



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO.



**INFLUENCIA PRONOSTICA DEL CD 20+ EN LA SOBREVIDA LIBRE DE
RECAIDA Y EN LOS RESULTADOS TERAPÉUTICOS DE ENFERMOS
ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE NOVO SOMETIDOS
A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA.**

TESIS DE INVESTIGACION QUE PRESENTA

DR. JORGE ENRIQUE TREJO GOMORA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD DE

HEMATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS.

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA

MÉXICO DISTRITO FEDERAL

JULIO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS
Jefa de Enseñanza e Investigación
C. M. N "20 De Noviembre" I. S. S. S. T. E.

Dr. Manuel López Hernández.
Jefe del Servicio Hematología
C. M. N "20 De Noviembre" I. S. S. S. T. E.
Titular del Curso Universitario Hematología.

Dra. Martha Alvarado Ibarra.
Médico Adscrito Hematología
C. M. N "20 De Noviembre" I. S. S. S. T. E.
Asesor de tesis.

Dr. Jorge Enrique Trejo Gómora.
Residente del Servicio de Hematología
C. M. N "20 De Noviembre" I. S. S. S. T. E.

AGRADECIMIENTOS.

A la fuerza que genera la vida, al mismo Dios que ha puesto en mi camino a mi familia, amigos, maestros y que hace que todo sea posible.

Con un infinito amor y agradecimiento hacia mis padres y hermanos.

Con un especial cariño y agradecimiento a mis maestros y compañeros del C. M. N. 20 de Noviembre del I. S. S. S. T. E. para todos ellos mi reconocimiento y mi más grande aprecio.

Jorge Trejo.

INDICE

Resumen	página 5
Abstract	página 6
Antecedentes	página 7
Material y métodos	página 11
Definición de variables	página 12
Análisis estadístico	página 15
Resultados	página 16
Discusión	página 31
Conclusiones	página 35
Bibliografía	página 36

RESUMEN.

Introducción. La cercana asociación entre subgrupos fenotípicos de leucemia linfoblástica aguda en particular, impacta en parte sobre el pronóstico. Un subgrupo fenotípico corresponde a la expresión de la molécula de superficie CD20, la cual es un antígeno específico de células de linaje B, expresado en células normales y malignas durante la diferenciación de células B.

Objetivo primario. Conocer el valor pronóstico del antígeno CD20 sobre la supervivencia libre de recaída y en la falla terapéutica en enfermos adultos con Leucemia aguda linfoblástica de novo sometidos a quimioterapia intensiva.

Material y métodos. De enero del 2000 a enero del 2011 se analizaron en forma retrospectiva comparativa pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda y que hubieran recibido un protocolo de quimioterapia intensiva LAL 6 o LAL 10 vigentes en el Servicio de Hematología del C. M. N. 20 de Noviembre I. S. S. S. T. E. Se dividieron de acuerdo a la intensidad de expresión del CD20 y posteriormente se subdividieron tomando como parámetro 30% de expresión de CD20 para el análisis del estudio, se analizó supervivencia libre de recaída, libre de evento y supervivencia global, así como la asociación con otros factores de mal pronóstico.

Resultados. Cuando se compararon enfermos con expresión mayor de 30% de CD20 VS expresión menor a 30 %, se encontró en un seguimiento a 5 años, supervivencia libre de recaída (24 meses VS 50 meses p 0.02), supervivencia libre de evento (10 meses VS 36 meses p 0.003) y supervivencia global (39 meses VS 53 meses p 0.03)

La expresión del marcador de superficie CD20 por arriba del 30% impacta significativamente en la supervivencia libre de recaída (10 meses VS 30 meses p 0.037), supervivencia libre de evento (9 meses VS 30 meses p 0.018) y supervivencia global (10 meses VS 50 meses p 0.037) para pacientes sometidos a protocolo LAL 10.

Conclusiones. La supervivencia libre de recaída, libre de evento y la supervivencia global es mejor en los enfermos con expresión menor del 30% de CD20 y que sean menores de 35 años de edad.

ABSTRACT

Introduction. The close association between phenotypic subgroups of acute lymphoblastic leukemia in particular impact in part on prognosis. A subset corresponds to the phenotypic expression of the CD20 surface molecule, which is an antigen specific B cell lineage, expressed in normal and malignant cells during the differentiation of B cells

Primary objective. Knowing the prognostic value of CD20 on relapse-free survival and treatment failure in adult patients with de novo acute lymphoblastic leukemia undergoing intensive chemotherapy.

Material and methods. From January 2000 to January 2011 were analyzed using comparative retrolective adult patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and had received an intensive chemotherapy protocol LAL LAL 6 or 10 in force at the Hematology Service of C. M. N. November 20 I. S. S. S. T. E. Were divided according to the intensity of expression of CD20 and then subdivided taking as parameter 30% expression of CD20 for the analysis of the study, analyzed relapse-free survival, event-free and overall survival, as well as partnerships with other poor prognostic factors.

Results. When comparing patients with greater than 30% expression of CD20 expression vs. less than 30%, was found in a follow-up to 5 years, relapse-free survival (24 months vs. 50 months p 0.02), event-free survival (10 months vs. 36 months p 0.003) and overall survival (39 months vs. 53 months p 0.03)

The expression of CD20 surface marker above 30% significantly impacts the relapse-free survival (10 months vs. 30 months p 0.037), event-free survival (9 months vs. 30 months p 0.018) and overall survival (10 months vs. 50 months p 0.037) for patients undergoing protocol LAL 10.

Conclusions. Relapse-free survival, event-free and overall survival is better in patients with lower expression of CD20 and 30% who are under 35 years old.

ANTECEDENTES.

La leucemia aguda linfoblástica en los adultos tiene mal pronóstico si se compara con el observado en los niños. La diferencia biológica entre la leucemia aguda linfoblástica en diferentes edades se ha reconocido desde hace muchos años y explica la diferente respuesta al tratamiento. Así, los inmunofenotipos de peor pronóstico son más frecuentes conforme la edad aumenta: en adultos predominan los linajes T y B maduro.¹ Las alteraciones citogenéticas consideradas de buen pronóstico (hiperdiploidias) son más frecuentes en niños y las de mal pronóstico (Phi+) en adultos.¹ La clasificación por inmunofenotipo en adultos con leucemia linfoblástica aguda de novo tiene gran importancia, respecto a la clasificación de la enfermedad, pronóstico y elección de la terapia. La cercana asociación entre subgrupos fenotípicos de leucemia linfoblástica aguda en particular con aberraciones moleculares y citogenéticas, impacta en parte para el significado pronóstico. Un ejemplo incluye la co-expresión de marcadores mieloides (ej CD 13, CD 33) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de precursores B, ó la posible presencia de un cromosoma Philadelphia, por lo cual la adición de inhibidores de tirocin cinasa a la quimioterapia en paciente con presencia de cromosoma philadelphia portadores de leucemia linfoblástica aguda ha mejorado la sobrevida en estos pacientes.¹⁻² La incorporación de otros agentes marcadores, como lo son los anticuerpos monoclonales dirigidos en contra de marcadores de superficie celular específicos, también han sido explorados.³⁻⁴ Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido en contra del antígeno de superficie CD20, el cual al ser estimulado en unión, induce citolisis dependiente de complemento, citotoxicidad mediada por complemento y resulta en inducción de apoptosis. La incorporación de rituximab en los regímenes de quimioterapia, ha mejorado significativamente la sobrevida libre de enfermedad en algunos subtipos de linfoma no hodgkin y otros desordenes linfoproliferativos de linaje B.⁵⁻⁶ Este favorable impacto de la quimioinmunoterapia ha sido también extendido a otras enfermedades como la leucemia linfocítica crónica, en donde incluso la expresión del CD20 resulta a veces menor que en células normales.⁷⁻⁸ La molécula de CD20 es un antígeno específico de células de linaje B, expresada en células normales y malignas durante la diferenciación de células B con excepción de células plasmáticas y células

progenitoras. Es una proteína transmembranal no glicosilada de 33 a 37 kD, en forma de tetrámero y funciona como canal de calcio, juega un papel importante en la progresión y diferenciación del ciclo celular por diferentes vías de señalización⁹⁻¹⁰. Incluido en la vía de la apoptosis por medio de las proteínas proapoptóticas SERCA3, y Bax/Bak por alteraciones en el metabolismo del calcio intracelular¹¹⁻¹². La activación constitutiva de las vías de supervivencia celular involucran NF-κB y ERK1/2 por acción del CD 20 lo que resulta en la sobreexpresión de Bcl.2 y genes relacionados al Bcl-2, lo cual se torna en resistencia a la quimioterapia¹³. Entonces la expresión del CD20 puede ofrecer una relevancia pronóstica y en adición servir como blanco terapéutico para la terapia monoclonal dirigida en pacientes con trastornos agudos malignos linfoproliferativos como la leucemia linfoblástica aguda⁷. Existe, sin embargo, heterogeneidad de la expresión del CD20 como marcador de superficie entre varias enfermedades malignas linfoblásticas de estirpe B, ocurre aproximadamente del 40-50% de los casos de leucemia aguda linfoblástica de precursores de línea B.⁸ Borrowitz y colaboradores identificaron una peor supervivencia libre de evento con mayor intensidad de expresión del CD20 (definida según el trabajo como expresión de citometría de flujo mayor al 20%)¹⁴⁻¹⁵, mientras que Jeha y colaboradores encontraron una menor respuesta a tratamientos de primera línea intensivos mieloablativos en adultos con leucemia aguda linfoblástica de novo y expresión.

Basados en las interacciones en la apoptosis y vías de supervivencia, la expresión del CD20 podría teóricamente conferir incremento de la resistencia farmacológica, resultante en la permanencia de las subclonas de leucemia, las cuales eventualmente resurgirán y conducirán a una recaída de la enfermedad. La identificación de la molécula CD20 en conjunción con el uso de farmacología dirigida, podría revertir los mecanismos de resistencia y eventualmente disminuir la recaída de la enfermedad.¹⁶ En niños con leucemia aguda linfoblástica de precursores B ha sido evaluada la expresión del CD 20, con un impacto en la supervivencia, la cual fue independiente de los tradicionales factores de riesgo que incluían: edad y expresión de cariotipos aberrantes.¹⁷ En el análisis multivariado de estudio cohorte de adultos con leucemia aguda linfoblástica de novo, O'Brien y colaboradores demostraron la relación directa que guarda la expresión mayor al 20% de CD 20 por citometría de flujo con la falla al tratamiento de primera línea y la alta incidencia de recaída de la

enfermedad , sobre todo en grupo de pacientes menores a 30 años de edad, ellos concluyen que la expresión de CD20 en adultos con leucemia aguda linfoblástica de precursores B de novo, confiere un peor pronóstico de sobrevida, recaída de la enfermedad y resistencia al tratamiento, sobre todo en aquellos individuos menores de 30 años de edad para su población estudiada. ¹⁸⁻
^{21.} Hay numerosa información en cuanto al impacto pronóstico de algunas características biológicas de la leucemia aguda linfoblástica en diferentes edades. Al estudiarlas en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de uno a nueve años versus 10 a 21 años, se han encontrado abundantes datos de mal pronóstico en el segundo grupo: predominio de estirpe T, mayor nivel de deshidrogenasa láctica, mayor cuenta leucocitaria, índice de ADN < 1.16 (en los de menor edad) y baja frecuencia de hiperdiploidia. ²² En adultos también se refiere mayor frecuencia de Phi+ y menor de traslación TEL-AML. ^{23.24.} Además de las desventajas biológicas conocidas, se agrega superior incidencia de CD10 negativos y mayor expresión de CD 20 y de falta de respuesta a la prednisona. ²⁵

En el CMN 20 de Noviembre realizamos una comparación del tratamiento aplicado a pacientes pediátricos vs adultos jóvenes (<35 años) con leucemia aguda linfoblástica, encontrando diferencias significativas en la respuesta al tratamiento y sobrevida libre de recaída en favor de los pacientes pediátricos, concordando con lo informado en la literatura hemato-oncológica en donde la edad podría ser un factor que modifique la influencia pronostica del CD20+, ²⁶ así mismo existe evidencia en la literatura en donde las variaciones genéticas y el polimorfismo genético incluso son una determinante para la sobrevida libre de evento en población americana, en donde se concluye que la expresión de diversas proteínas en los padecimientos linfoproliferativos, son diferentes en poblaciones estudiadas ²⁷, lo que justifica el presente estudio en nuestra población ya que lo que hasta ahora se conoce respecto de la asociación del CD20 como factor pronostico se limita a poblaciones americanas y europeas.

OBJETIVO GENERAL.

- Conocer el valor pronostico del antígeno CD20 sobre la sobrevida libre de recaída y en la falla terapéutica en enfermos adultos (mayores de 35 años) con Leucemia aguda linfoblástica de novo sometidos a quimioterapia intensiva.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Conocer la sobrevida global de los enfermos adultos con expresión positiva de CD 20+ de Leucemia aguda linfoblástica sometidos a quimioterapia intensiva.
- Conocer sobrevida libre de recaída de los enfermos adultos por expresión positiva de CD 20 de Leucemia aguda linfoblástica de novo sometidos a quimioterapia intensiva.
- Determinar la asociación que pueda guardar la expresión de CD 20 positivo con otros factores de riesgo conocidos en pacientes con de los enfermos con expresión positiva de CD 20 de Leucemia aguda linfoblástica de novo sometidos a quimioterapia intensiva.
- Conocer la frecuencia de expresión de CD20 positivo en pacientes adultos con leucemia aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva.

MATERIAL Y METODOS.

DISEÑO DE ESTUDIO.

TIPO DE DISEÑO:

Estudio de cohorte retrolectiva comparativa.

UBICACIÓN TEMPORO ESPACIAL:

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Coordinación Servicios Modulares.

División de padecimientos neoplásicos y proliferativos.

Servicio de Hematología.

Se revisó la base de datos de enfermos con leucemia linfoblástica aguda de precursores B de novo del Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en forma retrolectiva hasta completar el tamaño de muestra. Datos registrados desde Enero 2000 hasta Enero 2011. Los pacientes que tenían menos de 35 años recibieron un protocolo de quimioterapia intensiva denominado LAL6 y los pacientes que tenían más de 35 años recibieron un protocolo de quimioterapia intensivo denominado LAL10.

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico, organomegalias, elementos formes de sangre, blastos presentes en sangre periférica, médula ósea, tipo de quimioterapia recibida, conteo CD20+, tiempo de sobrevida libre de recaída, sobrevida total, tipo de respuesta a la quimioterapia intensiva, complicaciones, morbilidad asociada. Se dividieron de acuerdo a expresión mayor de 30% de intensidad de CD20 para el análisis final del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Enfermos con leucemia aguda linfoblástica CD20+ sometidos a quimioterapia mieloablativa intensiva en el Servicio de Hematología del C.M.N. “ 20 De Noviembre” I.S.S.S.T.E
- Mayores de 14 años.
- Hombres y mujeres

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con enfermedades crónicas agregadas: cardiopatías, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunes, falla hepática y falla renal crónica terminal.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

- CD 20+: Proteína no glicosilada de superficie de 33 a 37 kD presente en la ontogenia del linfocito B normal y clonal, considerándose como positivo cuando la expresión se encuentra por arriba del 20% de la celularidad total en la muestra estudiada mediante citometría de flujo. (Cuantitativa expresada en porcentaje)
- Leucemia linfoblástica aguda de novo: Trastorno clonal maligno de estirpe linfoide agudo con una cuenta mayor a 20 blastos de aspecto linfoide a la microscopia directa en aspirado de médula ósea. (Nominal presente/ausente)
- Quimioterapia Intensiva: Expresión genérica que abarca muchos medicamentos que poseen actividad de destruir células neoplásicas, con efectos colaterales de gran variedad e intensidad en células de replicación rápida. (Nominal) (LAL 6 / LAL10)

- Falla de tratamiento: Más de 5% de blastos de aspecto linfoide a la microscopía directa de médula ósea, al concluir el esquema de Inducción.(Nominal presente/ausente)
- Remisión Completa. Desaparición de todas las manifestaciones clínicas atribuidas a la enfermedad. Normalización de la biometría hemática. Médula ósea: 0 a 5% de blastos, con hematopoyesis normal. (Nominal presente/ausente)
- Remisión Parcial. Neutrófilos en sangre periférica iguales o mayores de 1,000/ μ L. Plaquetas en sangre periférica iguales o mayores de 100,000/ μ L. Blastos en médula ósea mayores del 5% pero menores del 25% y con disminución absoluta de una o más series. (Nominal presente/ausente)
- Recaída en SNC. Blastos en el LCR después de alcanzada la remisión de la enfermedad. (Nominal presente/ausente)
- Recaída Extramedular. Infiltración a otros órganos, distintos al sistema nervioso central, demostrado por histopatología. (Nominal presente/ausente)
- Recaída Mieloide. Más de 5% de blastos en la médula ósea con alteraciones en la proporción de las células normales, después de alcanzada la Remisión Completa. (Nominal presente/ausente)
- Resistencia Absoluta a Drogas (reunir AMBOS criterios): (Nominal presente/ausente)
 - -Médula normo o hipercelular.
 - -Blastos en médula ósea de 50% o mayor que los basales.
- Muerte en Inducción. Fallecimiento, luego de haber iniciado la quimioterapia de Inducción, y antes de evaluar la posible remisión. (Nominal presente/ausente)
- Muerte en Remisión. Fallecimiento luego de haberse alcanzado la remisión. (Nominal presente/ausente).
- Quimioterapia Intensiva protocolo adulto LAL 10:

Fase	Drogas	mg/m ² /día	Días/fase
1.0	Dexametasona	10	-4 a 0
	Metotrexate IT	12.5	1
	Dexametasona IT	5	1
	Vincristina	2	1, 8, 15, 22
	Daunorrubicina	60	0 y 1
	Ciclofosfamida	750	2
	Prednisona	100	1-7 y 15-22
	Asparaginasa	6'000'000 u	8, 15, 21, 28
2.0	Citarabina	3'000	1 a 4
3.1	Dexametasona IT	10	1
	Metotrexate IT	12.5	1
	Metotrexate	1'000	1
	Vincristina	2	1
3.2	Ciclofosfamida	750	1
	Daunorrubicina	50	1
	Vincristina	2	1
	Prednisona	100	1 a 5
3.3	Etopósido	150	1 a 3
	Citarabina	300	1 a 3
4.0	Metotrexate	12.5 IT	1, 4, 8, 12
	Dexametasona	5.0 IT	1, 4, 8, 12
5.0	Mercaptopurina	100	1 a 28
	Metotrexate	12.5	1 a 8
6.0	Metotrexate IT	12.5	1
	Dexametasona	5	1
	Ciclofosfamida	600	1
	Citarabina	200	1 a 4

La asparaginasa se repite en cada 3.2, y 3.3 hasta llegar a 4.0. A partir de 6.0, los ciclos son rotativos: 3.1, 3.2, 3.3, 5.0, 6.0, etc., hasta completar tres años en remisión completa continua. Entre cada ciclo hay 14 días de descanso.

- Quimioterapia Intensiva protocolo pediátrico LAL 6

Fase	Drogas	mg/m ² /día	Días
1.0	Igual a LALA		
2.0	Igual a LALA	3'000	1 a 4
3.1	Metotrexate	1'000	1
	Vincristina	2	1
3.2	Prednisona	180	1 a 7
	Vincristina	2	1
4.1	Metotrexate IT	12.5	1, 4, 8, 12
	Dexametasona IT	5	1, 4, 8, 12
4.2	Mercaptopurina	300	1 a 4
4.3	Ciclofosfamida	600	1
4.4	Vincristina	1.5	3
4.5	Prednisona	180	1 a 7
4.6	Metotrexate	650	1
4.7	Daunorrubicina	40	1
4.8	Citarabina	200	3
	Mercaptopurina	100	3
5.1	Metotrexate IT	12.5	1
	Dexametasona IT	5	1
5.2	Mercaptopurina	300	1 a 4
5.3	Ciclofosfamida	600	1
5.4	Vincristina	1.5	3
5.5	Prednisona	180	1 a 7
5.6	Metotrexate	650	1
5.7	Daunorrubicina	40	1
5.8	Citarabina	200	3
	Mercaptopurina	100	3

El metotrexate IT y la dexametasona IT durante la inducción se repiten el día 15 de la fase. La asparaginasa se proporciona a 4 millones U/m², tres por semana desde 1.0 hasta 4.8. El mantenimiento subsecuente (5.1 a 5.8) se aplica hasta completar dos años en remisión completa continua.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis se realizó con programa estadístico SPSS v. 18.0. Chicago, Illinois para Windows. La estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Se analizó sobrevida libre de recaída y sobrevida global en pacientes con CD 20 positivo y CD 20 negativo mediante la regresión lineal de Cox y curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. Para el análisis de asociación utilizaremos correlación de Pearson y Spearman, para la correlación de variables numéricas utilizamos prueba ANOVA. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se recolectaron datos de expedientes completos de 91 pacientes mostrándose los resultados en la tabla 1, de los cuales 46 hombre y 45 mujeres, 51% y 49% respectivamente, todos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de novo y que fueron sometidos a quimioterapia intensiva, atendidos en el Servicio de Hematología del C. M. N. "20 de Noviembre" del I. S. S. S. T. E. en un periodo de tiempo comprendido desde el año 2000 hasta el año 2011.

Dato	Resultado
Edad (media)	31 años (14 - 77)
Sexo (M/F)	46/45
Hematocrito% (media)	25 (13 - 43)
Leucocitos/mm ³ (media)	50,000 (1000 - 551,000)
Plaquetas/mm ³ (media)	94,000 (1000-610,000)
Blastos en médula ósea% (media)	80 (25-100)
Blastos en sangre periférica% (media)	50 (0-100)
AST U/L (media)	43 (11-153)
ALT U/L (media)	51 (7-218)
Deshidrogenasa láctica U/L (media)	801 (108-5950)
CD20 N= (POS/NEG)	47/44
Protocolo de QT LAL6/LAL10N= (LAL6/LAL10)	46/45

Tabla 1. Datos basales generales del estudio.

Se evaluó además, la respuesta obtenida en general al día 28 de un protocolo de quimioterapia de inducción a la remisión (sea LAL 6 o LAL 10), de los cuales 77 pacientes (85%) alcanzaron remisión, 9 pacientes (10%) en falla terapéutica y 5 pacientes con defunción. De acuerdo al estatus actual de la enfermedad, 42 (46%) pacientes se encuentran en remisión, 11 (10%) defunciones, 5 (5%) en falla terapéutica y 2 pacientes eliminados, 33 (30%) pacientes presentaron recaída de la enfermedad (31 a médula ósea y 2 al sistema nervioso central).

De los expedientes estudiados, se mostraron 41 pacientes mayores de 35 años, de los cuales 19 (46%) pacientes resultaron positivos para expresión de CD 20 en citometría de flujo, 50 pacientes menores de 35 años de edad, de los cuales 28 (56%) resultaron positivos para expresión de CD20 en citometría de flujo. Sin mostrar significancia estadística la presencia de CD20 por edad (p 0.1)

La positividad para el marcador de superficie CD20 se presentó en 47 pacientes (52%), de los cuales de acuerdo a la expresión porcentual en citometria de flujo de médula ósea se dividieron en 3 grupos de expresión, 16 pacientes (18%) expresaron del 10 al 29% de CD20 en citometría de flujo, 19 pacientes (21%) expresaron del 30-49% de CD20 en citometria de flujo, 12 pacientes (13%) con una expresión mayor al 50% de CD20 en citometría de flujo obtenido de muestra de médula ósea. Tabla 2.

	10-29%	30-49%	Mayor 50%	Total
CD 20 en citometría de flujo expresión en porcentajes (n)	16	19	12	47

Tabla 2. Expresión positiva del CD20 en la población accesible.

De acuerdo a la intensidad de expresión de CD20 se evaluaron las variables de estudio. Sin obtener significancia estadística en edad y sexo para la expresión del marcador de superficie CD20. Se evaluó la presencia de elementos formes en sangre periférica y la existencia de blastos en médula ósea, encontrando que entre más intensidad de expresión del CD20, se presentarían más leucocitos en sangre periférica así como blastos en sangre periférica y médula ósea, pero sólo logrando significancia estadística el valor de leucocitos ($p= 0.007$).

De acuerdo al objetivo primario del estudio se analizó la asociación de la presencia del marcador de superficie CD20 en la recaída de la enfermedad, se encontró una mediana de recaída de 36 meses para pacientes negativos a la expresión de CD20, 14 y 24 meses para expresión de CD20 con intensidad de 30-50% y mayor de 50% respectivamente. Tabla 3, lo anterior se demuestra en las curvas de recaída, sin mostrar significancia estadística en la supervivencia libre de recaída ($p= 0.248$) Figura 1.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
CD20	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
NEGATIVO	39.153	4.246	30.831	47.475	36.000	10.301	15.809	56.191
POSITIVO 10-30%	44.568	7.221	30.414	58.722				
POSITIVO 30-50%	26.747	5.311	16.337	37.157	14.000	16.804	.000	46.937
MAS DE 50%	28.524	8.787	11.301	45.747	24.000	7.553	9.195	38.805
Global	37.828	3.077	31.798	43.858	36.000	9.855	16.684	55.316

Tabla 3. Supervivencia libre de recaída en presencia de expresión de intensidad del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva

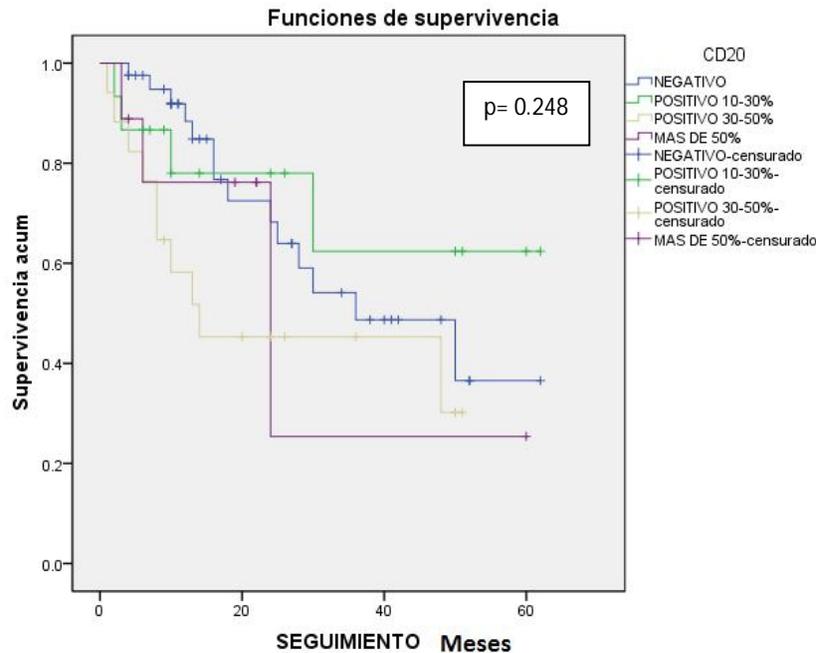


Figura 1. Sobrevida libre de recaída en presencia de expresión de intensidad del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva.

De acuerdo al estudio se analizó la sobrevida libre de evento, el cual fue definido como recaída o muerte que se presentara durante el seguimiento del paciente incluido en el estudio, se encontró un comportamiento similar a la sobrevida libre de recaída, mostrando para este apartado una mediana de sobrevida libre de evento de 30 meses en pacientes sin expresión de CD20, 10 y 22 meses de sobrevida libre de evento para 30-50% y más de 50% de intensidad de expresión del CD20 respectivamente. Tabla 4, nuevamente teniendo un comportamiento inverso en tiempo de sobrevida libre de recaída e intensidad de expresión de CD20, sin embargo sin generar significancia estadística (p 0.088) Figura 2.

CD20	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
NEGATIVO	35.020	4.116	26.953	43.086	30.000	7.721	14.866	45.134
POSITIVO 10-30%	38.721	7.140	24.726	52.716
POSITIVO 30-50%	22.579	4.877	13.020	32.138	10.000	3.627	2.890	17.110
MAS DE 50%	20.014	5.464	9.304	30.723	22.000	5.774	10.683	33.317
Global	31.991	2.842	26.421	37.561	24.000	3.203	17.722	30.278

Tabla 4. Sobrevida libre de evento en presencia de expresión de intensidad del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva

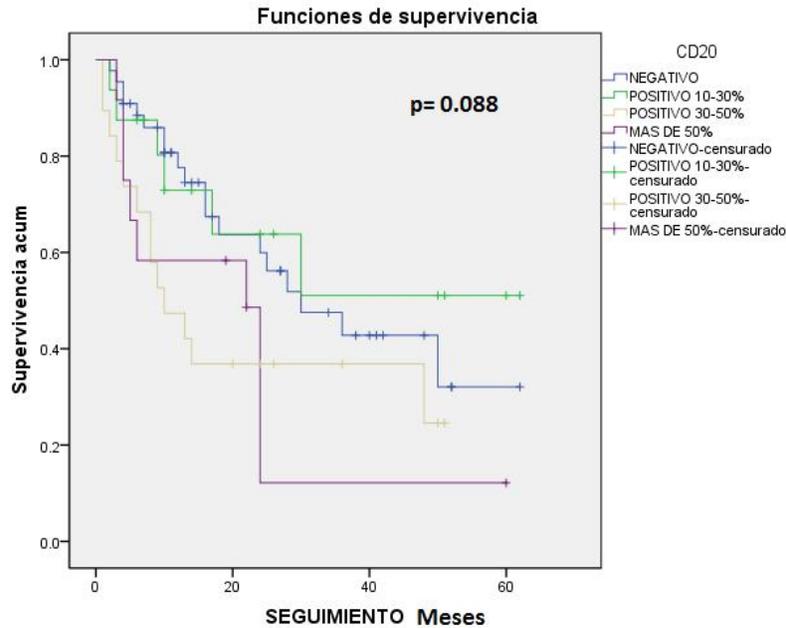


Figura2. Sobrevida libre de evento en presencia de expresión de intensidad del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva

La sobrevida global, para condiciones de este estudio no alcanzó mediana, siendo solo registrados valores de media, con un comportamiento de disminución de la media de tiempo de sobrevida global de acuerdo a las siguientes medias para intensidad de expresión de CD20: pacientes negativos a expresión CD 20 mostraron una media de 57 mese, expresión positiva de 10-30% con una media de sobrevida global de 57 meses , 44 y 40 meses de sobrevida global para expresión de intensidad de CD20 del 30-50% y más del 50% respectivamente (tabla 5) con una p 0.071 Figura 3.

CD20	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
NEGATIVO	57.784	2.349	53.179	62.388
POSITIVO 10-30%	57.583	4.229	49.295	65.871
POSITIVO 30-50%	44.751	4.182	36.554	52.949
MAS DE 50%	40.212	7.847	24.833	55.592
Global	54.580	2.213	50.243	58.918

Tabla 5. Sobrevida global en presencia de expresión de intensidad del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva

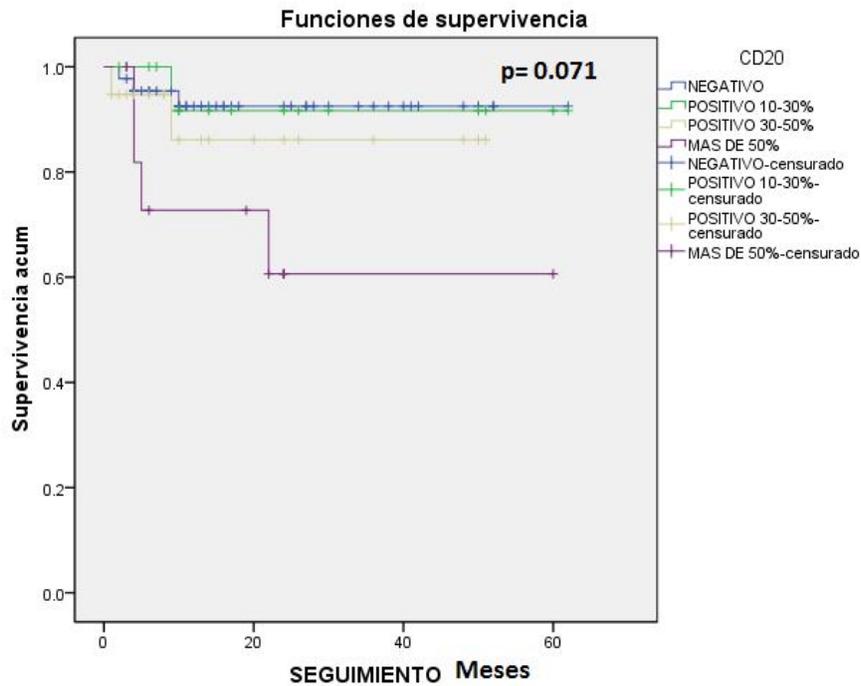


Figura3. Sobrevida libre de evento en presencia de expresión de intensidad del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva

De acuerdo al comportamiento anterior en donde a partir de una expresión más del 30% de intensidad del CD20 los resultados mostraban una tendencia pero sin lograr significancia estadística, excepto el valor de leucocitos, se decidió justificado en lo anterior separar a la población accesible de acuerdo a la expresión de intensidad de CD20 en aquellos que lograran una expresión hasta 30% y en los que lograban una expresión de CD20 mayor a 30% para realizar un siguiente análisis de resultados. 31 pacientes (32%) fueron aceptados después de la consideración anteriormente marcada como CD20 positivos. Tabla 6.

	Hasta 30%	Mayor 30%	Total
CD 20 en citometría de flujo expresión en porcentajes (n)	60	31	91

Tabla 6. División de punto de cohorte a 30% de expresión en citometría de flujo del CD20.

Se analizaron las variables antes descritas, obteniendo lo siguiente, la media de edad para expresión mayor de 30% en citometría de flujo de CD20 fue de 28 años (14-66 años), la edad promedio para expresión menor de 30% en citometría de flujo de CD20 fue de 32 años (14-77 años) sin obtener una significancia estadística. 29 hombres y 32 mujeres con expresión de CD 20 menor al 30%; 17 hombres y 13 mujeres con expresión de CD 20 mayor al 30% sin obtener significancia estadística en la presentación de CD 20. Se puede advertir de lo anterior que la expresión positiva o negativa de CD20 no guarda relación con la edad ni con el género en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de novo.

Se analizaron megalias, elementos formes de la sangre e infiltración medida por blastos en sangre periférica y en médula ósea, sobresaliendo la esplenomegalia con una media de diagnóstico de 1cm y 3cm para expresión hasta 30% y mayor de 30% de CD20 respectivamente (p 0.007); la leucocitosis en ambos grupos con una media al diagnóstico de 30, 235 leucocitos para pacientes con expresión de CD20 hasta 30%, 91,753 leucocitos para pacientes con expresión de CD20 mayor del 30%, lo que correlaciona con el factor de mal pronóstico de leucocitosis mayor a 35,000 leucocitos (p 0.003), y con tendencia para CD 20 mayor del 30% para la presencia de blastos en sangre periférica (p 0.081). Tabla 7.

Variable	Media CD20 < 30%	Media CD20 >30%	p
Hepatomegalia (cm)	1.13	1.37	0.627
Esplenomegalia (cm)	0.97	2.93	0.007
Leucocitos/mm ³	30,235	91,753	0.003
Blastos sangre %	45.2	58.6	0.081
Blastos médula ósea %	78.4	85.1	0.180
DHL (u/L)	627	1062	0.091

Tabla 7. Asociación de la presencia de CD20 (con punto de corte a 30%) con hepatomegalia, esplenomegalia, leucocitos, blastos en sangre periférica, en médula ósea y DHL

No se encontró ninguna relación por significancia estadística entre la presencia de enzimas hepáticas (DHL, AST, ALT, con p 0.091, 0.448, 0.233 respectivamente) ni la presencia de creatinina y la expresión de CD20 en leucemia linfoblástica aguda de novo. (p 0.318)

El análisis de sobrevida libre de recaída, mostro que 18 pacientes con expresión menor a 30% de CD20 presentaron recaída en algún momento de su evolución, 14 pacientes con expresión mayor a 30% presentaron recaída; mostrando una mediana en sobrevida libre de recaída de 50 meses y 24 meses para pacientes con expresión mayor a 30% en CD 20 con una p 0.021 (Figura 4) de acuerdo a definición de variables no se analizaron para esta sobrevida pacientes en falla o en defunción.

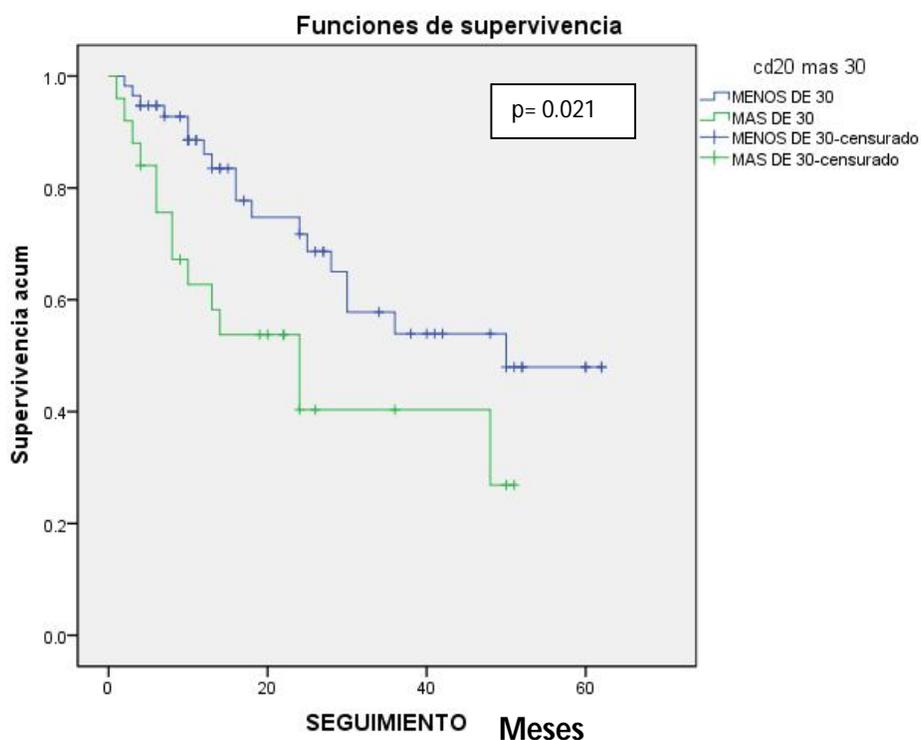


Figura 4. Sobrevida libre de recaída en presencia de expresión de 30% del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva

Al analizar sobrevida libre de evento, la presencia de CD20 por arriba de 30% disminuye el tiempo de esta, mostrando una sobrevida libre de evento de 10 meses versus 36 meses en pacientes que

expresan CD20 por debajo de 30% (p 0.003) se entiende para este rubro como evento a la defunción y a la recaída medular o extramedular, este punto analiza y confirma una sobrevida libre de evento quizá por recaída en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de novo que expresen el marcador CD20 por arriba de 30%. Tabla 8 y Figura 5.

		cd20 mas 30		Total
		MENOS DE 30	MAS DE 30	
SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO	SIN EVENTO	36	8	44
	EVENTO	25	22	47
Total		61	30	91

Tabla 8. Sobrevida libre de evento en presencia de expresión de 30% del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva.

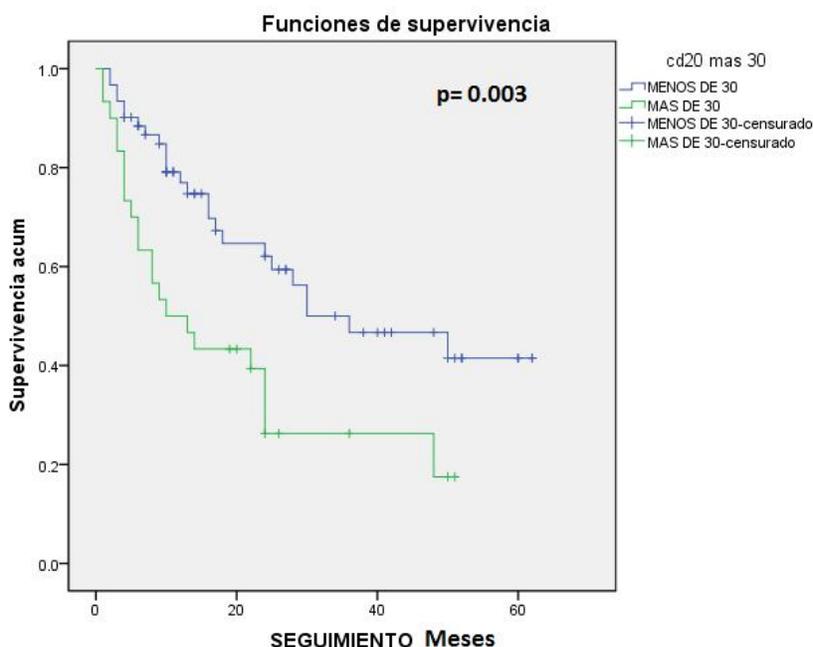


Figura 5. Sobrevida libre de evento en presencia de expresión de 30% del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva
 La media de sobrevida global fue para pacientes con expresión menor de 30% en CD20 53 meses versus 31 meses para pacientes con expresión mayor al 30% de CD20, la mediana al igual que en el análisis por intensidades no ha sido alcanzada; se presentaron 4 defunciones en el grupo de

pacientes con expresión menor de 30% de CD20 y 6 defunciones en el grupo de expresión mayor de 30% de CD20 (p 0.033). Figura 6.

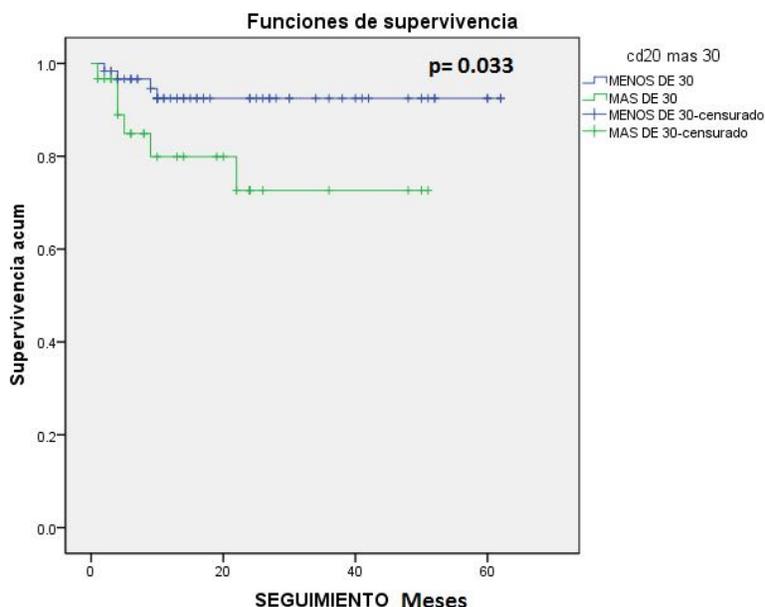


Figura 6. Sobrevida libre de evento en presencia de expresión de 30% del marcador de superficie CD20
Se analizó la asociación de CD20 y el protocolo de quimioterapia utilizado para sobrevida global, donde para los pacientes menores de 35 años de edad, los cuales son incluidos en un protocolo LAL 6 de quimioterapia intensiva no alcanzaron la mediana de sobrevida global independientemente de la expresión de CD20, sin embargo para los pacientes mayores de 35 años de edad incluidos en un protocolo de quimioterapia intensiva LAL 10, la sobrevida global pasa de 36 meses a 10 meses con la expresión por arriba de 30% de CD20 (p 0.037) Tabla 9, Figuras 7 y 8.

cd20 mas 30	PROTOCOLO	Media ^a				Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
MENOS DE 30	LAL6	45.399	5.045	35.512	55.286
	LAL10	37.301	5.078	27.349	47.253	36.000	6.222	23.805	48.195
	Global	41.597	3.635	34.473	48.721	50.000	.	.	.
MAS DE 30	LAL6	32.917	5.992	21.173	44.661	24.000	.	.	.
	LAL10	20.083	5.819	8.678	31.488	10.000	3.711	2.726	17.274
	Global	26.619	4.359	18.075	35.163	24.000	6.932	10.413	37.587
Global	Global	37.828	3.077	31.798	43.858	36.000	9.855	16.684	55.316

Tabla 9. Sobrevida global. Protocolo de de quimioterapia intensiva de acuerdo a edad y presencia de CD20 con punto de corte 30% de expresión.

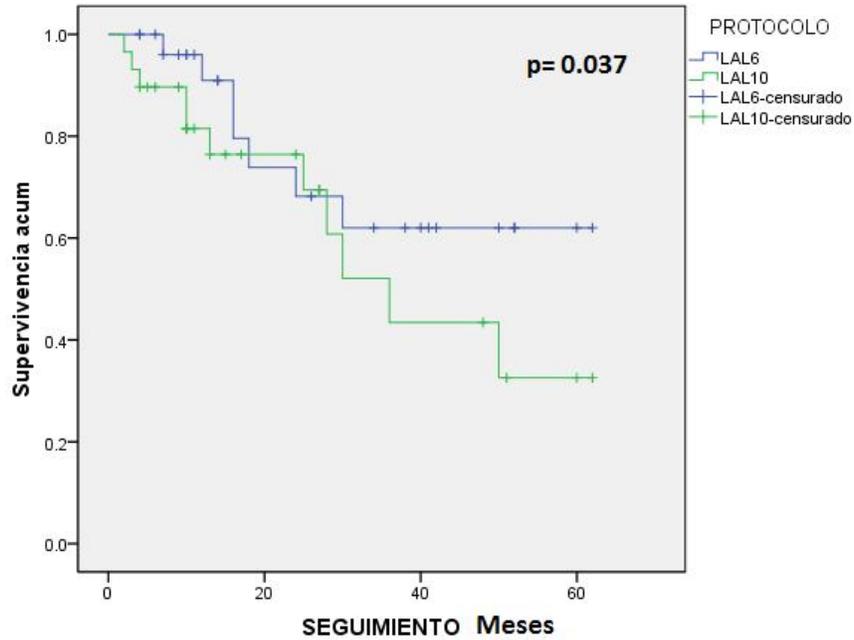


Figura 7. Sobrevida global. Protocolo de de quimioterapia intensiva de acuerdo a edad y presencia de CD20 menor a 30%

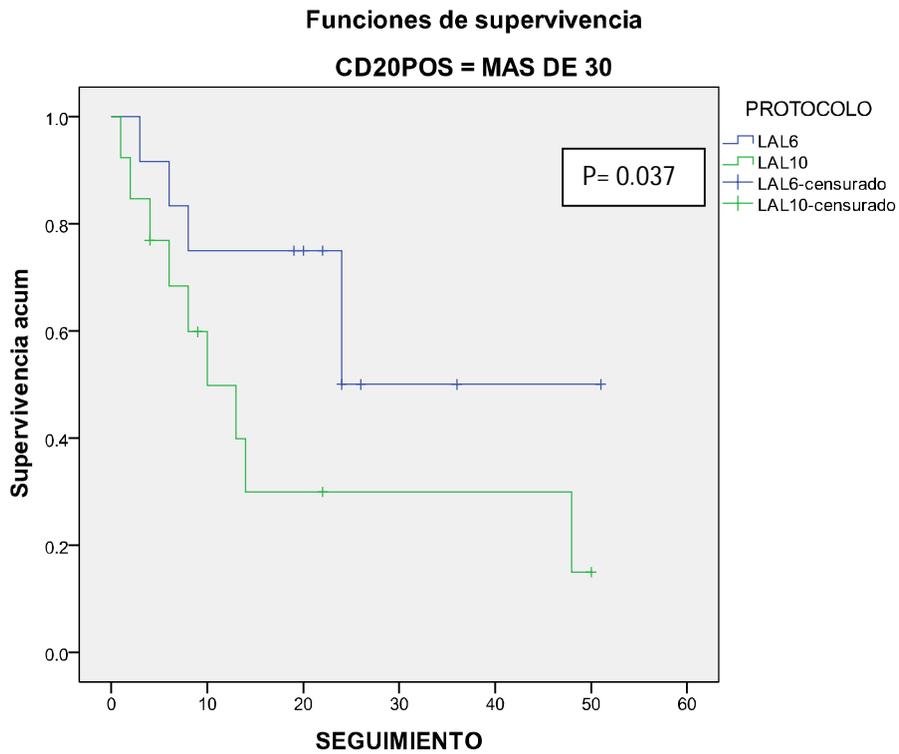


Figura 8. Sobrevida global. Protocolo de de quimioterapia intensiva de acuerdo a edad y presencia de CD20 mayor a 30%

Se analizó la influencia pronóstica del CD 20 en la supervivencia libre de recaída de acuerdo a edades (menores de 35 años VS mayores de 35 años) en pacientes con leucemia linfoblástica de novo sometidos a quimioterapia intensiva (protocolo LAL 6 VS protocolo LAL 10), donde resultó que los pacientes adultos (mayores de 35 años) con expresión positiva mayor al 30% de CD20 en comparación con los enfermos mayores de 35 años con expresión menor al 30% de CD20, tienen una mediana de tiempo de supervivencia libre de recaída de 10 meses en comparación con 36 meses , al mismo tiempo hemos analizado por comparación que los enfermos menores de 35 años de edad con expresión de CD20 menor al 30% no alcanzan la mediana de supervivencia libre de recaída, en comparación con 24 meses de mediana de supervivencia libre de recaída para pacientes menores de 35 años de edad con expresión de CD20 mayor al 30%. Es de resaltar que la mediana de supervivencia libre de recaída en los pacientes menores de 35 años de edad con expresión del CD20 mayor al 30% es mayor con 24 meses en comparación con 10 meses en pacientes mayores de 35 años de edad con expresión mayor del 30% del CD20, todos estos pacientes sometidos a protocolo de quimioterapia intensiva de acuerdo a edad (LAL6/LAL10) donde se obtuvo una p 0.037. Tabla 10, figura 9 y 10.

Resumen del procesamiento de los casos					
cd20 mas 30	PROTOCOLO	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
MENOS DE 30	LAL6	28	7	21	75.0%
	... LAL10	29	11	18	62.1%
	Global	57	18	39	68.4%
MAS DE 30	LAL6	12	5	7	58.3%
	... LAL10	13	9	4	30.8%
	Global	25	14	11	44.0%
Global	... Global	82	32	50	61.0%

Tabla 10. Supervivencia libre de recaída. Protocolo de de quimioterapia intensiva de acuerdo a edad y presencia de CD20 con punto de corte 30% de expresión. Estadística descriptiva

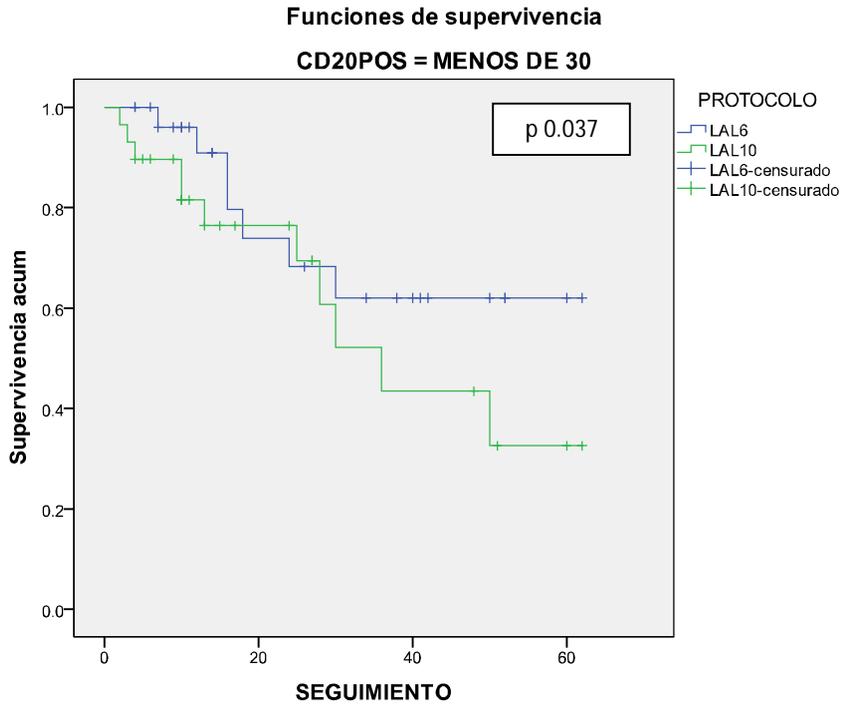


Figura 9. Sobrevida libre de recaída. Protocolo de de quimioterapia intensiva de acuerdo a edad y presencia de CD20 menor a 30% de expresión.

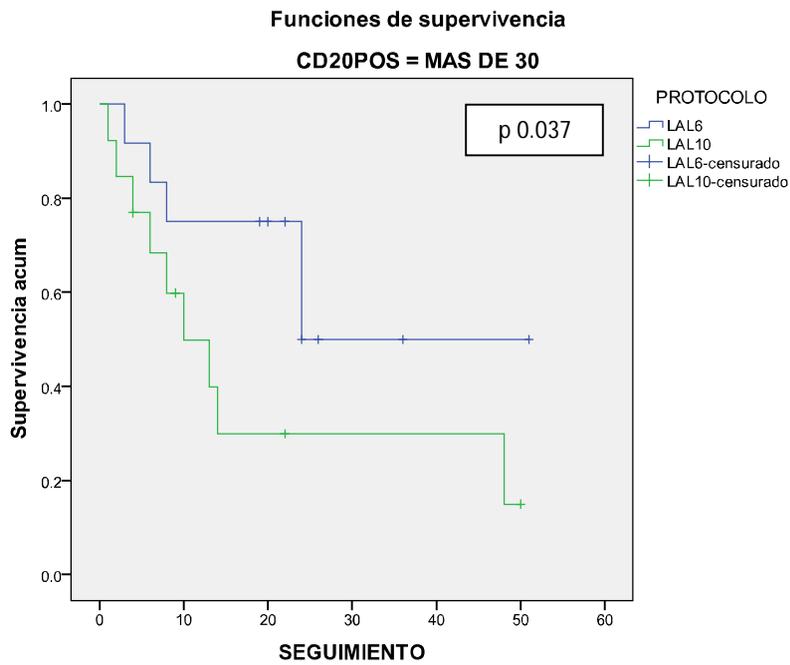


Figura 10. Sobrevida libre de recaída. Protocolo de de quimioterapia intensiva de acuerdo a edad y presencia de CD20 mayor a 30% de expresión.

Se analizó la sobrevida libre de evento de acuerdo a edad y a protocolo de quimioterapia asociados a expresión de mayor o menor de 30% del CD20. Pacientes menores de 35 años de edad sometidos a quimioterapia intensiva protocolo LAL 6 y con expresión menor al 30% del CD20 no alcanzan la mediana de sobrevida libre de evento, mostrando el mismo comportamiento que se ha presentado en la sobrevida libre de recaída, en donde la sobrevida libre de evento es menor en pacientes adultos mayores de 35 años de edad sometidos a protocolo de quimioterapia LAL 10 con un a expresión de CD 20 mayor al 30 % (9 meses) en comparación con 30 meses para pacientes adultos sometidos a quimioterapia intensiva LAL 10 con expresión CD20 menor al 30% y con pacientes menores de 35 años de edad sometidos a protocolo de quimioterapia intensiva con expresión mayor del 30% de CD20 (24 meses) p 0.018.Figura 11 y 12.

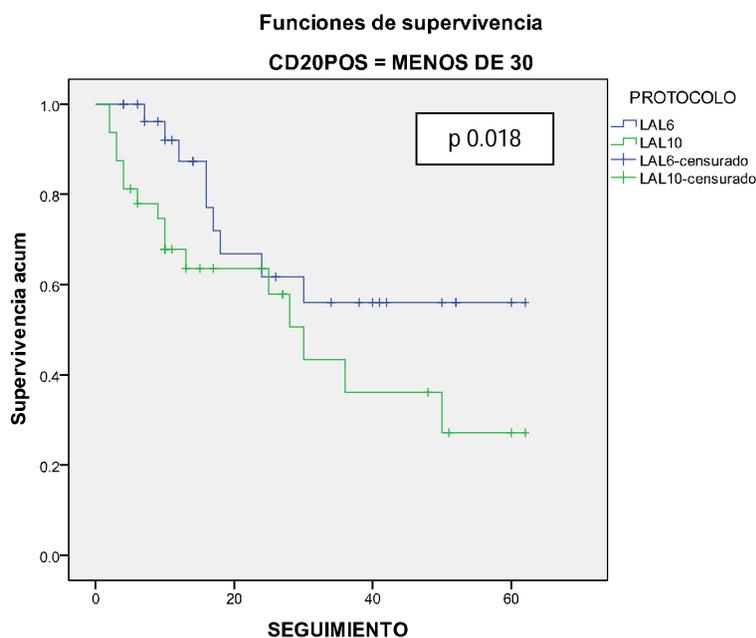


Figura 11. Sobrevida libre de evento. Protocolo de de quimioterapia intensiva de acuerdo a edad y presencia de CD20 menor a 30% de expresión.

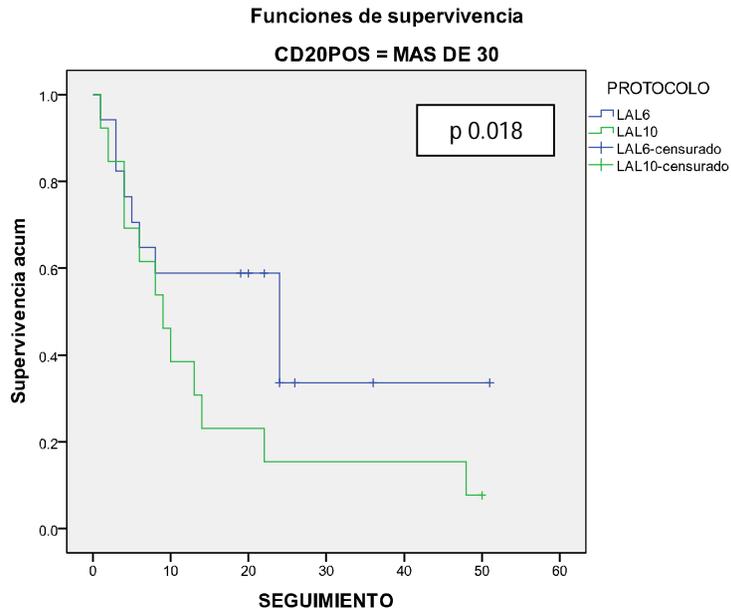


Figura 12. Sobrevida libre de evento. Protocolo de de quimioterapia intensiva de acuerdo a edad y presencia de CD20 mayor a 30% de expresión

DISCUSIÓN.

El cáncer es uno de los problemas epidemiológicos de mayor importancia en México, tanto por su elevada morbimortalidad, como por el impacto que origina sobre la sociedad en términos socioeconómicos. La proporción del gasto sanitario total asignada al cáncer es de entre un 5% y 7%. Esto sin considerar los costos indirectos, es decir, aquellos relacionados con la disminución o pérdida de productividad debida a la mortalidad prematura y a la incapacidad laboral atribuible a la enfermedad, que según los estudios disponibles representan entre el 20% y 70% de los costos totales asociados al cáncer. Al estudiarse las menores supervivencias libres de recaídas en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de edad superior a la niñez, además de las referidas desventajas, existen factores desfavorables que predicen recaída temprana en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos, como la leucocitosis, el cromosoma Ph+ y estirpe T. Borowitz MJ¹¹, et al, Hay menos información en cuanto a la presencia del antígeno CD20, pero se ha encontrado su participación en la resistencia a la quimioterapia, falla al protocolo de quimioterapia intensiva y menos supervivencia libre de evento esto estudiado en población europea Kantarjian HM¹³, et al. La leucemia aguda linfoblástica en los adultos tiene mal pronóstico si se compara con el observado en los niños. La diferencia biológica entre la leucemia aguda linfoblástica en diferentes edades se ha reconocido desde hace muchos años y explica la diferente respuesta al tratamiento. Así, los inmunofenotipos de peor pronóstico son más frecuentes conforme la edad aumenta: en adultos predominan los linajes T y B maduro Thomas DA, et al¹. La determinación del inmunofenotipo en adultos con leucemia linfoblástica aguda de novo tiene gran importancia en lo que respecta a la clasificación de la enfermedad, pronóstico y elección de la terapia. La cercana asociación entre subgrupos fenotípicos de leucemia linfoblástica aguda en particular con aberraciones moleculares y citogenéticas, impacta en parte sobre el pronóstico. Un subgrupo fenotípico corresponde a la expresión de la molécula de superficie CD20.

Así mismo el presente estudio analizó la influencia pronostica del la expresión positiva del CD20 en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva, Es importante mencionar que la bibliografía registrada hasta el momento ha considerado un punto de corte positivo para CD20 a partir de 20% de expresión de manera arbitraria, sin embargo, en nuestro estudio de acuerdo a significancia estadística hemos encontrado que el comportamiento biológico de debut y evolución de la leucemia aguda linfoblástica se vuelve más agresivo y disminuye mas la sobrevida libre de evento, sobrevida libre de recaída y sobrevida global a partir de expresión de 30% del CD20 en células de leucemia linfoblástica aguda; lo anterior se ha corroborado con lo encontrado por Borowitz et al¹¹, donde la expresión de CD20 es directamente proporcional a la leucocitosis de diagnostico, lo cual para nuestro estudio alcanza una media de debut de leucocitos de 50,000/mm³, de los cuales de acuerdo a análisis estadístico son en su mayoría blastos presentes en sangre periférica, lo cual pudiera estar relacionado con el menor tiempo de sobrevida libre de evento y sobrevida global al tratarse de células inmaduras que substituyen la funcionalidad normal de la hematopoyesis , sabiendo de igual manera que la leucocitosis a expensas de blastos es un factor de riesgo con o sin quimioterapia para la presentación de complicaciones como el síndrome de lisis tumoral, él cual pudiera haber estado presente como causa de incremento de los eventos tipo defunción con limitación de la sobrevida global. El estudio encuentra limitaciones en el aspecto anterior al no haber analizado datos en relación a lo que sucedió para generar defunciones. De acuerdo a lo reportado en bibliografía, la leucemia linfoblástica aguda en cualquier presentación incrementa el riesgo de la misma al incrementar la edad; este estudio ha demostrado lo que López Hernández et al²⁶ analizo en pacientes adultos mexicanos con leucemia aguda de novo, encontrando que los pacientes mayores de 35 años de edad sometidos a protocolos diseñados para adultos presentan una sobrevida libre de recaída menor en comparación con pacientes adultos menores de 35 años tratados con esquemas de quimioterapia infantil, esquemas que son más cortos pero mas frecuentes en aplicación de quimioterapia; estos mismo resultados han sido reflejados en nuestra población donde encontramos significancia estadística en sobrevida libre de recaída, sobrevida libre de evento y sobrevida global, las cuales son menores en pacientes mayores de 35 años de

edad, sin embargo al analizar el objetivo primario de nuestro estudio, encontramos que la presencia de CD20 con intensidad mayor al 30% acorta aún más la supervivencia libre de recaída, la supervivencia libre de evento y la supervivencia global en comparación con enfermos que no comparten la expresión de CD20 con expresión mayor al 30%, hablando de pacientes menores de 35 años, se corrobora el buen pronóstico en este grupo de edad siempre y cuando no expresen más allá del 30% la intensidad del marcador de superficie CD20. Hemos encontrado que la expresión mayor del 30% de CD20 es un mal factor pronóstico para pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo que serán sometidos a quimioterapia intensiva, pero hemos de marcar que de acuerdo a resultados de significancia estadística el hecho de ser paciente no pediátrico con CD20 positivo incrementa el riesgo, mismas aseveraciones de las que trata Kantarjian HM¹⁵, et al en un estudio donde demuestra que los pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica alcanzan remisión de la enfermedad similar a grupos pediátricos pero no mantienen la remisión en tiempo igual que los pacientes pediátricos. Si bien no analizamos la asociación con otros factores de riesgo como presencia de cromosoma phi+ u otras aberraciones cromosómicas en leucemia linfoblástica aguda, el estudio presente demuestra la asociación que la expresión de CD20 guarda con la leucocitosis de debut y la edad de diagnóstico, este estudio se generó como un estudio cohorte retrospectivo comparativo en donde no se conoce la prevalencia de cromosoma Philadelphia para la población accesible y que pudiera afectar los valores predictivos positivos y negativos de este y del CD20. Es de mencionar que este estudio puede seguir generando mayor información para la población de pacientes atendidos en C.M.N 20 de Noviembre del I. S. S. T. E en su mayoría población mexicana, incrementando los datos con otras variables como aberraciones cromosómicas en leucemia linfoblástica aguda y otros datos que generen mayor información que ha sido esto lo que limitó la muestra de estudio

propuesta alcanzando sólo 91 pacientes de 100 propuestos en tamaño de muestra, así mismo valorar incluso el adicionar anticuerpo monoclonal anti CD20 al manejo de pacientes adultos con leucemia aguda de novo sometidos a protocolo de quimioterapia.

CONCLUSIONES.

La positividad del antígeno CD20 no influye en la remisión de la enfermedad.

La presencia del antígeno CD20 influye para la recaída en población mayor a 35 años.

Existe asociación directa entre la presencia de CD20 y la cantidad de leucocitos al diagnóstico de la enfermedad.

La supervivencia libre de recaída, libre de evento y la supervivencia global es mejor en los enfermos con expresión menor del 30% de CD20 y que sean menores de 35 años de edad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103: 4396-4407.
2. Thomas DA. Philadelphia chromosome positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:435-443.
3. McLaughlin P, Hagemeister FB, Grillo-Lopez AJ. Rituximab in indolent lymphoma: the single-agent pivotal trial. *Semin Oncol*. 1999;26:79-87.
4. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*. 2003;102: 3906-3911.
5. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106: 1569-1580.
6. Fayad L, Thomas D, Romaguera J. Update of the M. D. Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007; 8(suppl 2):S57-S62.
7. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, Morilla R, Catovsky D. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *J Clin Pathol*. 1998;51: 364-369.
8. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23: 4079-4088.
9. Czuczman MS, Olejniczak S, Gowda A, et al. Acquisition of rituximab resistance in lymphoma cell lines is associated with both global CD20 gene and protein down-regulation regulated at the pretranscriptional and posttranscriptional levels. *Clin Cancer Res*. 2008;14: 1561-1570.
10. Jazirehi AR, Vega MI, Bonavida B. Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res*. 2007; 67: 1270-1281.
11. Borowitz MJ, Shuster J, Carroll AJ, et al. Prognostic significance of fluorescence intensity of

surface marker expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group Study. *Blood*. 1997; 89: 3960-3966.

12. Jeha S, Behm F, Pei D, et al. Prognostic significance of CD20 expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006; 108: 3302-3304.

13. Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard- and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1990;8:994-1004.

14. 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: 547-561.

15. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of highdose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1995;86:2091-2097.

16. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1965; 53: 457-481.

17. Mantel N. Evaluation of survival data and two ew rank order statistics arising in its consideration. *J R Stat Soc*. 1966; 50: 163-170.

18. Fleming TR, Harrington DP. *Counting processes and survival analysis*. New York, NY: Wiley; 1991. 19. Cox DR. *Regression models and life tables*. *J R Stat Soc*. 1972; 34: 187-220.

20. Thomas DA, Kantarjian H, Faderl S, et al. Update of the modified hyper-CVAD regimen with or without rituximab as frontline therapy of adults with acute lymphocytic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma (LL) [abstract]. *Blood*. 2007; 110: 831a. Abstract 2824.

21. Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, et al. High survival rate in adult Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement [abstract]. *Blood*. 2007; 110: 159a. Abstract 518.

22. Santana VM, Crist WM, Rivera GK, Look AT, Behm FG, Raimondi SC, et al. Presenting features and treatment outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1990;4(2):87-90.

23. Nachman JB. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a new "age". *Rev Clin Exp Hematol* 2003; 7(3):261-269.
24. Nachman JB. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2005; 130(2):166-173.
25. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from trials ALL-BFM 86, 90 and 95. *Klin Padiatr* 2005 ;217(6):310-320.
26. López Hernández MA, Alvarado Ibarra M, et al. Adolescentes con leucemia aguda infoblástica de novo: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de adultos. *Gac Méd Méx* 2008; 144(6):485-489.
27. Rachel W, Di Bernardo M, Richards, Rossi D, et al. Association between single nucleotide polymorphism-genotype and outcome of patients with chronic and acute lymphocytic leukemia in a randomized chemotherapy trial. *Haematologica* 2011;96(10):1496-1503