



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**FACTORES PRONÓSTICOS PARA REMISIÓN
COMPLETA EN PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON
HIPER- CVAD FASE 1A VS 1B**

T E S I S

QUE PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA DEL ROSARIO ROMO ACERO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDADE

HEMATOLOGÍA



ASESOR: DR. JUAN FERNANDO PÉREZ ROCHA

MÉXICO, D. F

FEBRERO 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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTORA
DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR
LUIS ANTONIO MEILLON GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR
JUAN FERNANDO PÉREZ ROCHA
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 26/06/2013

DR. JUAN FERNANDO PEREZ ROCHA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FACTORES PRONOSTICOS PARA REMISION COMPLETA EN PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA TRATADOS CON HIPER- CVAD FASE 1A VS 1 B**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
8-2013-3601-106

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

Agradecimientos

A Dios

Al servicio de hematología de la UMAE Especialidades de CMN Siglo XXI

Por todo el apoyo para que se llevara a cabo este trabajo.

A mi asesor el Dr. Juan Fernando Pérez Rocha

Por todo su apoyo, paciencia, la enseñanza y su dedicación para realizar este trabajo

Al Dr. Luis Antonio Meillon García, Jefe del Servicio de Hematología

Por brindarme todas las facilidades para la realización de este trabajo

A la Dra. Susana Guerrero Rivera

Por su paciente y apoyo durante la realización del trabajo

Al Dr. Jony Ramos Blas

Por su dedicación, enseñanza y paciencia para que este trabajo pudiera concluir.

Dedicatoria

A mi madre

La mujer que ha estado conmigo en cada paso de mi vida apoyándome con su amor incondicional

A mi familia

Por todo el apoyo a lo largo de toda mi vida, y durante estos años de estudio

A todos los médicos de base del servicio de Hematología

A mis compañeros de viaje, Niña y Gerry

A los pacientes, que son la razón de existir de los médicos

ÍNDICE

I.	RESUMEN	1
II.	HOJA DE DATOS	2
III.	INTRODUCCIÓN.....	3
IV.	JUSTIFICACIÓN	8
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
VI.	OBJETIVO.....	9
VII.	HIPÓTESIS.....	9
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
	- Universo.....	10
	- Criterios de inclusión	10
	- Criterios de exclusión.....	10
	- Variables dependientes.....	10
	- Variables independientes.....	12
	- Método.....	13
	- Terapia.....	14
	- Análisis estadístico.....	15
IX.	ASPECTOS ÉTICOS.....	16
X.	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	17
XI.	RESULTADOS.....	18
XII.	DISCUSIÓN	28
XIII.	CONCLUSIONES.....	32
XIV.	ANEXOS.....	33
	- Hoja de recolección de datos.....	33
	- Infiltración a Sistema Nervioso Central.....	34
	- Riesgo citogenético.....	34
	- Inmunofenotipo.....	35
XV.	BIBLIOGRAFÍA	36

FACTORES PRONÓSTICOS PARA REMISIÓN COMPLETA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON HYPER- CVAD FASE 1A VS 1B

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una expansión clonal de blastos hematopoyéticos. Representa el 12% de todos los casos de leucemia, con una incidencia mundial de 1.4 por cada 100,000 personas. Los parámetros medidos al momento del diagnóstico pueden ser predictivos, y pueden ser o no suficientes para la remisión completa (RC). Estas características se han utilizado para identificar a los pacientes con bajo o alto riesgo de recaída, con el fin de adaptar el tratamiento. Se han identificado varios factores pronósticos para alcanzar la RC a las 4 semanas como: edad mayor de 35 años, cuenta de leucocitos >30,000. Recientemente se han introducido nuevas características como el cromosoma Filadelfia positivo y la infiltración al sistema nervioso central.

Objetivo: Determinar los factores clínicos y bioquímicos que se relacionen con una falta de respuesta a la fase IA vs IB del esquema Hyper CVAD.

Material y métodos: Cohorte retrospectiva. Se analizaron 52 pacientes, del Servicio de Hematología, de la UMAE Especialidades Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, tratados con esquema Hyper CVAD, de enero del 2010 a junio del 2013. Se realizó un aspirado de médula ósea y biometría hemática al día 28 de la fase IA y IB del esquema. Los datos demográficos son descritos por estadística descriptiva con media y DE en caso de tener distribución normal o con mediana en caso de ser libres de distribución, Se realizó análisis bivariado entre las variables predictoras y las que resultaron significativas fueron incluidos en análisis multivariado con regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 52 pacientes, con una media de edad de 31.6 años (18 – 60), el 53.8 % (28 pacientes) son hombres y 46.2 % (24 pacientes) son mujeres. Con una remisión completa del 79 % en la fase IA y 77 % en la fase IB. La supervivencia global fue del 50 % a 3 años. Se identificaron como factores de mal pronóstico para alcanzar la remisión completa (RC) en la IA el nivel elevado de deshidrogenasa láctica (DHL) 2 veces el valor normal ($p 0.021$) y expresión aberrante de marcadores mieloides ($p 0.048$). En el subanálisis de los pacientes a los que expresaron CD 20, se encontró que la aplicación de rituximab es un factor pronóstico para alcanzar RC en la IA ($p 0.04$). El único factor de mal pronóstico para alcanzar la RC en la fase IB fue no haber alcanzado la RC en la fase IA ($p 0.001$). Los factores con impacto negativo para la supervivencia global fue el nivel de Hb 8 gr/dl ($p 0.049$) y los leucocitos mayores a 20,000 ($p 0.026$).

Conclusiones: Los factores de mal pronóstico para alcanzar la RC en la fase IA son expresión de marcadores mieloides y nivel elevado de DHL. En los pacientes que expresan CD 20, se relacionó con la administración de rituximab. El factor pronóstico de mayor importancia para alcanzar la RC en la fase IB es haber alcanzado la RC en la IA.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda, Factores pronósticos, Esquema Hyper CVAD.

II. HOJA DE DATOS

1. Datos del alumno	
Apellido Paterno	Romo
Apellido Materno	Acero
Nombre	Alejandra del Rosario
Teléfono	0155 3707 8680
Correo electrónico	eilinel22@hotmail.com
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad de Hematología
No. de cuenta	511218424

2. Datos del asesor	
Apellido paterno	Pérez
Apellido materno	Rocha
Nombre	Juan Fernando
Puesto	Médico adscrito del servicio de Hematología
Institución	IMSS UMAE Especialidades. CMN Siglo XXI
Teléfono	5556276900 Ext. 21406.
Correo electrónico	jfernandoprocha@gmail.com

3. Datos de la tesis	
Título	Factores pronósticos para remisión completa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con esquema Hiper CVAD fase IA vs IB
No. de páginas	38
Año	2014
NUMERO DE REGISTRO	R – 2013 – 3601 – 106

III. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una expansión clonal de blastos hematopoyéticos, es una enfermedad altamente heterogénea.^{1,2} La LLA representa el 12% de todos los casos de leucemia, con una incidencia mundial de 1.4 por cada 100,000 personas, los países con la más alta incidencia son Estados Unidos, Suiza y Costa Rica. Representa el 80% de todos los casos de leucemia en los niños. En Estados Unidos se estiman 5,800 muertes al año. La presentación de los signos y síntomas son inespecíficos e incluyen fiebre, anemia, petequias y dolor óseo.³

Las características morfológicas y citoquímicas son esenciales en el estudio inicial. La médula ósea es generalmente hipercelular y se reemplaza con una población homogénea de blastos leucémicos. La médula ósea hipocelular con aumento del número de linfoblastos o hueso necrótico es una presentación poco frecuente. El grupo franco – americano – británico (FAB) ha descrito tres subtipos LLA con base a características morfológicas como son: tamaño celular, prominencia de nucléolos, grado de basofilia citoplasmática y vacuolización.⁴

La Organización Mundial de la Salud reconoce actualmente 3 subgrupos: la LLA con estirpe B, LLA con alteraciones genéticas recurrentes y la LLA de estirpe T. Además se clasifican con base en el grado de diferenciación de los linfoblastos según su inmunofenotipo.^{5,6}

Se cree que la LLA surge de células progenitoras de la médula ósea, que se comprometieron a un linaje B ó T. Estas células sufrieron varias lesiones genéticas que afectan su capacidad de autorrenovación ilimitada lo que ocasiona un arresto en la maduración. La etiología de la LLA es desconocida, solo en 5% se observa

asociación con la exposición de agentes cancerígenos o con predisposición por síndromes hereditarios.⁵

Algunas características clínicas y bioquímicas se han utilizado para identificar los pacientes con bajo o alto riesgo de recaída, con el fin de adaptar el tratamiento.⁷

Hoelzer, y Cols, han identificado varios factores para alcanzar la RC a las 4 semanas, entre los que se encuentran: edad mayor de 35 años, cuenta de leucocitos mayor a 30,000. Recientemente se han introducido nuevas características como el cromosoma filadelfia positivo y la infiltración al sistema nervioso central (SNC).⁸

Otros factores pronósticos incluyen características del huésped y la enfermedad, como el estado funcional, la función de órganos, fenotipo de las células leucémicas, cariotipo y la rapidez con la que logró la remisión completa. Con base a estas características los pacientes se dividen en riesgo estándar, los cuales representan un 25% de los pacientes, una tasa libre de enfermedad de 50 – 60% y los pacientes con riesgo alto, con una sobrevida global del 20% o menos. La presencia de cromosoma Filadelfia presente en 15 – 20 % de los pacientes, y un 35 – 50% de los pacientes con LLA pre B con CALLA positivo, tienen un peor pronóstico con una sobrevida global menor al 10% con quimioterapia sola.^{9,10,11}

El estudio de cariotipo ha sido utilizado para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y las implicaciones terapéuticas; se ha establecido que las anormalidades citogenéticas primarias son insuficientes para inducir la leucemia y que se requieren mutaciones secundarias.¹²

El estudio citogenética convencional y por FISH (fluorescencia de hibridación in situ) revela anormalidades cromosómicas recurrentes, en aproximadamente el

80% de los pacientes. Entre los que se encuentran la t(8:14), se observa en 1% de los adultos, se observa en la leucemia de Burkitt, y se relaciona con una alta incidencia de afectación al SNC al diagnóstico. La t(4:11) se observa hasta en un 60% en los niños. La t(9;22) se observa en 30% de los adultos, el cual se asocia con un pronóstico sombrío. Los pacientes con hipodiploidia se asocian con mal pronóstico.¹²

El examen histológico de una biopsia ósea normalmente se realiza sólo en casos de aspirado seco, sin embargo, también ha demostrado ser útil en la predicción de la evolución de los pacientes. El valor pronóstico ha sido poco investigado, sin embargo la fibrosis reticulínica se asocia a riesgo mayor de recaída.^{7, 13}

En el estudio de 128 pacientes sin tratamiento, se analizaron las biopsias óseas documentando fibrosis reticular, celularidad total, hematopoyesis residual, actividad mitótica y la infiltración blástica. En el análisis univariado la tasa de RC fue positivamente afectado por la actividad mitótica y la hematopoyesis residual. La sobrevida global fue influenciada positivamente por una mayor actividad mitótica de las células leucémicas y la persistencia de más de 2 líneas celulares normales residuales.⁷

La clasificación inmunofenotípica de la LLA tiene gran importancia con respecto a la caracterización de la enfermedad, el pronóstico y el tratamiento.

Shimizu, et al clasificaron a la LLA de células T en cuatro subgrupos, de acuerdo con el grado de diferenciación tímica. (pro – T, pre – T, T – cortical y T – medular), en los pacientes del grupo inmaduro (inmunofenotipo pro – T y pre – T) se observó menores niveles de deshidrogenasa láctica (DHL), menor frecuencia de tumor mediastinal y mayor expresión de antígenos mieloides. En el estudio que incluyo

36 pacientes se observó una tasa de RC más baja en el grupo de inmunofenotipo inmaduro en comparación con el grupo maduro, y la supervivencia global a los 3 años no fue estadísticamente significativa.¹⁵

La molécula CD20 es un antígeno específico de linaje B, la activación constitutiva de la supervivencia por la participación de las vías del FN κ B y ERK1/2 por CD20 resulta en la sobreexpresión de Bcl -2 que a su vez puede conferir una resistencia a los fármacos. La expresión de CD20 puede ser de relevancia pronóstica. Se observa en aproximadamente 40 – 50% de todos los casos de LLA de estirpe B.¹⁴ Se analizaron 253 adultos, la positividad del CD20 en al menos el 20% de las células se asoció con una duración de la RC a 3 años menor de 20 % vs 55% y la supervivencia global de 27% vs 40%. Por lo que se concluye que la expresión de CD20 es de mal pronóstico.¹⁴

El marcador CD117 se expresa en un gran subconjunto de los casos de LLA – T y T/leucemia mieloide aguda. La expresión única de CD117, no es específico para FLT3. Sin embargo, el inmunofenotipo TdT+/CD7+/CD13+/CD34+/CD117+ es sugerente de la mutación FLT3, con un sensibilidad del 100% y un especificidad del 94%.¹⁶

Con los modernos regímenes intensivos de quimioterapia, el pronóstico de la LLA infantil ha mejorado significativamente, con tasas de RC que superan el 90 % y con tasas de curación de aproximadamente el 80%. Sin embargo, en los adultos con los esquemas actuales, los resultados son más modestos con tasas de RC del 75% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 20 – 35%.⁹

En un estudio del protocolo Hyper CVAD se incluyeron 26 adultos con diagnóstico de LLA – B, los cuales recibieron Hyper CVAD, observándose RC el 81%, se

presentaron 5 muertes, el 70% alcanzó la RC a las 4 semanas, la tasa de supervivencia a 3 años fue de 49%. Las características que se asociaron con menor supervivencia fue la edad mayor de 60 años, mal estado general, anemia, trombocitopenia, blastos en sangre periférica y un nivel elevado de DHL.¹⁷

Kantarjian, et al realizaron un estudio en el que se incluyeron 185 pacientes tratados con esquema Hyper CVAD de los cuales 91% alcanzaron una RC y 6% murieron durante la inducción, con una supervivencia estimada a 5 años del 39%.¹¹

En el estudio de seguimiento, en el cual se realizó a los 63 meses, se observó una tasa de supervivencia a 5 años del 38% y la duración de la RC fue del 38%.

En el análisis multivariado para los factores pronósticos se observó una edad mayor a 45 años, leucocitosis mayor de 50,000, ECOG 3 -4, filadelfia positivo, persistencia de blastos en la médula ósea al día 14.¹⁸

Se realizó un estudio con 53 pacientes en población china entre junio del 2002 y octubre del 2006, los cuales se trataron con Hyper CVAD de 6 a 8 ciclos, en el cual se observó RC del 73.6% con una supervivencia a 2 años en el 82.9% de los pacientes. El análisis de factores pronósticos, reveló un valor significativo para la presencia de hepatomegalia y la t(9:22).^{19,20}

IV. JUSTIFICACIÓN

La LLA representa un problema hematológico que afecta a una proporción importante de la población aún en edad productiva. El tratamiento actual incluye múltiples esquemas de quimioterapia de régimen intenso con alta toxicidad, sin embargo, aún con pobres índices de sobrevida global.

En el servicio de Hematología, de la UMAE Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se atienden aproximadamente 40 nuevos casos de pacientes con LLA por año, de las cuales el 60 % se presentan en individuos menores de 60 años, quienes reciben tratamiento con el esquema Hyper CVAD.

El régimen de Hyper CVAD es uno de los esquemas principales utilizados para tratar la LLA, sin embargo, se desconocen los factores que predicen una respuesta favorable con la primera fase del esquema Hyper CVAD.

Se han descrito en la literatura factores pronósticos para el riesgo de recaída, relacionados con la característica de la enfermedad, sin embargo existen pocas publicaciones sobre los factores que condicionan una falta de respuesta al primer ciclo de Hyper CVAD, lo que predice un alto riesgo de recaída. Con este estudio se pretende identificar esos factores que predisponen a la falta de respuesta en los pacientes; así mismo, evaluar el impacto al lograr la remisión completa tardía contra una temprana al finalizar el esquema Hyper CVAD con el fin de identificar pacientes que se puedan beneficiar de otro esquema de reinducción posterior al fallo de la fase IA de Hyper CVAD en nuestra población.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas que predicen RC a la fase IA del esquema Hyper CVAD en pacientes con LLA?

VI. OBJETIVO

Determinar factores clínicos y bioquímicos que se relacionen con RC a la fase IA del esquema Hyper CVAD en pacientes con LLA.

VII. HIPÓTESIS

Existen factores clínicos y bioquímicos al momento del diagnóstico que pueden predecir una falta de respuesta con la fase IA de Hyper CVAD.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: cohorte retrospectiva, observacional.

- Universo de trabajo:

Pacientes con LLA tratados en el Hospital de Especialidades en el servicio de Hematología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, tratados con el esquema Hyper CVAD, durante el periodo de enero del 2010 a junio del 2013.

- Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Cualquier género
- Que hayan recibido como esquema de tratamiento Hyper CVAD
- Que cuenten con estudio de inmunofenotipo.

- Criterios de exclusión:

- Pacientes en recaída medular vistos por primera vez en el servicio.
- Pacientes con datos incompletos en el expediente.

- Variables dependientes:

- Remisión Completa: con una biometría hemática normal (Neutrófilos $>1000 \times 10^9/L$, plaquetas $> 100,000 \times 10^9/L$) y $<$ del 5% de blastos en un aspirado de médula ósea, sin datos de enfermedad extramedular.⁶

- Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica.
- Remisión Completa con respuesta hematológica incompleta: < del 5% de blastos en un aspirado de médula ósea, con plaquetas <100,000/ μ L y neutrófilos <1000/ μ L. No recurrencia en 4 semanas.⁶
 - Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica.
- Actividad Leucémica: >5% de blastos en un aspirado de médula ósea.⁶
 - Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: dicotómica.
- Actividad extramedular: Adenomegalias, esplenomegalia, infiltración a piel o encías corroborada por biopsia, infiltración testicular e infiltración a sistema nervioso central.⁶
 - Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: dicotómica.
- Enfermedad refractaria: Falla para alcanzar la remisión completa post quimioterapia de inducción.⁶
 - Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: dicotómica.
- Recaída de la enfermedad: reaparición de blastos en sangre periférica o médula ósea (>5%) o a cualquier lugar extramedular posterior a alcanzar remisión completa.⁶
 - Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: dicotómica.
- Respuesta global: Respuesta completa + respuesta completa con respuesta hematológica incompleta.⁶
 - Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: dicotómica
- Supervivencia libre de enfermedad: Tiempo transcurrido entre que se documentó remisión completa hasta recaída o muerte.
 - Tipo de variable: cuantitativa. Escala de medición: Meses

- Supervivencia global: Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad hasta la defunción o término del estudio.
 - Tipo de variable: Cuantitativa. Escala de medición: Meses
 - Muerte: Término de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático. Se trata del final del organismo vivo que se había creado a partir de un nacimiento.
 - Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Dicotómica
- Variables Independientes
- Edad: Es el intervalo de tiempo estimado o calculado entre el día, mes y año del nacimiento, y el día, mes y año en que ocurre el hecho expresado en unidad solar de máxima amplitud que se haya completado, o sea, años para los adultos y niños. Tipo de variable cuantitativa, Escala de medición: años cumplidos
 - Índice de Masa Corporal: Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. Tipo de variable cuantitativa, Escala de medición: de acuerdo al índice
 - Esplenomegalia: Por ultrasonido: bazo mayor de 13 cm. Tipo de variable cualitativa. Escala de medición: dicotómica.
 - Hepatomegalia. Se determinara por ultrasonido. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Dicotómica.
 - Masa mediastinal: Presencia de ensanchamiento mediastinal en una radiografía simple de tórax. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Dicotómica.

- Cuenta de leucocitos en la biometría hemática. Tipo de variable: Cuantitativa. Escala de medición: células por microlitro.
 - Fiebre: Temperatura oral en una ocasión mayor de 38.3°C o temperatura >38°C sostenida por una hora o más. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Dicotómica.
 - Infiltración a sistema nervioso central: presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Ordinal. (Anexo 2)
 - Cariotipo: Juego completo de los pares de cromosomas de una célula, de forma, tamaño y número característicos de cada especie. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Ordinal. (Anexo 3)
 - Inmunofenotipo: Caracterización de los marcadores de membrana presentes en las células mediante métodos de laboratorio. (Anexo 4). Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Ordinal.
- Métodos:
- Una vez establecido el diagnóstico de LLA mediante aspirado de médula ósea, biopsia de hueso e inmunofenotipo; los pacientes fueron sometidos a diversos estudios para valorar la función orgánica, que incluyen historia clínica completa, examen físico, biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, depuración de creatinina, pruebas de función hepática, ultrasonido abdominal, radiografía de tórax, y cariotipo antes de recibir la quimioterapia.

- Terapia:
- Los pacientes fueron tratados con 4 ciclos de esquema Hyper CVAD, se administraron las fase A (1, 3, 5 y 7) alternando con la fase B (2, 4, 6 y 8), con un tiempo entre cada fase de 21 – 28 días.
- Fases A:
 - o Ciclofosfamida 300 mg/m²SC intravenosa (IV) por 6 dosis, en infusión de 3 horas cada 12 horas del día 1 al 3 del ciclo, Mesna a 600 mg/m² IV, por 3 dosis, en infusión de 24 horas, cada 24 horas, del día 1 al 3 del ciclo. Daunorrubicina a 45 mg/m²SC, por 1 dosis, en infusión de 1 hora, el día 4 del ciclo. Vincristina 1.4 mg/m²SC, IV, 2 dosis, con dosis máxima de 2 mg, los días 1 y 11 del ciclo. Dexametasona 40 mg IV, cada 24 horas los días 1 al 4 y 11 al 14 del ciclo.
- Fase B:
 - o Metotrexate 1000 mg/m²SC, IV en infusión continua de 24 horas, el día 1 del ciclo, seguido de administración de ácido folínico 50 mg IV 12 horas posteriores al término del metotrexate, y continuo con 15 mg IV c/6 horas hasta completar 8 dosis. Citarabina 3000 mg/m²SC IV, por 4 dosis, en infusión de 3 horas cada 12 horas los días 2 – 4 del ciclo.
- Profilaxis a Sistema Nervioso Central (SNC)
 - o Se realizó punción lumbar los días 2 y 7 de los ciclos IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV A y IV B, con aplicación de quimioterapia intratecal con dexametasona 8 mg, metotrexate 12 mg y citarabina 40 mg.
- Ajuste de la dosis:
 - o Vincristina 1 mg en caso de Bilirrubina total (BT) > 2 g / dl.

- Doxorubicina o daunorrubicina al 75 % de la dosis en caso de BT 2 – 3 g/dl, al 50 % con BT 3 – 4 g/dl y al 25 % con BT > 4 g/dl.
- Metotrexate al 50% para creatinina mayor a 2 gr/dl, al 25 % para Cr. Mayor a 3 g/dl ó al 50 % - 25 % en caso de nefrotoxicidad por daunorrubicina en pacientes con intestino corto o con compromiso gástrico.
- Cuidados de soporte:
 - Se inició apoyo con factor estimulante de colonia de granulocitos (FEC-G) al término de la quimioterapia. Se brindó apoyo transfusional en caso de concentrados eritrocitarios, cuando presentaban datos de síndrome anémico o presentaban una Hb menor 8, y con plaquetas obtenidas por aféresis en caso de presentar hemorragia o tener plaquetas menores a 20,000.
- Recolección de datos: Se procedió a aplicar la hoja de recolección de datos (Anexo 1), a los expedientes de los pacientes seleccionados.
- Análisis estadístico: Los datos demográficos fueron descritos por estadística descriptiva con media y DE en caso de tener distribución normal o con mediana en caso de ser libres de distribución, Se realizó análisis bivariado entre las variables predictoras y las que resultaron significativas fueron incluidas en análisis multivariado con regresión logística. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 21 para el análisis de resultados.

IX. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cumple con los requisitos de Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos ISBN 92 9036 0569. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 1993, Ginebra y los citados en el artículo 100 incisos I al VII y en el artículo 101 de la Ley General de Salud en México.

El estudio se basará en los principios básicos de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial – Guía de recomendaciones para los médicos. Biomédica en personas – adoptada por la 18 asamblea médica mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 asamblea médica mundial, Tokio, Japón, octubre de 1965.

Los procedimientos se ajustan al Reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de experimentación en seres humanos y en el instructivo para la Operación de la Comisión de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

No se requiere carta de consentimiento informado, debido a que se trata de un estudio retrospectivo, no se utilizaron identificadores y los nombres de los pacientes no se darán a conocer en publicaciones ni presentaciones.

X. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos Humanos:

- Se contó con la colaboración de médicos adscritos y residentes del servicio de hematología, así como a los químicos encargados del laboratorio de hematología especial para realizar el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Además del personal del hospital como son enfermeras para la atención del paciente durante su hospitalización y aplicación de quimioterapia.

Recursos institucionales

- La quimioterapia empleada se encuentra dentro de cuadro básico de medicamentos del instituto mexicano del seguro social.
- Equipo para realización de aspirado de médula ósea y punción lumbar.

Factibilidad

- En el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, se atienden a un número suficiente de pacientes, y el tratamiento empleado figura dentro del cuadro básico, por lo que no requiere realización o aplicación de procedimientos ajenos al servicio.

XI. RESULTADOS

Se incluyeron 52 pacientes del Servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI tratados con esquema Hyper CVAD de enero del 2010 a junio del 2013, que cumplieron los criterios de inclusión. Observándose las siguientes características, una media de edad de 31.6 años con un rango de 18 – 60 años. De los cuales el 53.8 % (28 pacientes) son hombres y el 46.2 % (24 pacientes) son mujeres. Tabla 1.

Las principales características clínicas al diagnóstico incluyeron esplenomegalia en un 81% (42 pacientes), hepatomegalia en un 73 % (38 pacientes), solo un 1 paciente presentó masa mediastinal, un 23 % (12 pacientes) presentaron adenomegalia, el 35 % (18 pacientes) presentaron fiebre al diagnóstico. Tabla 1.

El análisis inicial en la biometría hemática mostró una media de hemoglobina de 8.3 gr/dl (15 – 3.8), con un valor de leucocitos promedio de $83.000 \times 10^9/L$ (0.46 – 623,000), el nivel de plaquetas se reportó con una media de $58,000 \times 10^9/L$ (4 – 220,000). El valor al diagnóstico de la deshidrogenasa láctica (DHL) se encontró con una media de 981 UI/L (288 – 17,000). Tabla 1.

La clasificación por inmunofenotipo mostró una prevalencia mayor de la leucemia linfoblástica aguda B Común e un 73 % (38 pacientes), se observó inmunofenotipo pre – B en un 21 % (11 pacientes) y solo se encontró un 6 % de estirpe T. La expresión de marcadores aberrantes de linaje mielóide (CD13, CD33 y CD15) se observó en el 46 % de los pacientes. Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes n = 52

	<i>Edad</i>
<i>Rango (media)</i>	31.6 años (18 – 60)
	<i>Género. n(%)</i>
<i>Masculino</i>	28 (54)
<i>Femenino</i>	24 (46)
	<i>Características clínicas. n(%)</i>
<i>Esplenomegalia</i>	42 (81)
<i>Hepatomegalia</i>	38 (73)
<i>Masa mediastinal</i>	1
<i>Adenomegalias</i>	12 (23)
<i>Fiebre</i>	18 (35)
	<i>Estudios de laboratorio. media(rango)</i>
<i>Hemoglobina</i>	8.3 gr/dl (15 – 3.8)
<i>Leucocitos</i>	83,000 x10 ⁹ /L (0.46 – 623,00)
<i>Plaquetas</i>	58,000 x10 ⁹ /L (4,000 – 220,000)
<i>Deshidrogenasa Láctica</i>	981 UI/L (288 – 17,000)
	<i>Inmunofenotipo. n(%)</i>
<i>LLA – B Común</i>	38 (73)
<i>LLA pre B</i>	11 (21)
<i>LLA – T</i>	3 (6)
<i>Marcadores mieloides</i>	24 (46)
<i>CD 20</i>	33 (60)

LLA: Leucemia linfoblástica Aguda

La presencia de CD 20 positivo se observó en el 64 % (33 pacientes). En el análisis de los pacientes que fueron positivos para CD20, se incluyó la administración de rituximab el cual se aplicó en el 54% (18 pacientes). Tabla 2. Mostró tener impacto como factor pronóstico para alcanzar la remisión completa en IA con un p 0.04. No se observó impacto en la sobrevida global a 3 años y riesgo de recaída graficado con Kaplan – Meier. Figura 1 y 2.

Tabla 2. Expresión de CD 20 n = 33

<i>Con administración de rituximab</i>	18 (54%)
<i>Sin administración de rituximab</i>	15 (46 %)

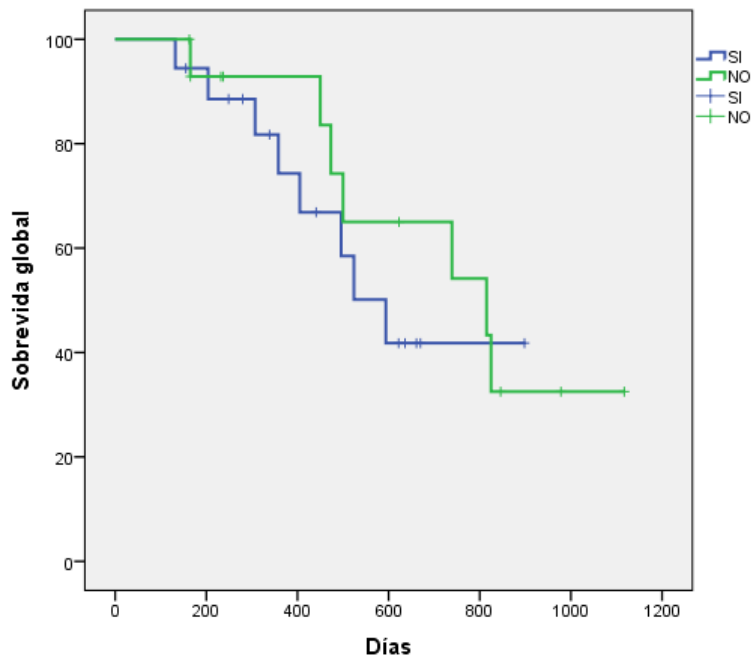


FIGURA 1. Sobrevida global de los pacientes con expresión CD 20 a los que se les administró rituximab en comparación a los que no se les administró. No se observa significancia estadística con un valor de p 0.445

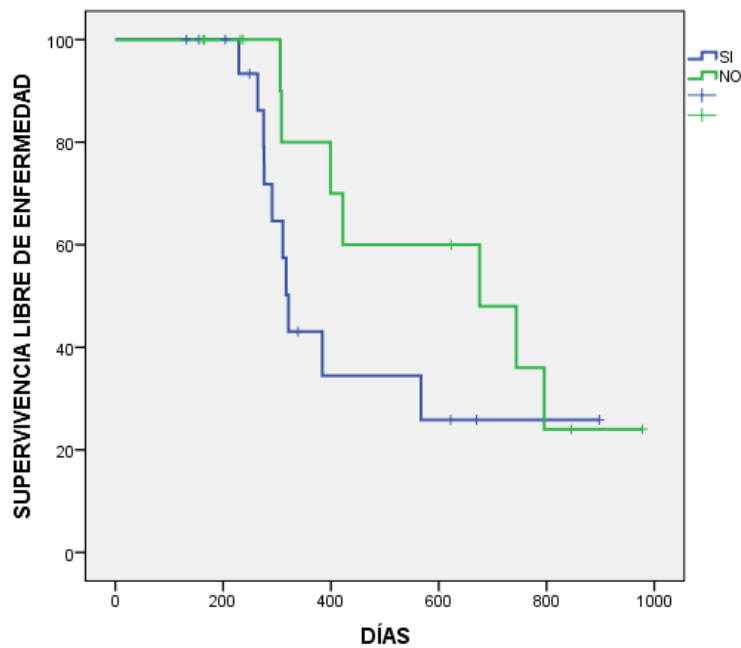


FIGURA 2. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con expresión CD 20 a los que se les administró rituximab en comparación a los que no se les administró. No se observa significancia estadística con un valor de p 0.165

La asignación de riesgo citogenético solo se pudo realizar en 34 pacientes ya que 18 pacientes no contaban con cariotipo al diagnóstico o no se observó crecimiento

en las metafases, observándose un 42 % (22 pacientes) con riesgo intermedio, presentando cariotipo normal los 22 pacientes y un 23 % de riesgo alto (12 pacientes), presentando 5 pacientes t(9:22), y 7 pacientes cariotipo complejo.

Figura 3.

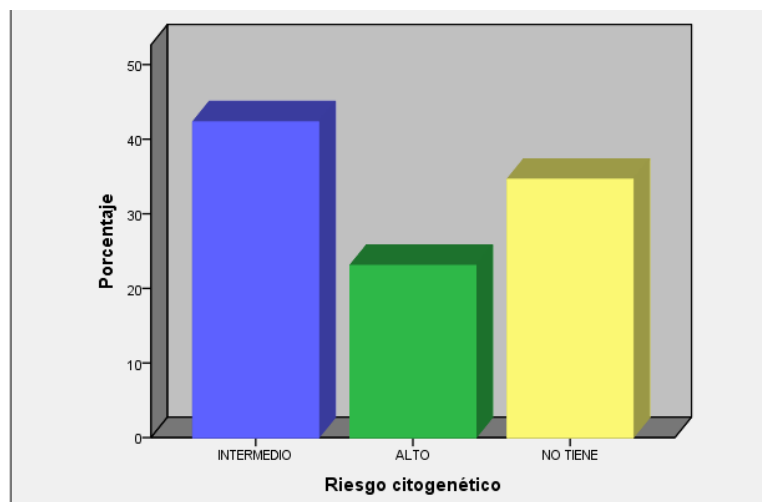


FIGURA 3. Riesgo citogenético de los pacientes. 18 pacientes no contaban con cariotipo al diagnóstico

Se encontró que la media de los días de recuperación de la fase IA de Hyper CVAD fue de 19 días (10 – 32 días). El valor de la DHL al final de la IA se normalizó en el 60 % de los pacientes. Presentaron fiebre asociada a neutropenia durante la fase IB un 75 % (39) de los pacientes. Se observó infiltración al sistema nervioso central durante la IB en un 9 % de los pacientes.

La remisión completa obtenida con la fase IA de Hyper CVAD fue en un 79 % (41 pacientes), Figura 4 y en la IB fue de 77 % (40 pacientes) Figura 5. Observándose un 23 % (12 pacientes) de refractarios primarios a esquema Hyper CVAD. No se presentaron muertes durante la aplicación del primer ciclo de Hyper CVAD.

Remisión completa durante la fase IA de Hyper CVAD

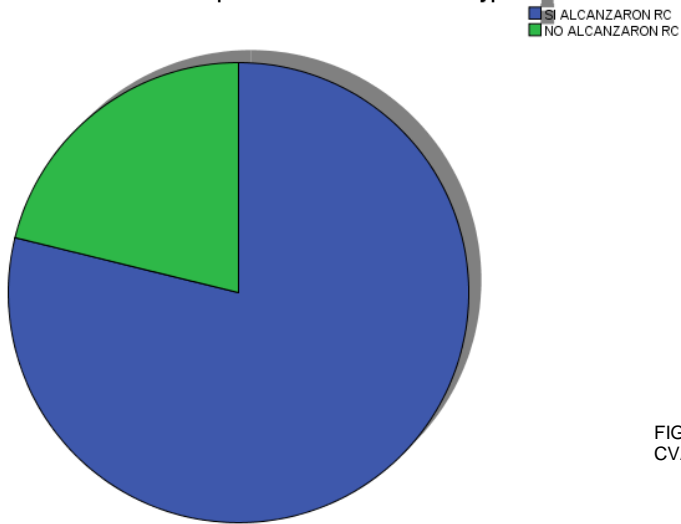


FIGURA 4. Remisión completa en la fase IA de Hyper CVAD. Se observó en el 79 % de los pacientes.

Remisión completa en la fase IB de Hyper CVAD

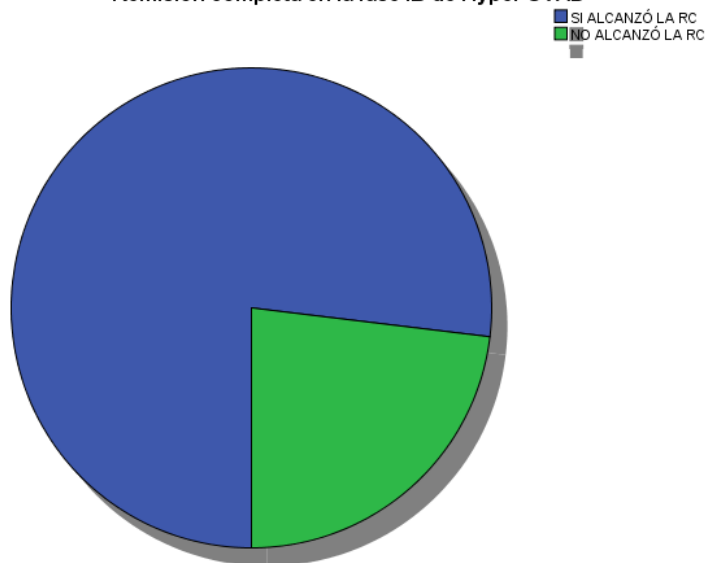


FIGURA 5. Remisión completa en la fase IB de Hyper CVAD. Se observó en el 77 % de los pacientes.

Se analizó mediante gráficas de Kaplan – Meier la sobrevida global encontrándose en 50% estimada a 3 años, Figura 6 y la supervivencia libre de enfermedad es del 50 % estimada a 3 años, Figura 7.

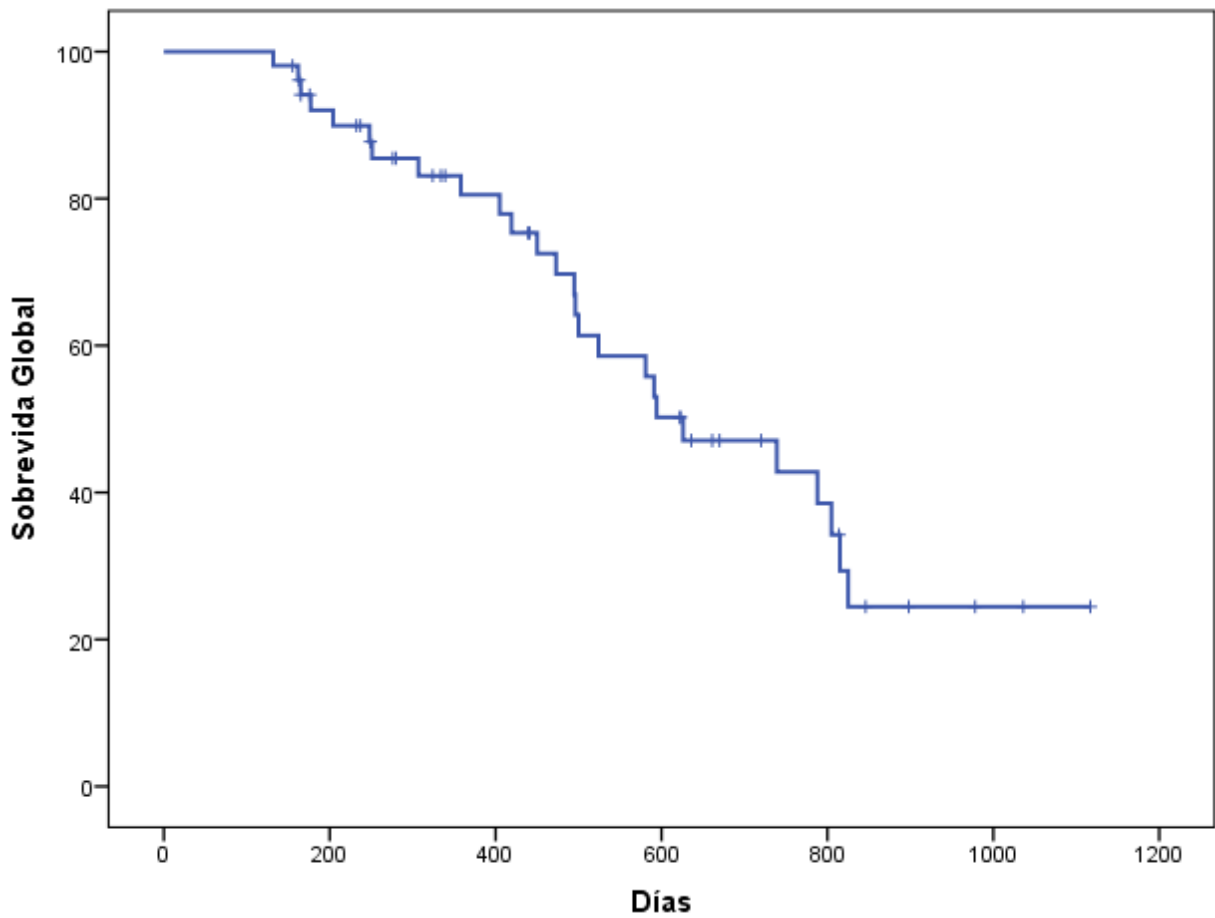


FIGURA 6. Sobrevida Global a 3 años, se observó en un 50 %

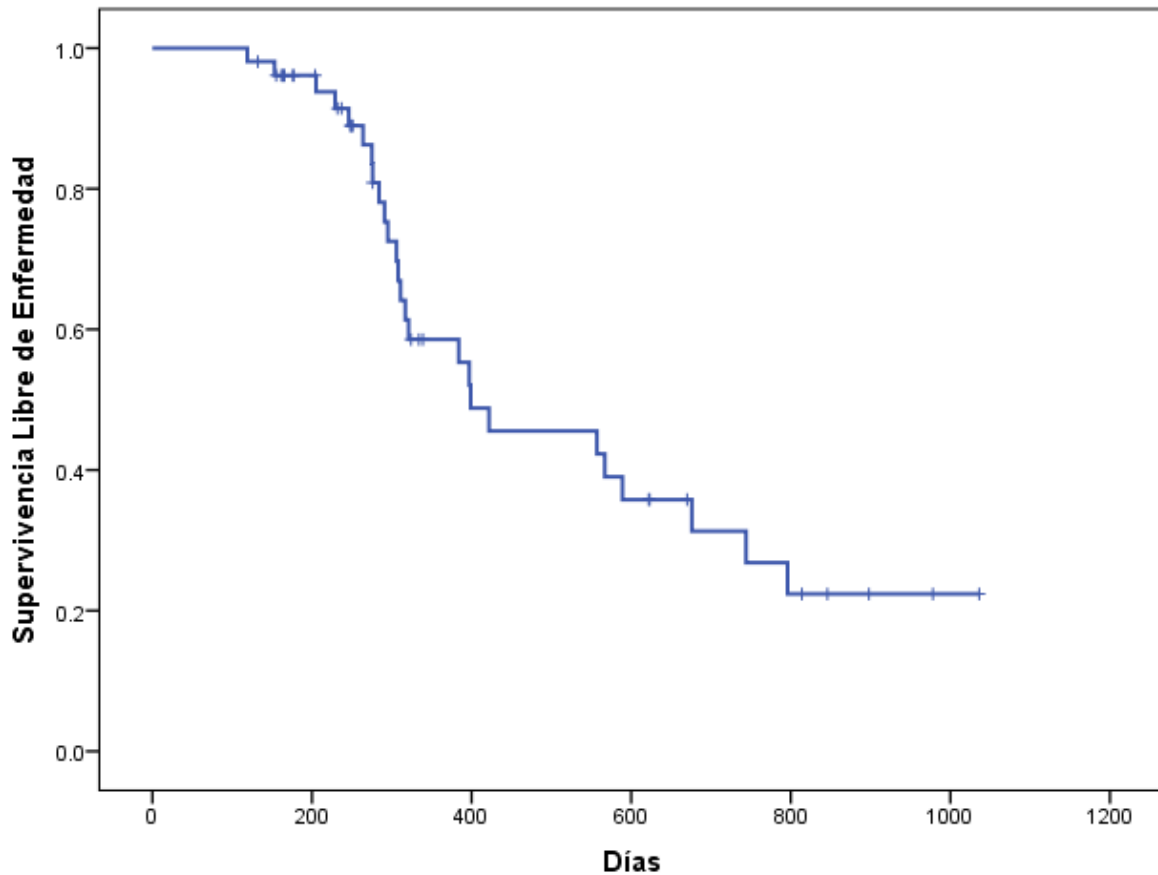


FIGURA 7. Supervivencia Libre de Enfermedad a 3 años se encontró en un 50%

Se realizó un análisis multivariado de las variables que se han identificado en la literatura para riesgo de recaída para identificar los factores que puedan influir en una falta de respuesta en la fase IA, incluyéndose las siguientes variables: edad al diagnóstico, género, hemoglobina inicial, nivel de leucocitos, trombocitopenia, esplenomegalia, hepatomegalia, inmunofenotipo, expresión de marcadores mieloides, expresión de CD 20, riesgo citogenético, nivel de DHL y presencia de fibrosis en la médula ósea. Observándose con significancia estadística la expresión aberrante de marcadores mieloides ($p 0.048$) y la elevación de la DHL 2 veces el valor normal ($p 0.021$). Tabla 3

Tabla 3. Análisis multivariado para la remisión completa en la fase IA de Hyper CVAD

Característica	Valor de p
Edad	0.923
Género	0.263
Nivel de Hemoglobina menor a 8 g/dl	0.160
Leucocitos mayores a 20,000 cel/ μ L	0.093
Plaquetas menor a 20,000 cel/ μ L	0.405
Nivel de DHL 2 veces el valor normal	0.021
Inmunofenotipo	0.603
Expresión de marcadores mieloides	0.048
Cariotipo	0.140
Esplenomegalia	0.456
Hepatomegalia	0.977
Adenomegalia	0.672
Fibrosis en biopsia de hueso	0.111

Se realizó análisis multivariado para identificar los factores que puedan predecir una pobre respuesta la fase IB de Hyper CVAD, incluyéndose las siguientes variables: edad al diagnóstico, género, hemoglobina inicial, nivel de leucocitos, trombocitopenia, esplenomegalia, hepatomegalia, inmunofenotipo, expresión de marcadores mieloides, expresión de CD 20, riesgo citogenético, nivel de DHL al diagnóstico y al final de la IA, presencia de fibrosis en la médula ósea, tiempo de recuperación, presencia de infiltración al sistema nervioso central, y remisión completa con la fase IA de Hyper CVAD. Encontrándose impacto estadístico significativo alcanzar la remisión completa en la fase IA con un $<p 0.001$ y el tiempo de recuperación de la fase IA menor a 15 días con un valor de $p 0.041$.

Tabla 4.

Tabla 3. Análisis multivariado para la remisión completa en la fase IB de Hyper CVAD

Característica	Valor de p
Edad	0.284
Género	0.729
Nivel de Hemoglobina menor a 8 g/dl	0.077
Leucocitos mayores a 20,000 cel/ μ L	0.195
Plaquetas menor a 20,000 cel/ μ L	0.567
Nivel de DHL 2 veces el valor normal	0.208
Inmunofenotipo	0.338
Expresión de marcadores mieloides	0.108
Cariotipo	0.145
Esplenomegalia	0.572
Hepatomegalia	0.371
Adenomegalia	0.173
Fibrosis en biopsia de hueso	0.208
Remisión completa en fase IA	0.000
Nivel de DHL normal al final de la fase IA	1.000
Infiltración al SNC	0.453

SNC: Sistema nervioso central

Dentro de las características analizadas para impacto pronóstico en la supervivencia se encontró el nivel de hemoglobina menor a 8 gr/dl con una p 0.049. Figura 8 y leucocitosis mayor a 20,000 cel/ μ l con un p 0.026. Figura 9.

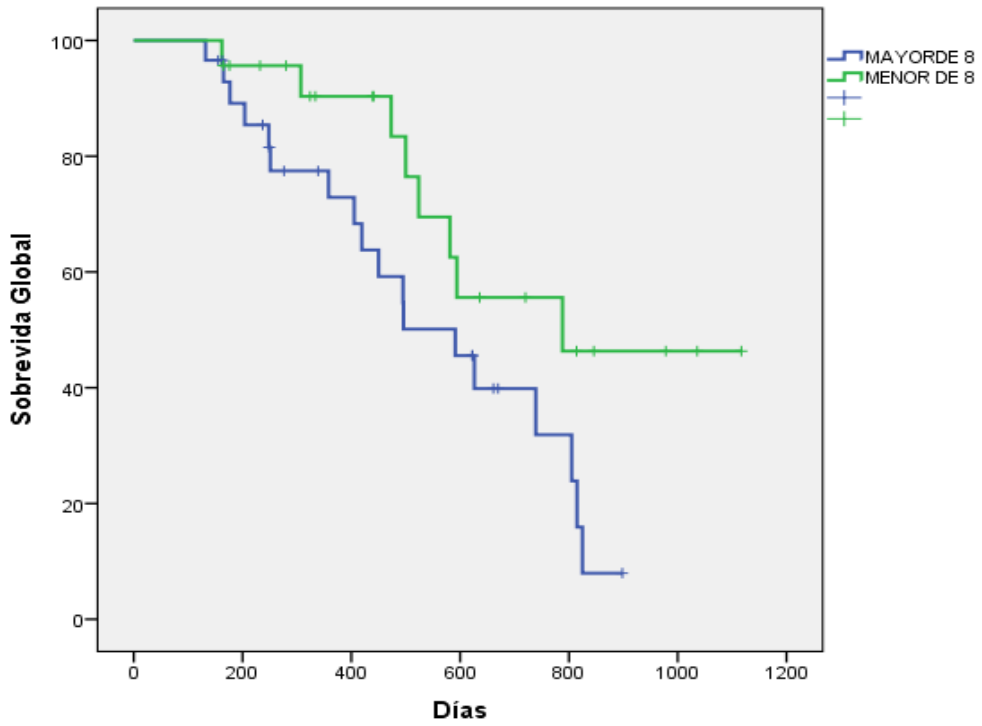


FIGURA 8. Sobrevida global de los pacientes en relación al grado de anemia al diagnóstico menor de 8 gr/dl, encontrándose una p 0.049.

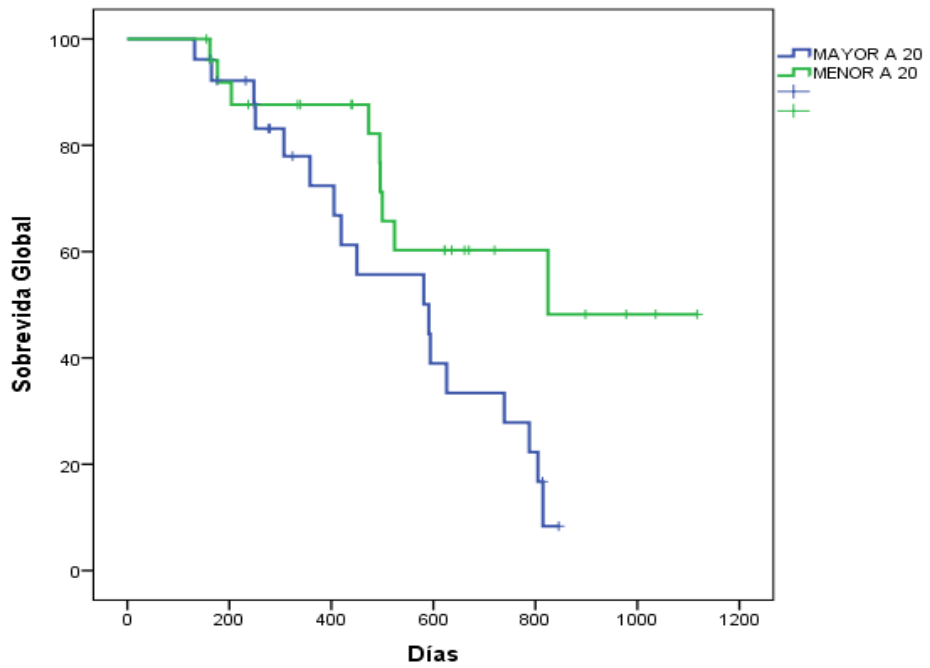


FIGURA 9. Sobrevida global de los pacientes en relación la cuenta de leucocitos mayor a 20,000 cél/ μ L al diagnóstico, con una p 0.021

XII. DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia hematológica la cual se ha relacionado con una baja tasa de remisión completa, baja sobrevida global en los pacientes adultos, con una alta tasa de recaída, por lo que actualmente uno de los esquemas de quimioterapia más utilizados a nivel mundial es el Hyper CVAD. Existe un gran número de estudios los cuales evalúan el riesgo pronóstico de recaída, sin embargo no se han identificado factores que predispongan a una falta de respuesta de respuesta a tratamiento a la inducción.

La tasa de remisión completa durante la fase IA de Hyper CVAD fue del 79 %, acorde con lo reportado en la literatura donde Thomas et al¹⁷ donde se encontró una remisión completa fue del 70%.

En los datos obtenidos en el estudio se observó que la expresión de marcadores mieloides como aberraciones en el inmunofenotipo presenta significancia estadística para la falta de respuesta a la inducción con la fase IA del esquema Hyper CVAD, algo no reportado en la literatura. Perdiendo significancia estadística para la fase IB de Hyper CVAD, lo cual puede estar en relación con la aplicación de citarabina a dosis altas durante esta fase.

El tipo estirpe de la leucemia (B ó T) no mostro impacto en la remisión completa, contrario a lo reportado en la literatura, lo cual puede estar en relación con el bajo número de pacientes que se encontró en el estudio con LLA de linaje T.

Las características clínicas al diagnóstico como presentar esplenomegalia, adenomegalias, fiebre o hepatomegalia que en el estudio de Jian Yong, et al,

mostró tener relevancia como factor de mal pronóstico para no alcanzar remisión completa.²⁰ En este estudio, no mostró tener relevancia como factor pronóstico.

La deshidrogenasa láctica que desde 1980 se han realizado múltiples estudios que lo ha identificado como factor pronóstico de riesgo de recaída, mostró tener significancia estadística como factor pronóstico para alcanzar la remisión completa en la fase IA de Hyper CVAD. Sin embargo no afectó la sobrevida global.

En el análisis de los factores relacionados para alcanzar la remisión completa en la fase IB de Hyper CVAD ninguna de las características clínicas o bioquímicas analizadas mostraron tener relevancia para alcanzar o sostener la remisión completa. El único factor fuertemente relacionado con una $p < 0.001$ fue haber obtenido la remisión completa durante la fase IA de Hyper CVAD. Lo que nos indica que es necesario realizar más estudios al respecto para valorar el cambio temprano de esquema, en lugar según lo reportado en la literatura, en el esquema original donde se aplicaba hasta la fase IIB del segundo ciclo para valorar la remisión completa.

La infiltración al sistema nervioso central no mostró tener significancia estadística para alcanzar la remisión completa en la fase IB, la tasa de infiltración al diagnóstico se reportó en un 8 % menor a lo reportado en la literatura que se ha reportado de un 10 – 20 %, ^{1,2,5} lo cual puede estar en relación con el hecho de no realizar punción lumbar en la fase IA de Hyper CVAD.

Un marcador que se ha descrito como de mal pronóstico es la expresión de CD20, Thomas, et al, reportaron una sobrevida libre de enfermedad menor comparado con los pacientes que no lo expresan (20 vs 55 %) ¹⁴, en este estudio no se observó impacto en la sobrevida ni el riesgo de recaída.

Sin embargo en el análisis de los pacientes positivos a CD 20 a los cuales se les administró rituximab, se asoció una mayor tasa de remisión completa, no se encontraron estudios en la literatura en este aspecto.

Existen pocos estudios que evalúen la biopsia ósea como factor pronóstico, dentro de lo que se ha descrito es la fibrosis y la presencia de hematopoyesis residual,^{7,13} en este estudio no demostró tener alguna relevancia pronóstica.

La sobrevida global a 3 años fue del 49% en el estudio de Thomas⁹, acorde lo reportado en nuestro estudio donde fue del 50 %. No se observaron muertes durante la inducción, en contraste a lo reportado en la literatura donde la mortalidad oscila entre un 5 – 10%, en los diferentes estudios.^{9,10,11,17,18,19,20}

Este estudio no fue diseñado para la obtención de datos de factores de pronósticos que afecten la sobrevida global y la supervivencia libre de enfermedad, sin embargo, dentro de los datos recopilados encontramos que los factores que se han visto que han impactado la sobrevida global, los encontrados en este estudio con significancia estadística son hemoglobina menor de 8 gr/dl, y el nivel de leucocitos mayor a 20,000, contrario a lo reportado en la literatura donde se ha observado, que en LLA de linaje B la cifra de leucocitos que se ha establecido como de mal pronóstico son de 30,000.^{1,2} No mostrando significancia otros factores que si influyen en la tasa de respuesta para alcanzar respuesta durante la inducción como el nivel de DHL y la expresión de marcadores mieloides, lo cual se puede ver impactado ya de forma global por la aplicación de citarabina durante las fases B de Hyper CVAD.

Es importante realizar más estudios en nuestra población, con el fin de identificar factores que puedan influir en la sobrevida, así mismo con el hecho de alcanzar la remisión completa, y mejorar los esquemas actuales con el fin de alcanzar una mayor sobrevida global.

XIII. CONCLUSIÓN

- La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad heterogénea.
- Los factores pronósticos que influyen para alcanzar la remisión completa en la fase IA de Hyper CVAD son nivel elevado de deshidrogenasa láctica y la expresión de marcadores aberrantes de estirpe mieloide (CD 13, CD15 y CD 33).
- Los pacientes que expresan CD 20, se encontró como factor de mal pronóstico para alcanzar la remisión completa en la IA, la falta de administración de rituximab.
- El factor pronóstico más importante para tener remisión completa durante la fase IB de Hyper CVAD es el hecho de alcanzar remisión completa en la fase IA de Hyper CVAD.
- Con el esquema Hyper CVAD se alcanzan tasas de remisión completa en un 79 % durante la fase IA. Sobrevida global del 50 % estimada a 1000 días de seguimiento.
- La anemia menor a 8 gr/dl y la leucocitosis mayor a 20,000 al diagnóstico son factores que impactan en la sobrevida global a 3 años.

XIV. ANEXOS

Anexo 2: Hoja de recolección de datos

Iniciales NOMBRE:					NSS:				
EDAD:		SEXO:		PESO:		TALLA:		IMC:	
FECHA DE DX:					ECOG				
COMORBILIDADES:									
LABORATORIOS DE INGRESO:									
HB	LEU	NT	LT	PLAQ	DHL	TGO	TGP	ALB	
UREA	CR	NA	K	CA	MG	DCR			
FSP:	% Blastos								
AMO:	% Blastos				Clasif. FAB:				
BAZO:			HEPATOMEGALIA			ADENOPATIAS			
FEVI			FIEBRE			MASA MEDIASTINAL			
INMUNOFENOTIPO:									
PRO B		COMÚN			PRE B		B MADURA		
PRO T		PRE T			CORTICAL		MEDULAR		
CD20		CD10		CD13		CD33		CD117	
CARIOTIPO:									
BIOPSIA DE HUESO:									
Celularidad		Hemosiderina			Fibrosis		H.Residual:		
DIAS DE RECUPERACIÓN:									
FIEBRE:									
AMO DÍA 21:									
% Blastos			Eritroide			Granulocitos			
FSP: % Blastos									
LABORATORIOS POST IA:									
HB	LEU	NT	LT	PLAQ	DHL	TGO	TGP	ALB	
UREA	CR	NA	K	CA	MG				
BAZO:			HEPATOMEGALIA			ADENOPATIAS			
PL	SNC 1			SNC 2			SNC 3		
AMO DÍA 28 IB									
% Blastos			Eritroide			Granulocitos			
FSP: % Blastos									
MUERTE:									
IA					IB				
TERMINARON HCVAD									
IA					IB				
RECAIDA TEMPRANA									
IA					IB				

Anexo 2: Infiltración a Sistema Nervioso Central

Clasificación	Características
SNC – 1	Punción lumbar no traumática sin blastos y < 5 cel/μl
SNC – 2	Punción lumbar no traumática con blastos y < 5 cel/μl
SNC – 3	Punción lumbar no traumática con blastos y > 5 cel/μl
Traumática sin blastos	Punción lumbar con >10 eritrocitos sin blastos
Traumática con blastos	Punción lumbar con >10 eritrocitos con blastos

Anexo 3: Riesgo citogenético²¹

Riesgo	Cariotipo
Estándar	Alta hiperdiploidia del(9p)
Intermedio	Cariotipo normal Otros
Alto	Hipo/triploidia t(8:14) t(4:11) t(9:22) Cariotipo complejo

Anexo 4: Inmunofenotipo⁶

Linaje B	
Pro – B	CD10-, CD19+, cCD79a+, cCD22+, TdT+
Común	CD10+
Pre – B	citoplasmático ^{cy} +, slg-, CD10+/-
B madura	slg+, TdT-, CD10-
Linaje T	
Pro – T	cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2-, CD4-, CD8-, CD34+/-
Pre – T	cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4-, CD8-, CD34+/-
Cortical	cCD3+, CD7+, CD1a+, CD2+, CD4+, CD8+, CD34-
Medular	cCD3+, sCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4+ ó CD8+, CD34-

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Federl Stefan; O'Brien Susan; Pui Ching – Hon; Stock Wendy, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2010; 116: 1165 – 76.
2. Pui Ching – Hun, Relling Many, Downing James, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535 – 48.
3. Redaelli A; Laskin BM Stephens J.M; Botteman M.F; Pashos C.L. A systematic literatura review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer Care* 2005; 14: 53 – 62.
4. Federl Stefan; Jeha Sima; Kantarjian Hagop; The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003; 98: 1337 – 1358.
5. Paolini, Stefania; Gazzola, Anna; Sabattini, Elena; Bacci, Francesco; Pileri, Stefano. Pathobiology of acute lymphoblastic leukemia. *Sem Diag Pathol* 2011;28: 124 – 134.
6. Acute Lymphoblastic Leukemia, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2013.
7. Thomas, Xavier; Le, Quoc – Hung; Danaila, Catalin; Lheritier, Veronique; Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Leuk Res* 2002;26: 909 – 918.
8. Hoelzer D; Thiel E; Loffler H; Buchner T, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988 71: 123 – 131.
9. Jian – Yong Li, Wei Xu; Quian, Si – Xuan; Wu, Han – Xin, et al. Outcome of treatment with Hyper – CVAD regimen in Chinese patients with acute lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2008;32: 930 – 935.

10. MacKenzie Amy; Kasner Margaret; Therapeutic developments in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Lymphat Cancer* 2012;2: 145–158.
11. Kantarjian Hagop; O'Brien Susan; Smith Terry; Cortes Jorge; Giles Francis, et al. Results of treatment with Hyper – CVAD, a dose – intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18: 547 – 561.
12. Lacobucci, Ilaria; Papayannidis, Cristina; Lonetti, Annalisa; Ferrari, Anna; et al. Cytogenetic and Molecular Predictors of Outcome in Acute Lymphocytic Leukemia: Recent Developments. *Curr Hematol Malig* 2012;7: 133 – 143.
13. Sebban Catherine; Browman George; Lepage Eric; Fiere Denis, Prognosis value of early response to chemotherapy assessed by the day 15 bone marrow aspiration in adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective analysis of 437 cases and its application for designing induction chemotherapy trials. *Leuk Res* 1995;19: 561 – 568.
14. Thomas, Deborah; O'Brien, Susan; Jorgensen, Jeffrey; Cortes, Jorge; Faderi, Stefan; García – Manero, Guillermo; et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B – lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;113: 6330 – 6337.
15. Shimizu Hiroaki; Handa Hiroshi; Hatsumi Nahoko; Takada Satoru; et al. Distinctive disease subgroups according to differentiation stages in adults patients with T – cell acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2013;90: 301 – 307.
16. Hoehn Daniela; Medeiros Jeffrey; Chen Su S; Tian Tian; Jorgensen Jeffrey L; et al. CD117 expression is a sensitive but nonspecific predictor of FLT3 mutation in T acute lymphoblastic leukemia and T/Myeloid acute leukemia. *Am J Clin Pathol* 2012; 13: 213 – 219.

17. Thomas, Deborah; Cortés, Jorge; Obrien, Susan; Pierce, Sherry, et al. Hyper – CVAD Program in Burkitt's – Type Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 1999;17: 2461 – 2470.
18. Kantarjian, Hagop; Thomas, Deborah; O'Brien, Susan; Cortes, Jorge, et al. Long – Term Follow – Up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper – CVAD), a dose – intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004;12: 2788 – 801.
19. Jian – Yong Li, Wei Xu; Quian, Si – Xuan; Wu, Han – Xin, et al. Outcome of treatment with Hyper – CVAD regimen in Chinese patients with acute lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2008;32: 930 – 935.
20. Narayanan Sujata; Shami Paul. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;81: 94 – 102.
21. Gómez – Seguí Inés; Cervera José, Such Esperanza, et al. Prognostic value of cytogenetics in adult patients with philadelphia – negative acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2012;91:12 – 25