

Análisis de características clinicobiológicas de leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto

Rosbiny Díaz-Ruiz¹, Lilia Aguilar-López¹, Arturo Vega-Ruiz¹, Oscar Garcés-Ruiz¹, Arnulfo Nava-Zavala^{2,3} y Benjamín Rubio-Jurado^{1*}

¹Servicio de Hematología; ²Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad, HE, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social; ³Dirección de Investigación Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jal.

Resumen

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica es una enfermedad clonal caracterizada por una proliferación de células inmaduras. El inmunofenotipo, estudios citogenéticos y moleculares la caracterizan como una enfermedad heterogénea, con diversas manifestaciones y pronóstico. El tratamiento es complejo y se acompaña de complicaciones durante su curso.

Objetivo: Identificar características clinicobiológicas en pacientes con LAL y correlacionar con la respuesta. **Pacientes y métodos:** Estudio de cohorte, prospectivo, de pacientes con LAL, los cuales se recibieron de manera consecutiva desde

abril de 2010 hasta noviembre de 2012 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). **Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes con LAL: 16 (55%) mujeres y 13 (45%) hombres: 18 (64%) recibieron tratamiento modificado con ciclofosfamida, daunorubicina, vincristina, dexametasona y L-asparaginasa (BFM); 7 (25%), con ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, epirubicina, con dosis altas de metotrexato y citarabina (HiperCVAD), y 3 (11%), otros tratamientos: ciclofosfamida y vincristina, doxorubicina, citarabina y vincristina, y vincristina y rituximab. Alcanzaron remisión completa (RC) un 70% y respuesta parcial (RP) un 8.5%. Se produjo mortalidad en inducción en cinco pacientes (17%) y mortalidad en consolidación en tres (13%). Un 33% de los pacientes presentó recaída, con una media de ocho meses (5-16 meses) y una supervivencia global (SG) de cinco meses. Con 26 meses de seguimiento, 13 pacientes (45%) mantienen la RC, la supervivencia libre de enfermedades (SLE) es de 10 meses y la SG, de 12. **Conclusión:** La mayoría de los pacientes, independientemente del riesgo, alcanzan RC. En el estudio encontramos que las características clinicobiológicas no mostraron diferencias significativas relacionadas con el desenlace. El tratamiento con inmunoquimioterapia puede mejorar la respuesta.

PALABRAS CLAVE: Leucemia. Leucemia aguda. Leucemia linfoblástica.

Abstract

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a clonal disease characterized by a proliferation of immature cells. In immunophenotypic, cytogenetic and molecular studies, it is a heterogeneous disease with diverse manifestations and prognoses. The treatment is complex and is associated with complications during its course. **Patients and Methods:** A prospective study of cohort of patients with ALL. Subjects were recruited consecutively from April 2010 to November 2012 in the Specialties Hospital, IMSS. **Results:** We included 29 patients with ALL; of 16 females (55%) and 13 males (45%), 18 (64%)

Correspondencia:

*Benjamín Rubio-Jurado
Av. Belisario Domínguez, 1000
Col. Independencia. C.P. 44340
Guadalajara, Jal.
E-mail: rubiojb@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 25-10-2013
Fecha de aceptación: 30-01-2014

were treated with modified BFM, seven (25%) HiperCVAD, and three (11%) others. In all, 70% achieved complete remission, and 8.5% partial responses. Induction mortality in five patients (17%). Consolidation mortality in three (13%). Relapse 33%, with a mean of eight months (5-16 months), overall survival five months. At 26 months of follow-up, 13 patients (45%) maintained RC. Disease-free survival of 10 months and overall survival of 12 months was observed. Conclusion: The majority of patients, regardless of risk, reach complete remission. We found that the clinical and biological characteristics showed no significant differences related to the outcome. Immunochemotherapy treatment may improve response. (Gac Med Mex. 2015;151:150-6)

Corresponding author: Benjamín Rubio Jurado, rubiojb@yahoo.com.mx

KEY WORDS: Acute leukemia. Acute lymphoblastic leukemia. Leukemia.

Introducción

La leucemia aguda linfoblástica es una neoplasia que se caracteriza por la expansión clonal de células linfoides inmaduras (blastos) que se originan en la médula ósea, en donde sustituyen progresivamente el tejido hematopoyético normal y ocasionan un descenso en el número de las células normales de las tres series hematopoyéticas¹, e incluso los blastos pueden acceder a la sangre periférica y generar invasión tisular. Según ciertos reportes^{2,3}, la LAL representa cerca del 77% de todas las leucemias en edad pediátrica y un 15% en adultos^{2,3}.

En México, el registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas de la Secretaría de Salud reportó para el año 2001 una incidencia de leucemia aguda en la población general de 2/100,000 habitantes/año. Para la LAL, esta cifra fue de 1.3-5/100,000 habitantes/año^{4,5}. En EE.UU., la incidencia global ajustada por edad es de 1.5/100,000 habitantes, con picos entre los 2 y 5 años, y un nuevo pico después de los 50⁶.

La génesis de la leucemia aguda está relacionada con lesiones genéticas en las células madre hematopoyéticas, que comprometen la diferenciación celular para la diferenciación de células B y células T⁷. Las lesiones se producen en el ADN en regiones críticas para los procesos de crecimiento y diferenciación celular (generalmente afecta a los protooncogenes). Los mecanismos por los que se pueden lesionar estas áreas son muy diversos: transducción, mutaciones puntuales, inserción o amplificación, pero lo más frecuente es la translocación cromosómica. Debido a esta alteración se produce un crecimiento incontrolado de un clon de precursores inmaduros de la hematopoyesis, con la consiguiente acumulación de éstos en la médula ósea⁷.

Las translocaciones cromosómicas activan genes de transcripción específicos, los cuales en muchos casos controlan la diferenciación celular y codifican las proteínas necesarias para la transcripción⁸. Aproximadamente el 25% de los casos de LAL de precursores B

tienen fusión en los genes *TEL-AML1* generada por la translocación (12;21) (p13; q22)⁹.

Otra alteración es la translocación 9;22 o cromosoma Filadelfia, que comprende al 20-30% en adultos y genera la fusión del gen *BCR-ABL*^{10,11}.

Más del 50% de los casos de leucemia linfoblástica de células T tiene mutaciones que involucran a *NOTCH1*, un gen que codifica un receptor de membrana que regula el desarrollo normal de las células T¹².

Las manifestaciones clínicas de los pacientes reflejan la infiltración de la médula ósea por blastos y la infiltración extramedular, como son: síndrome anémico, febril, desgaste y hemorragíparo; infecciones, dolor óseo; se detecta anemia, trombocitopenia y neutropenia; adenomegalias y hepatosplenomegalia¹.

La clasificación de riesgo permite estimar el pronóstico y evaluar la necesidad de tratamientos más intensivos. Brevemente, se considera: riesgo estándar, cuando la cuenta leucocitaria en sangre periférica < 30,000 cel/ul, la edad del paciente < 30 años y no se detectan alteraciones citogenéticas; y riesgo alto, cuando la cuenta leucocitaria en sangre periférica > 30,000 cel/ul, la edad del paciente > 30 años y se detectan alteraciones citogenéticas, como t(9;22), t(1;19) o t(4;11)¹³.

En 1989, el Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PHETEMA) estableció como tratamiento en el paciente *de novo* terapia de inducción durante cuatro semanas, consolidación temprana y consolidación tardía, seguido de dos años de terapia de mantenimiento¹⁴⁻¹⁶.

El tratamiento de la LAL ha demostrado mejoría durante las últimas tres décadas en la población adulta. Despues de una primera línea de tratamiento, el rango de RC se encuentra entre el 78 y el 93%, con un índice de SG del 40-50%¹⁷, aunque un 30% de los pacientes con riesgo estándar y un 60% con riesgo alto presentarán recaída¹⁸. La duración de la RC después de una recaída es corta, y el pronóstico de los pacientes adultos con LAL que presentan recaída es pobre. Los pacientes < 30 años edad, con remisión durante más de dos años, mostraron mejor probabilidad de

supervivencia comparados con los que presentaron recaída temprana. Los resultados de los tratamientos de rescate no son satisfactorios¹⁹.

En nuestro Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMNO, del IMSS, se utilizan los siguientes protocolos: BFM (Berlín-Frankfurt-Munster)²⁰, LARSON²¹ e HiperCVAD²²⁻²⁴.

El pronóstico en pacientes adultos con LAL es modesto y la tasa de SG a cinco años es del 27-54%; sin embargo, en pacientes clasificados como de riesgo alto esta tasa es menor²⁵.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es identificar características clínicas y biológicas de los pacientes con LAL y conocer la correlación entre éstos y la respuesta al tratamiento.

Material y métodos

Es un estudio de cohorte, prospectivo, de pacientes con diagnóstico de LAL que acudieron de manera consecutiva al Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMNO, del IMSS, desde marzo de 2010 hasta octubre de 2012. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico reciente y corroborado de LAL. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con antecedentes de otras neoplasias hematológicas u oncológicas, no candidatos a recibir quimioterapia, con tratamiento previo de quimioterapia y con recaída de LAL. Y los criterios de eliminación: pacientes con reporte de inmunofenotipo para leucemia aguda bifenotípica. Se recabaron las siguientes variables: edad, género, fiebre, infiltración en el sistema nervioso central (SNC), escala funcional, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, cifras de leucocitos circulantes, hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica e inmunofenotipo. Respecto a las capacidades funcionales, se valoró la escala diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)⁹ de EE.UU. y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La respuesta al tratamiento se valoró de acuerdo a los criterios de Cheson²⁶: RC, RC con recuperación hematológica incompleta, RP y respuesta refractaria. Para el análisis estadístico en su fase descriptiva se emplearon medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar y valores mínimos-máximos). Las variables nominales y dicotómicas se expresaron en proporciones. En su fase inferencial se utilizó la prueba exacta de Fisher y el nivel de significancia estadística se consideró significativo con una $p < 0.05$.

Los aspectos éticos se establecieron de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia

Tabla 1. Características clínicas de los 29 pacientes con LAL

Edad, años (Mediana; valor mínimo-máximo)	32 (17-84)
Género Mujer/hombre (%)	16/13 (55/45)
Organomegalia*	6/29 (21 [†])
Sangrado	11/29 (38)
Fiebre	13/29 (30)
Linfadenopatía	15/29 (52)
ECOG	
- 1	21 (72)
- 2	7 (24)
- 3	1 (4)
Infiltración al SNC	1/29 (3)
Comorbilidad	
Hipertensión	3 (14)
Otro	2 (10)

*Organomegalia = hepato- o esplenomegalia.

[†]Representado en porcentaje.

de Investigación para la Salud en su artículo 17. El presente estudio corresponde a una investigación con riesgo mínimo, por lo que no se espera que los pacientes sufran ningún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Por lo tanto, este proyecto no requiere carta de consentimiento informado por parte del paciente, ya que toda la información se obtendrá a través del expediente clínico. Por normativa, el paciente firma un consentimiento informado para su hospitalización, así como consentimiento informado para su tratamiento.

Resultados

Se evaluaron 38 pacientes con diagnóstico de LAL entre marzo de 2010 y octubre de 2012. Todos fueron sometidos a un protocolo de escrutinio. De los 38 pacientes, 29 fueron incluidos en el estudio.

De los 29 pacientes, 16 (55%) eran mujeres y 13 (45%), hombres. La edad media fue de 32 años, con 12 pacientes (41.3%) mayores de 30 años.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se describen en la tabla 1.

Se encontró un conteo de leucocitos $> 30,000$ cel/ul en el 48% y $> 100,000$ cel/ul en el 27.5% de los pacientes. Se observó presencia de masa mediastinal e infiltración testicular en dos pacientes. Las características biológicas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características biológicas de los 29 pacientes con LAL

	Pacientes n (%)
Leucocitos (cel/ul)	
– $\geq 30,000$	14 (48)
– $\leq 30,000$	15 (52)
Plaquetas (cel/ul)	
– $\leq 25,000$	11 (38)
– $\geq 25,000$	18 (62)
DHL	
– Elevada	27 (93)
Clasificación de la FAB	
– L1	5 (17)
– L2	24 (83)
Inmunofenotipo	
– Pre-B	26 (89)
– B	3 (10)
Clasificación de riesgo	
– Riesgo estándar	9 (30)
– Riesgo alto	20 (70)

DHL: deshidrogenasa láctica.

La clasificación morfológica de acuerdo a la Franco-Americana-Británica (FAB) fue de L2 en 24 (88%) pacientes. El inmunofenotipo mostró que el 100% fue células B, de los cuales 25 (86%) fueron pre-B, Calla positivo. Se observó la presencia del marcador CD20+ en 13 (44.8%) de los 29 pacientes (Fig. 1).

Con las características clínicas y biológicas se establecieron los criterios de riesgo de acuerdo a Hoelzer²⁰. De los 29 pacientes, 14 (48%) eran de riesgo estándar y 15 (52%), de riesgo alto.

Los resultados de la terapia de inducción se muestran en la tabla 3. En el 69% de los 29 pacientes se obtuvo una RC, la mayoría antes de las cuatro semanas; únicamente dos se produjeron después de las cuatro semanas; un 7% tuvo RP.

Durante la fase de inducción fallecieron cinco pacientes. La causa de la muerte fue: infección, en dos (40%) pacientes; lisis tumoral, en dos pacientes (40%), y choque hemorrágico en un paciente (20%). Estos cinco pacientes que fallecieron pertenecían todos al grupo de alto riesgo.

Se realizó una subestratificación de las características clinicobiológicas con la finalidad de poder identificar si éstas influían en la remisión de la enfermedad (Tabla 4).

El análisis univariado de las características clínicas y biológicas, y su relación con la respuesta al tratamiento, antes de las cuatro semanas y después de cuatro semanas, no mostró significancia estadística (Tabla 5).

Discusión

El presente estudio, de una cohorte de pacientes adultos con LAL, describe las características clínicas y biológicas del diagnóstico de esta enfermedad; sin embargo, a diferencia de lo que se reporta en otros estudios acerca de los factores de riesgo, tal como lo reportó Hoelzer²⁰ –RC antes de las cuatro semanas, edad > 35 años y leucocitos $< 30,000$ como factores pronósticos independientes para alcanzar la remisión–, el resultado obtenido en este estudio no mostró significancia estadística en estas variables caracterizadas de alto riesgo.

Encontramos una mediana de edad de 32 años. En estudios previos en población mexicana se reporta una mediana de 31 (18-86)²⁷ y 27 años (15-65)²⁸. Thomas, et al.¹⁸ reporta una mediana de edad de 33 años, y Gökbüget, et al.²³, una mediana de edad de 33 años. En general, la mediana es de 31-34 años de edad, con un rango de 15 a 81 años de edad.

De los 29 pacientes evaluados durante el periodo de tres años, el inmunofenotipo mostró que el 100% expresó marcadores para células B. Durante este tiempo no se documentó inmunofenotipo T. Ramos, et al.¹³ reportan, en tres años de reclutamiento, la expresión de marcadores B en 67 casos (90%) y sólo 7 (10%) de LAL T.

Ruiz-Delgado, et al.²⁷ reportan 80 casos (27 femeninos): un 92% con LAL-células B; contenido ADN diploide, 75%; hiperdiploidia, 20%, e hipodiploidia, 5%; RC en un 67% y recaída en 25 casos (sistémica, 19 casos; en el SNC, 6 casos). Arteaga, et al.²⁸ reportan 40 casos reclutados entre 2003 y 2007, con un 98% con LAL células B; RC del 78%, mortalidad en inducción del 2.8%, SLE de 11.6 meses y SG de 15 meses; y encuentran como factores pronósticos relacionados hiperleucocitosis, inmunofenotipo cel-T y ausencia de RC temprana, con una $p = 0.045$, 0.022 y 0.001, respectivamente²⁸.

En esta población no se realizaron estudios de citogenética, por lo que desconocemos la presencia del cromosoma Filadelfia y cómo influye esto en el desenlace de los pacientes (respuesta y recaída). En población mexicana, Ruiz-Delgado, et al.²⁷ detectaron *bcr/abl* en 11 casos (14%), mientras que Arteaga-Ortiz²⁸ reporta cromosoma Filadelfia en un 16.7% de sus casos.

En un subgrupo de pacientes, se observó que 13 (44.8%) expresaron el marcador CD20+, el cual se correlaciona con lo reportado en la literatura, siendo de un 40-50% de todos los casos de LAL de precursores B²⁹. El Grupo de Investigación de Leucemia Aguda Linfoblástica en Adultos (GRAALL)³⁰ demostró

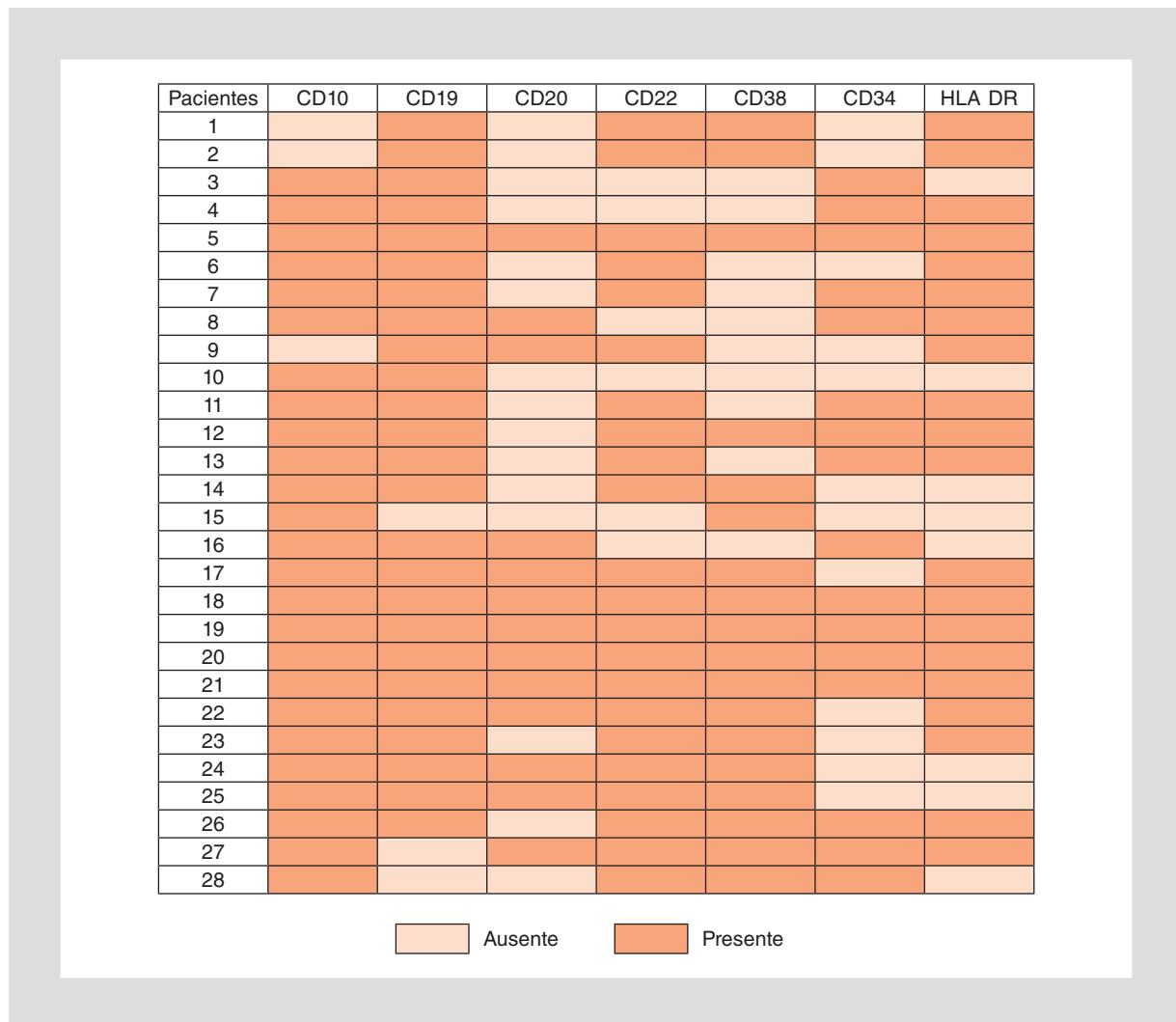


Figura 1. Inmunofenotipo de 28 pacientes con LAL.

que la expresión de CD20 tuvo una mayor incidencia de recaída a los 42 meses ($p = 0.04$), lo cual se tradujo en una menor SLE (15 vs. 59%) a los 42 meses ($p = 0.003$). Thomas, et al.,³¹ en un ensayo clínico fase II, demostraron que la adición de rituximab a HyperCVAD mejora los resultados en pacientes jóvenes que expresan CD20; las tasas de respuesta completa durable (CRD) y la SG fueron superiores con la modificación HyperCVAD + rituximab en comparación con el estándar de HyperCVAD (70 vs. 38% [$p < 0.001$] y 75 vs. 47% [$p = 0.003$], respectivamente). Es conveniente que en este subgrupo de pacientes se integre la terapia monoclonal de manera protocolizada y evaluar a mediano plazo la respuesta o variables de desenlace.

Un paciente presentó infiltración al SNC en el diagnóstico –que representa un 3%–, el cual falleció por lisis tumoral. Reman, et al.³² reportaron una incidencia

del 7% (104 de 1,493 pacientes) de infiltración al SNC en el diagnóstico; Lazzarus, et al.³³ reportaron una incidencia de infiltración al SNC del 5% (77 de 1,508 pacientes), y Arteaga-Ortiz²⁸ reportó una incidencia en el momento del diagnóstico del 14%. De acuerdo a los estudios reportados, los pacientes que presentan infiltración en el diagnóstico no han mostrado diferencias para alcanzar la RC versus los que no la presentan; sin embargo, la incidencia de recaída es del 8% a los cinco años versus un 4% los que no presentan infiltración en el diagnóstico. La mayoría de las publicaciones reporta una incidencia de 5-7%, pero en nuestra población estudiada la incidencia fue menor.

En este grupo de pacientes, la RC fue del 69.6% con los esquemas de BFM, HyperCVAD y el uso de ciclofosfamida, doxorubicina, citarabina y vincristina (72, 71 y 66%, respectivamente).

Tabla 3. Respuesta obtenida con el primer ciclo de tratamiento

Protocolo	Pacientes (n)	RC	RP
BFM	18	13 (72%)	1 (5%)
HiperCVAD	7	5 (71%)	1 (14%)
Otro	3	2 (66%)	
Ninguno	1		

Tabla 4. Distribución de frecuencias en la subestratificación de variables clinicobiológicas

	Pacientes n (%)
Edad	
- < 30 años	17 (59)
- > 30 años	12 (41)
Adenopatía	
- 0	14 (48)
- 1 sitio	5 (17)
- 2 sitios	8 (28)
- 3 sitios	2 (7)
DHL	
- Normal	2 (7)
- 2 veces nl	15 (52)
- 3 veces nl	12 (41)
Organomegalia*	
- 0	5 (17)
- 1	24 (83)
- 2	
Leucocitos	
- < 30,000	14 (48)
- > 30,000	7 (24)
- > 100,000	8 (28)

*0: sin organomegalia; 1: hepatomegalia o esplenomegalia; 2: ambos.

Tabla 5. Análisis univariado de características clinicobiológicas en los 29 pacientes con LAL

	Frecuencia n (%)	RC n (%)	no RC* n (%)	p
Edad				
- < 30	17 (59)	14 (82)	3 (18)	0.11
- > 30	12 (41)	6 (50)	6 (50)	
Género				
- Hombre	13 (45)	11 (85)	2 (15)	0.13
- Mujer	16 (55)	9 (56)	7 (44)	
Sangrado				
- +	11 (38)	7 (64)	4 (36)	1
- -	21 (72)	14(67)	6 (33)	
Adenopatía				
- +	15 (52)	10 (67)	5 (33)	1
- -	14 (48)	10 (34)	4 (29)	
Organomegalia				
- +	8 (28)	5 (63)	3 (38)	0.68
- -	21 (72)	15 (71)	6 (29)	
Involucro SNC				
- +	1 (3)	0	1 (100)	0.35
- -	28 (97)	19 (68)	9 (32)	
DHL				
- NI	2 (7)	1 (50)	1 (50)	1
- ≥ NI	27 (93)	18 (67)	9 (33)	
Leucocitos				
- < 30,000/ul	15 (5)	8 (53)	7 (47)	0.25
- > 30,000/ul	14 (48)	11 (78)	3 (22)	
Tiempo RC				
- < 4 semanas	20 (71)	20 (71)	-	-
- > 4 semanas	2 (7)	2 (7)	-	
Grupo riesgo				
- Riesgo estándar	9 (31)	7 (78)	2 (22)	0.68
- Alto riesgo	20 (69)	13 (65)	7 (35)	

*Incluye a los pacientes que no alcanzaron remisión y fallecieron.

Ramos, et al.¹³, en el Hospital General de México, durante un periodo de tres años, analizaron a 153 pacientes y reportaron una RC del 63%; Thomas, et al.¹⁹ reportaron una RC del 72%; Ruiz-Delgado²⁷ reportó una RC del 67%, y Arteaga-Ortiz²⁸, una RC del 77%. De acuerdo a lo reportado en la literatura, nuestros resultados son comparables.

En este estudio encontramos que el porcentaje de pacientes clasificados como de alto riesgo fue de 20 (69%), de los cuales 13 (65%) alcanzaron RC. Thomas, et al.¹⁹ reportó 492 pacientes con alto riesgo, de los cuales un 64% alcanzó una RC.

En el análisis univariado no se observó diferencia significativa entre el grupo de riesgo estándar y de riesgo alto; sin embargo, diversos estudios han de-

mostrado que los pacientes de alto riesgo deben recibir un tratamiento de quimioterapia más intenso y consolidarse con trasplante alogénico en la primera RC con la finalidad de mejorar la SLE y la SG³⁴.

La mortalidad en inducción fue del 17.2% (cinco pacientes). Ramos, et al.¹³ reportaron una mortalidad del 20% en inducción y Arteaga²⁸, una mortalidad del 2.8% también en inducción. En nuestra población, encontramos una mortalidad intermedia en relación a estos reportes: dos muertes por sepsis. En nuestra unidad, todos los pacientes reciben profilaxis primaria con factor estimulante de colonias, antibioticoterapia profiláctica y manejo intrahospitalario en los casos de neutropenia febril, y doble esquema de antimicrobianos (cefalosporina + aminoglucósido) y asilamiento

protector. Se produjeron dos defunciones por hemorragia y otra por síndrome de lisis tumoral.

Conclusión

A diferencia de otros reportes, en nuestro estudio encontramos que las características clinicobiológicas no mostraron diferencias significativas relacionadas con el desenlace, probablemente en relación al tamaño de la muestra. La mayoría de los pacientes, independientemente del riesgo asignado, alcanzaron RC; sin embargo, se sabe que estas características clínicas y biológicas, así como la respuesta al tratamiento, tienen significancia en la SLE y SG, además de la incidencia de recaída temprana, por lo que es conveniente continuar el seguimiento en este grupo.

Los mejores resultados en variables de desenlace en LAL se obtienen cuando se establece un tratamiento riesgo-estratificado. La intervención al tratamiento con anticuerpos monoclonales puede mejorar el resultado de variables de desenlace en un grupo específico de pacientes. Es importante contar con los recursos necesarios para la evaluación de las características biológicas y moleculares que se reportan en la literatura como determinantes para el diseño de tratamiento riesgo-estratificado, y con esto impactar en la respuesta al tratamiento.

Conflictos de interés y fuente de financiamiento

No hay conflicto de intereses y no se contó con financiación externa.

Bibliografía

- Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010;116(5):1165-76.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
- Mejía Arangure JM. Epidemiología de la leucemia aguda linfoblástica infantil. *Revista de Hematología*. 2010;11:35-6.
- Crespo Solis E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Revista de Hematología*. 2010;11:37-9.
- Tirado-Gómez L, Mohar Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hematío-oncológicas. *Cancerología*. 2007;2:109-20.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300.
- Ferrando AA, Neuberg DS, Staunton J, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2002;1(1):75-87.
- Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1535-48.
- Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Adult Leukaemia Working Party, Medical Research Council/National Cancer Research Institute. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109(8):3189-97.
- Marks DI, Wang T, Pérez WS, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood*. 2010;116(3):366-74.
- Lassaletta Atienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral*. 2004;VIII(5):435-42.
- Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science*. 2004;306(5694):269-71.
- Ramos C, Rozen E, León M, et al. [Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in two cohorts of Mexican patients]. *Rev Med Chil*. 2011;139(9):1135-42.
- Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010;95(4):589-96.
- Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2003;101(10):3809-17.
- Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2464-71.
- Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):532-43.
- Gökbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(10):2032-41.
- Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(20):4075-86.
- Hoelzer D, Thiel E, Löfller H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123-31.
- Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995;85(8):2025-37.
- Tang G, Zuo Z, Thomas DA, et al. Precursor B-acute lymphoblastic leukemia occurring in patients with a history of prior malignancies: is it therapy-related? *Haematologica*. 2012;97(6):919-25.
- Morris K, Weston H, Mollee P, Marlon P, Gill D, Kennedy G. Outcome of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with hyperfractionated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone/methotrexate, cytarabine: results from an Australian population. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(1):85-91.
- Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2461-70.
- Usvasalo A, Räty R, Knuttila S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults in Finland. *Haematologica*. 2008;93(8):1161-8.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9.
- Ruiz-Delgado GJ, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno JA, Montes-Montiel M, Ruiz- Argüelles GJ. Outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired therapy: a single institution experience. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(2):314-6.
- Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, et al. [Acute lymphoblastic leukemia: experience in adult patients treated with hyperCVAD and 0195 Protocol, at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Cohort 2003-2007]. *Rev Invest Clin*. 2008;60(6):459-69.
- Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009;113(25):6330-7.
- Maury S, Huguet F, Leguay T, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010;95(2):324-8.
- Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(24):3880-9.
- Reman O, Pigneux A, Huguet F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: results from the GET-LALA group. *Leuk Res*. 2008;32(11):1741-50.
- Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2006;108(2):465-72.
- Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):219-34.