 pacientes) expresan CD49F, el 55.5% expresan CD38 y CD33. De estos datos se puede concluir que la expresión de marcadores diferentes a los del estirpe pre B pro B, B común y B madura, a pesar de no modificar la respuesta a tratamiento puede influir en la sobrevida libre de enfermedad, sin embargo es una asociación que debe corroborarse para definir si es estadísticamente significativa.

En cuanto a las características demográficas de nuestra población estas coinciden con la literatura la edad media al diagnóstico fue 30.6 años, con una 55.9% masculinos y 44.1 femeninos, el 67.6% se catalogó como riesgo alto y 32.4% como riesgo bajo. En cuanto a la positividad para BCR/ABL se identificó como 14.7% sin embargo una parte de la población no tiene el dato.

El 32% de los pacientes (11) presentó positividad al menos a un marcador mielóide (Guyotat D y colaboradores, 1990 reportaron un porcentaje de expresión de hasta 46%) siendo CD33 y CD56 los más frecuentes (comparados con CD15, CD13, CD14 y CD 33 reportados como más frecuentes) El 23.5% (8 pacientes) presentó positividad a 2 marcadores mieloides CD56 con CD13 los más frecuentes.

El tratamiento ofrecido es en el 100% de los casos el de primera línea y la respuesta a este es tal que entran en remisión completa el 88.2% (comparado con 90% reportado en la literatura) de los pacientes en la inducción a la remisión.

El 94.1% de los pacientes (32 pacientes) tiene inmunofenotipo B común, el 2.94% (1 paciente) tiene inmunofenotipo Pro-B y el otro 2.94% (1 paciente) tiene inmunofenotipo Pre-B, según marca la literatura tener un inmunofenotipo de B madura es un factor que empeoraría el pronóstico, sin embargo nuestros pacientes tienen en su gran mayoría un inmunofenotipo Pre-B común.

Los dos pacientes con CD10 negativo presentaron una sobrevida libre de enfermedad menor al promedio 9 y 6 meses, esto se correlaciona con lo descrito en la literatura sobre un peor pronóstico

en caso de no presentar este marcador. El paciente con la expresión del marcador IgMc o sea inmunofenotipo Pre-B tuvo una sobrevida mayor al promedio (17 meses) igualmente asociado a un mejor pronóstico en cuanto a respuesta a tratamiento y sobrevida.

### **CONCLUSIONES**

La expresión de marcadores aberrantes en pacientes con leucemia aguda linfoblástica del hospital Juárez de México se correlaciona con alto riesgo clínico y, a pesar de no presentar significancia estadística en la respuesta a tratamiento puede estar implicado en la recaída temprana; trabajos futuros de sobrevida y otros tantos son necesarios para ampliar el panorama tan poco estudiado del comportamiento de las Leucemias Agudas en nuestra población. Se acepta hipótesis nula.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.(Eds).World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937.
3. Altekruse S, Kosary C, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007
4. Han X, Kilfoy B, Zheng T, et al. Lymphoma survival patterns by WHO subtype in the United States, 1973-2003. *Cancer Causes Control* 2008; 19:841.
5. Soslow RA, Baergen RN, Warnke RA. B-lineage lymphoblastic lymphoma is a clinicopathologic entity distinct from other histologically similar aggressive lymphomas with blastic morphology. *Cancer* 1999; 85:2648.
6. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119:34
7. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012; 120:4795.
8. Moloney W. Radiogenic leukemia revisited. *Blood*. 1987; 70: 905-908
- 8.1 Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119:34.
9. Zipursky A, Poon A, Doyle J, et al. Leukemia in Down syndrome: a review. *Pediatr Hematol Oncol*. 1992; 9:139-149
10. Aksoy M, Erdem S, Dinçol G, et al. Types of leukemia in chronic benzene poisoning. A study in thirty-four patients. *Acta Haematol*. 1976; 55: 65-72
11. Richardson S, Zittoun R, Bastuji-Garin, et al. Occupational risk factors for acute leukaemia: a casecontrol study. *Int J Epidemiol*. 1992; 21:1063-1073
12. Rushton L, Romaniuk H. Leukemia mortality by cell type in petroleum workers with potential exposure to benzene. *Environ. Health Perspect*. 1996 ; 104 (Suppl 6):1381-1392.
13. Sakajiri S, Mori K, Isobe Y, et al. Epstein-Barr virus-associated T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2002 ; 117:127-129
14. Braun-Falco O, Marghescu S. Bloom syndrome. A disease with relatively high leukemia morbidity. *Munch Med Wochenschr*. 1969;111:65-6
15. Armata J, Depowska T, Moryl A. Lymphoblastic leukemia in a boy with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pol*. 1983; 58:555-556
16. Gahalaut P, Ali MM. Acute lymphocytic leukemia in sporadic neurofibromatosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73:267-268



17. Khalidi HS, Chang KL, Medeiros LJ, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Survey of immunophenotype, French-American-British classification, frequency of myeloid antigen expression, and karyotypic abnormalities in 210 pediatric and adult cases. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:467.
18. Pui CH, Rubnitz JE, Hancock ML, et al. Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16:3768.
19. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 110:1112.
20. Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009; 360:470.
21. Pui CH, Behm FG, Downing JR, et al. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1994; 12:909.
22. Pui CH, Behm FG, Downing JR, et al. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1994; 12:909.
23. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115:5312.
24. Pui CH, Behm FG, Downing JR, et al. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1994; 12:909.
25. Khalidi HS, Chang KL, Medeiros LJ, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Survey of immunophenotype, French-American-British classification, frequency of myeloid antigen expression, and karyotypic abnormalities in 210 pediatric and adult cases. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:467.
26. Boucheix C, David B, Sebban C, et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). *French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood* 1994; 84:1603.
27. Rubnitz JE, Pui CH, Downing JR. The role of TEL fusion genes in pediatric leukemias. *Leukemia* 1999; 13:6.
28. Pui CH, Rubnitz JE, Hancock ML, et al. Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16:3768.
29. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, et al. Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1997; 90:28.
30. Crist WM, Shuster JJ, Falletta J, et al. Clinical features and outcome in childhood T-cell leukemia-lymphoma according to stage of thymocyte differentiation: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1988; 72:1891.

31. Vitale A, Guarini A, Ariola C, et al. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol. *Blood* 2006; 107:473.
32. Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002; 94:773.
33. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer* 2006; 106:2540.
34. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002; 13:1099.
35. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 1995; 85:2025.
36. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998; 92:1556.
37. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008; 112:1646.
38. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18:547.
39. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:911.
40. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007; 109:926.
41. Moorman AV, Richards SM, Martineau M, et al. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2003; 102:2756.