



<https://doi.org/10.24245/gom.v89i10.5253>

Diagnóstico de leucemia mieloide aguda durante el embarazo. Reporte de caso

Acute myeloid leukemia diagnosed during pregnancy. Case report.

María Pineda-Mateo, Alba Rodríguez-Pérez, Sara Rojo-Novo

Resumen

ANTECEDENTES: La leucemia mieloide aguda es el cuarto cáncer diagnosticado con más frecuencia durante el embarazo. En la actualidad, su tratamiento en las distintas etapas del embarazo sigue suponiendo un desafío diagnóstico y terapéutico para los obstetras, oncólogos y hematólogos.

OBJETIVO: Reportar el caso clínico de una paciente embarazada a quien se diagnosticó leucemia mieloide aguda en el primer trimestre, el seguimiento efectuado y el tratamiento propuesto. Además, se revisa la bibliografía existente en relación con este cáncer.

CASO CLÍNICO: Paciente de 33 años, embarazada, con 12 + 5 semanas de amenorrea. Se envió al servicio de Hematología debido al hallazgo de pancitopenia en los estudios de laboratorio del primer trimestre. Enseguida de completar el estudio y tomar una biopsia de médula ósea, se estableció el diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda NMP1 y FLT-3 negativos, con 20% de blastos. El embarazo finalizó sin contratiempos a las 15 semanas, mediante interrupción voluntaria, luego de recibir información del diagnóstico, pronóstico y riesgo de teratogenicidad del tratamiento. En la actualidad, la paciente permanece en lista de espera para trasplante de médula ósea histocompatible.

CONCLUSIONES: La correcta atención al control de los análisis de laboratorio, propios del embarazo, puede permitir un diagnóstico temprano que permita iniciar un tratamiento inmediato, decisivo para el pronóstico. Todo esto, además de la atención y asesoramiento multidisciplinario, resulta esencial para asegurar el bienestar de la madre y del feto.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide aguda; embarazo; primer trimestre del embarazo; seguimiento; hematología; pancitopenia; laboratorio; trasplante de médula ósea; biopsia; histocompatibilidad.

Abstract

BACKGROUND: Acute myeloid leukemia is the fourth most frequently cancer in association with pregnancy. Nowadays, clinical management of AML occurring during pregnancy is a diagnostic and therapeutic challenging.

OBJECTIVE: To report the unpublished case of pregnant diagnosed with acute myeloid leukemia in the first trimester of pregnancy, as well as the follow-up carried out and the proposed treatment. We also review the existing literature in relation to this entity.

CLINICAL CASE: 33-year-old patient, at 12+5 weeks of pregnancy. She was admitted to the hematology service due to the discovery of pancytopenia in the laboratory tests performed in the first trimester. After completing the study and performing a bone marrow biopsy, the patient was diagnosed with NMP1 and FLT-3 Negative acute myeloblastic leukemia, with 20% blasts. The pregnancy ended without incident at 15 weeks, by means of a voluntary interruption of the pregnancy, after receiving information on the diagnosis, prognosis and risk of teratogenicity from the treatment. Currently, the patient is on the waiting list for histocompatibility bone marrow transplant.

Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Recibido: enero 2021

Aceptado: marzo 2021

Correspondencia

Alba Rodríguez Pérez
alba_abdajoz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Pineda-Mateo M, Rodríguez-Pérez A, Rojo-Novo S. Diagnóstico de leucemia mieloide aguda durante el embarazo. Reporte de caso. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (10): 832-838.



CONCLUSIONS: The importance of analytical control during pregnancy can allow an early diagnosis, to establish an immediate treatment, key for the prognosis. All this, in addition to the multidisciplinary approach and advice, is essential to ensure maternal and fetal well-being.

KEYWORDS: Acute myeloid leukemia; Pregnancy; First Pregnancy Trimester; Follow up; Hematology; Pancytopenia; Laboratory; Bone marrow transplantation; Biopsy; Histocompatibility.

ANTECEDENTES

La leucemia mieloide aguda es un tipo de cáncer que tiene su origen en la expansión clonal de células precursoras hematopoyéticas malignas en la médula ósea. Es el tipo de leucemia aguda más común en el adulto. Su incidencia aumenta con la edad, sobre todo en la sexta década de la vida, con una mediana al diagnóstico de 65 años.¹

La etiología de la leucemia durante el embarazo se desconoce y su diagnóstico es poco frecuente: 1 caso por cada 75,000 a 100,000 embarazos.²

Su diagnóstico durante el embarazo es un reto, lo que podría suponer un retraso en el inicio del tratamiento y el posible avance de la enfermedad.

La mayoría de las pacientes inicia en el segundo y tercer trimestres; se estima que solo el 23% de las leucemias se diagnostican en el primero.^{2,3,4}

El enfoque diagnóstico no debe diferir del de la población no embarazada, incluidos la aspiración de la médula ósea para estudiar la morfología, inmunofenotipo, estudios citogenéticos y moleculares. Es primordial tener en consideración las variables de semanas de embarazo al diagnóstico, el tipo de leucemia y las creencias personales, circunstancias que pueden

ser relevantes e influir en el tratamiento de la leucemia porque en la actualidad no se dispone de un tratamiento estandarizado ni se conocen del todo las posibles repercusiones de esta patología y de su tratamiento en el embarazo.³

El tratamiento no debe demorarse por el embarazo, ni por las semanas de éste, pues el riesgo de avance de la enfermedad es alto.⁴ Por ello, la participación de un equipo multidisciplinario en la toma de decisiones y en el seguimiento conjunto de la paciente embarazada, es decisivo.^{2,4}

Enseguida se expone el caso clínico de una paciente embarazada, con diagnóstico en el primer trimestre de leucemia mieloide aguda, tratamiento y seguimiento efectuados. También se presenta una revisión de la bibliografía publicada al respecto.

CASO CLÍNICO

Paciente de 33 años, en el primer trimestre del embarazo, que acudió a la primera consulta obstétrica en la semana 12+5 de amenorrea para el cribado combinado de cromosomopatías. Se trataba del segundo embarazo, luego de una interrupción voluntaria, sin otros antecedentes médicos o quirúrgicos de interés.

En los análisis de laboratorio del primer trimestre del embarazo se objetivó la pancitopenia a expensas de 10.3 g/dL de hemoglobina, 2740 leucocitos, con fórmula normal y 86,000 plaquetas. La paciente refirió padecer astenia y náuseas a partir del inicio del embarazo. La exploración física fue anodina. Se envió al servicio de Hematología, donde se completó el estudio.

Las serologías se reportaron negativas para Parvovirus, virus de hepatitis B y C, y virus de inmunodeficiencia humana, sífilis y toxoplasma, con inmunidad para *Citomegalovirus* y virus de Epstein Barr. Ante la ausencia de diagnóstico se indicó una biopsia de médula ósea, cuyo resultado informó, en la citometría de flujo, leucemia mieloblástica aguda NMP1 y FLT-3 negativos, con 20% de blastos. El cariotipo informó una clona patológica mayoritaria, compuesta por 46 cromosomas, con una translocación recíproca y, aparentemente, equilibrada entre los cromosomas 5 y 12.

Enseguida del diagnóstico se le informó a la paciente la necesidad de iniciar el tratamiento, limitado por su condición de embarazada, al suponer un riesgo elevado de teratogenia. Se valoraron los distintos escenarios y se decidió la finalización voluntaria del embarazo, que se completó en la semana 15, sin contratiempos. Antes del procedimiento se le transfundieron dos concentrados de hematíes, y un paquete de plaquetas. El proceso de inducción se inició con una dosis, por vía oral, de 200 mg de mifepristona (RU-486). Al cabo de 36 horas se reevaluó a la paciente, y al no haber modificaciones cervicales se le administraron 400 µg de misoprostol, por vía transvaginal. Transcurridas 3 horas, en ausencia de modificaciones cervicales, se le administró una nueva dosis de 400 µg de misoprostol por vía oral, consiguiéndose la expulsión en bloque del feto y la placenta transcurridas 2 horas. Enseguida de evidenciar, mediante ecografía, que el endometrio tenía un

aspecto heterogéneo de 36 mm, se practicó el legrado uterino evacuador mediante aspiración, hasta completar la evacuación de los restos intracavitarios. Por último, se le administró 1mg de cabergolina para inhibir la lactancia materna.

Una semana después se inició el tratamiento de inducción de la leucemia aguda mieloblástica (Ida 12 mg/m²/d D1-3 + Ara-C 200 mg/m²/d D1-7). A los 7 días siguientes al inicio de la inducción le sobrevino un choque séptico con pancolitis inflamatoria-infecciosa durante la aplasia posquimioterapia (se identificaron *Clostridium difficile* y bacteriemia causada por *Escherichia coli* multirresistente). El tratamiento del cuadro clínico fue conservador: se internó en la unidad de cuidados intensivos, donde inicialmente se le administraron, de manera empírica, meropenem, vancomicina, posoconazol y fidaxomicina por vía intravenosa. Después de la negatividad de los cultivos solo se conservó el tratamiento con posoconazol y fidaxomicina durante 6 días. Se consideró necesario añadir al sexto día de su estancia en cuidados intensivos: meropenem intravenoso y vancomicina por vía oral. El día 23 postinducción se trasladó al piso de Hematología donde completó la recuperación hemoperiférica y digestiva. Además, durante su permanencia en cuidados intensivos tuvo un episodio de trombosis venosa superficial relacionada con el catéter de vía periférica y la administración de citostáticos, que no requirió tratamiento anticoagulante debido a la trombopenia severa.

Al cabo de cinco meses luego de la finalización voluntaria del embarazo y el inicio de la quimioterapia de inducción, la paciente permanece en remisión completa morfológica con 1.2% de enfermedad mínima residual. Recientemente, la paciente recibió el segundo ciclo de quimioterapia como tratamiento de consolidación (ARA-C a altas dosis 3 g/m²/12 h D1,3,5) y se encuentra a la espera de un donante para completar el trasplante de médula ósea histocompatible.



DISCUSIÓN

El embarazo constituye una situación excepcional en la mayor parte de las enfermedades médicas o quirúrgicas. La aparición del cáncer durante el embarazo es un evento infrecuente, con una incidencia global estimada en 0.02 al 1%.⁵ La International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) estima que en el mundo el cáncer más frecuente durante el embarazo es el de mama (40%), seguido del linfoma (12%), cuello uterino (10%), leucemia (8%) y cáncer de ovario (7%).⁶

El diagnóstico de leucemia durante el embarazo se estima en 1 caso por cada 75,000 a 100,000 gestaciones.² Su diagnóstico es poco frecuente, pero cuando ocurre casi todas las leucemias son agudas; dos tercios son mieloides, y el tercio restante es linfoblástica.⁴ La mayor parte se diagnostican en el segundo y tercer trimestres, con tasas del 37 y 40%, respectivamente.³ Se estima que solo el 23% de las leucemias se diagnostican en el primer trimestre,^{2,3} sin olvidar que habría que considerar la falta de información de los casos no reportados que en el primer trimestre del embarazo tuvieron un aborto electivo.⁷

Por lo que se refiere a la leucemia mieloide aguda, su frecuencia y localización son equiparables a las de la población no embarazada de la misma edad.^{3,4} No obstante, a menudo el embarazo supone un retraso diagnóstico. Los síntomas iniciales de fatiga, debilidad, disnea y palidez son inespecíficos y se atribuyen con facilidad a los cambios fisiológicos característicos del embarazo.³ Del mismo modo, las anomalías reportadas en los estudios de laboratorio, características de la leucemia mieloide aguda: anemia, leucocitosis y trombocitopenia, también son compatibles con el embarazo, sin significar un hallazgo patológico.^{2,3} La neutropenia es un hallazgo menos común que suele despertar mayor interés. La sospecha inicial

suele comenzar ante un recuento sanguíneo anormal y de blastos circulantes en un frotis de sangre periférica.⁴ Estas alteraciones son indicación para que se tome una biopsia de médula ósea.^{1,2,4} Ésta aportará información del análisis inmunofenotípico, citogenético y molecular que permite la subclasiﬁcación precisa que implica un pronóstico intrínseco.² Por lo tanto, sospechar esta leucemia es el paso inicial para establecer un correcto diagnóstico diferencial, tal como sucedió en la paciente del caso, ante desviaciones en los estudios de laboratorio y, sobre todo, cuando hay síntomas acompañantes.

Los criterios diagnósticos para leucemia mieloide aguda no difieren de la población no embarazada, y están definidos en la clasificación de las neoplasias mieloides de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{1,4}

Las principales enfermedades con las que debe establecerse el diagnóstico diferencial son: la microangiopatía trombótica, síndrome de Héllp y las citopenias de origen inmunitario.^{2,7} Además del hemograma completo y el frotis sanguíneo es necesario considerar la cuantificación de la vitamina B₁₂, folato y ferritina, pruebas de hemólisis y de función renal y hepática.²

Establecer el diagnóstico de malignidad en el transcurso del embarazo supone un gran desafío para la paciente y el equipo médico. Comprender las inquietudes de las embarazadas, en concordancia con sus creencias socioculturales y religiosas, es una parte esencial del proceso. La paciente debe recibir la información relacionada con los efectos del tratamiento en su embarazo, incluidos los fetales adversos, las malformaciones o la posible muerte fetal.^{8,9} Cada caso debe examinarse de manera individual y atenderse en conjunto con el obstetra, el hematólogo, el anestesiista y el neonatólogo. Según las guías basadas en la evidencia científica actual, la atención por

parte de un equipo multidisciplinario y el inicio del tratamiento sin demora, son las recomendaciones con mayor grado de evidencia.⁴

La decisión acerca del momento de inicio de la quimioterapia, su duración, métodos de administración e indicación de medicamentos debe valorarse junto con la madre, teniendo en cuenta, además, el estado de embarazo, las semanas de éste y el bienestar materno-fetal.⁸

Si el diagnóstico se establece durante el primer trimestre del embarazo, como sucedió en el caso clínico expuesto, la probabilidad de un embarazo exitoso es baja.⁹ En primer lugar, la acumulación de la toxicidad de los citostáticos en el primer trimestre es relevante: se estima que el 40% acaba en muerte fetal. Esta cifra disminuye de manera muy importante durante el segundo y tercer trimestres, en un porcentaje aproximado del 10%.⁸ Según los datos disponibles, en la mayoría de los casos descritos en el primer trimestre se produjo una interrupción voluntaria del embarazo antes de iniciar el tratamiento de inducción.² En los pocos casos reportados acerca de los efectos de la quimioterapia administrada durante el primer trimestre se notificaron desenlaces adversos: aborto espontáneo, malformación fetal significativa y muerte fetal.^{2,9}

Por consiguiente, si el diagnóstico se establece en el primer trimestre del embarazo, una opinión de consenso extendida es considerar el aborto terapéutico: siempre debidamente individualizado y con primacía de la autonomía de la paciente,^{2,9,10} como sucedió en el caso aquí comunicado. Se considera más segura para la embarazada la interrupción electiva de la gestación que el aborto espontáneo, por el control más estricto del recuento plaquetario y los parámetros de coagulación. La interrupción médica es preferible a la intervención quirúrgica cuando no existe buen control hemostático.⁴

El riesgo de malformaciones congénitas debido a la exposición del tratamiento disminuye después del primer trimestre, pero se incrementa el riesgo de complicaciones obstétricas: restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacimiento o el riesgo de parto pretérmino conforme avanza la gestación.⁹ También se ha sugerido que la decisión de la madre de postergar el inicio del tratamiento pone significativamente en riesgo su desenlace y sin mejorar el del feto.^{4,7}

En general, a menos semanas de embarazo al diagnóstico, mayor será la frecuencia de complicaciones fetales.^{3,9} Las principales causas responsables de la muerte fetal se relacionan con la anemia de la madre, la coagulación intravascular diseminada y la afectación de las células leucémicas al intercambio placentario.⁴

Cuando el diagnóstico se establece entre las 24 y las 32 semanas, el control obstétrico del crecimiento fetal es decisivo. En esta etapa del embarazo hay que considerar el riesgo fetal de la exposición a los quimioterápicos y el riesgo de la prematuridad. La atención médica individualizada debe equilibrar ambas posibilidades.⁴ Más allá de las 32 semanas, una opción razonable es finalizar el embarazo antes de iniciar el tratamiento. La cesárea electiva no está recomendada por este motivo, solo por indicaciones obstétricas.^{4,10} Siempre que sea posible es aconsejable la planificación de la finalización del embarazo mediante técnicas de inducción y, de preferencia, luego de transcurridas tres semanas desde la última dosis de quimioterapia.⁴ La finalidad es minimizar los riesgos al planificar el parto y evitar el riesgo de mielosupresión neonatal.^{4,11}

El arsenal terapéutico es amplio, aunque limitado para la mujer embarazada. Siempre es menester considerar, sobre todo en el embarazo, el principio del riesgo-beneficio cuando se indica un tratamiento. El régimen terapéutico se divide en una fase de inducción y en otra de



consolidación. Son cada vez más las revisiones sistemáticas llevadas a cabo para establecer el tratamiento más efectivo con menor riesgo de complicaciones; sin embargo, a pesar de los esfuerzos, hasta ahora no existe un esquema estandarizado acerca del tratamiento con quimioterapia en la embarazada.^{4,11} Una revisión sistemática, publicada en 2017, analizó 138 casos en los que se evidenció que el régimen con antraciclina-citarabina (ACBR) se asoció con una tasa del 91% de remisiones completas. Además, ese régimen reportó baja incidencia de complicaciones en fetos expuestos a la quimioterapia.⁷ Estos datos acerca de los buenos desenlaces en recién nacidos expuestos a citostáticos son coincidentes con otros estudios.^{9,11,12}

Cuando el tratamiento se inicia tempranamente, la tasa de remisión es alta: cercana al 75%.^{9,12} Datos similares se encuentran en la revisión sistemática llevada a cabo en 2014 acerca de los efectos de la quimioterapia en la leucemia mieloide aguda durante el embarazo. Se reportaron tasas de remisión completa de la enfermedad en el 100% de las embarazadas diagnosticadas y tratadas durante el primer trimestre, 81% en el segundo y del 67% en el tercer trimestre.¹² Por tanto, esto sugiere que la terapia de inducción durante el embarazo consigue tasas de remisión equiparables a las de la población no embarazada. Demorar el inicio del tratamiento supondría disminuir la tasa de supervivencia materna.^{11,12}

Valga la pena señalar las inquietudes en relación con la preservación de la fertilidad. El interés en estos tratamientos está en auge debido, principalmente, al incremento de la supervivencia en mujeres con cáncer y a la demora del deseo de embarazo y los avances en las técnicas de reproducción asistida.¹³

Existe evidencia de que el riesgo de insuficiencia ovárica se incrementa conforme mayor es

la edad de la paciente: más son los ciclos de quimioterapia y los regímenes terapéuticos son más intensos.^{11,13} La conveniencia del inicio inmediato del tratamiento hace que, a menudo, las técnicas de preservación de la fertilidad queden solo para el inicio del diagnóstico. Gran parte de las guías oncológicas recomiendan valorar lo más tempranamente posible las opciones disponibles para lograr preservar la fertilidad.¹⁴

Existen diferentes técnicas, de todas ellas solo la criopreservación de embriones y las técnicas quirúrgicas conservadoras han demostrado su eficacia. La criopreservación embrionaria es una técnica debidamente descrita y ensayada; su éxito está en relación con la edad de la paciente y el grado de la respuesta ovárica al tratamiento. Al igual que la criopreservación de ovocitos, hace falta la estimulación hormonal ovárica previa, lo que puede implicar un retraso terapéutico de una o dos semanas.^{13,14} En la actualidad, la criopreservación de ovocitos se considera una técnica no experimental con altas tasas de éxito, sobre todo útil en pacientes sin pareja masculina.¹⁴ Entre las técnicas experimentales propuestas, la supresión ovárica con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es una de ellas; sin embargo, hasta ahora, los datos son limitados y su eficacia discutible.¹¹ Con la técnica de criopreservación y trasplante de tejido ovárico se han logrado embarazos exitosos, a pesar de que aún continúa en investigación.^{11,14} Su principal ventaja radica en que puede practicarse rápidamente, sin demorar el inicio del tratamiento; además de la ventaja potencial de preservar la función endocrina del ovario.¹⁴ La preocupación teórica acerca de la reintroducción de células cancerosas no ha sido descartada.¹⁴ En la actualidad se investigan múltiples técnicas que seguramente estarán a disposición de los clínicos en un futuro cercano. Hoy día, para muchos autores, la criopreservación embrionaria constituye la técnica más eficaz.^{11,13}

CONCLUSIÓN

Las conclusiones que pueden extraerse ponen de manifiesto el desafío diagnóstico de esta patología en el embarazo y la escasez de estudios al respecto. Reportar el tratamiento de los casos diagnosticados, incluidos los diagnosticados en el primer trimestre, seguramente ayudará a fortalecer las recomendaciones. No obstante, sí que pueden extraerse algunas conclusiones sólidas, como las graves implicaciones de demorar el inicio del tratamiento y la menor incidencia de complicaciones fetales cuanto más semanas de embarazo se han alcanzado.

Existen múltiples factores, como el retraso del diagnóstico, el tipo de leucemia y, sobre todo, las semanas de embarazo al diagnóstico, que complican la atención médica estandarizada y ponen de manifiesto lo más esencial: la atención individualizada integrada por un equipo multidisciplinario que optimice el tratamiento y tome en cuenta los posibles desenlaces maternos y fetales.

REFERENCIAS

1. Schiffer C, Anastasi J. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia. Massachusetts: Uptodate Whaltam. <http://www.uptodate.com/>
2. Fracchiolla NS, et al. Acute myeloid leukemia and pregnancy: clinical experience from a single center and a review of the literature. *BMC Cancer* 2017; 17 (1): 442. doi: 10.1186/s12885-017-3436-9
3. Thomas X. Acute myeloid leukemia in the pregnant patient. *Eur J Haematol* 2015; 95 (2): 124-36. doi: 10.1111/ejh.12479.
4. Ali S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol* 2015; 170 (4): 487-95. doi:10.1111/bjh.13554.
5. Cavaco-Gomes J, Jorge Moreira C, Rocha A, Mota R, et al. Investigation and management of adnexal masses in pregnancy. *Scientifica (Cairo)* 2016; 2016: 3012802. doi: 10.1155/2016/3012802
6. Maggen C, Wolters VE, Cardonick E, Fumagalli M, et al. Pregnancy and cancer: the INCIP Project. *Current Oncology Reports* 2020; 22: 17. doi: 10.1007/s11912-020-0862-7
7. Horowitz NA, Henig I, Henig O, Benyamin N, et al. Acute myeloid leukemia during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2018; 59 (3): 610-6. doi: 10.1080/10428194
8. Li YW, Xu YF, Hu W, Qian SX, et al. Acute myeloid leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 patients and literature review. *Int J Hematol* 2020; 112 (4): 487-95. doi: 10.1007/s12185-020-02938-2
9. Nakajima Y, et al. Acute leukemia during pregnancy: an investigative survey of the past 11 years. *Int J Lab Hem* 2015; 37 (2): 174-80. doi: 10.1111/ijlh.12256
10. McGregor AK, Das-Gupta E. Acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol* 2015; 170 (4): 441-2. doi: 10.1111/bjh.13550
11. Avivi I, Brenner B. Management of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Future Oncology* 2014; 10 (8): 1407-15. <https://doi.org/10.2217/fon.14.64>
12. Chang A, Patel S. Treatment of acute myeloid leukemia during pregnancy: A Systematic Review of the Literature. *Ann Pharmacother* 2015; 49 (1): 48-68. doi: 10.1177/1060028014552516
13. Manau D. Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica. Hospital Clinic de Barcelona. https://www.fcarreras.org/es/articulo-dra-dolors-manau-preservacion-de-la-fertilidad-en-la-paciente-oncologica_76916.pdf
14. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (19): 2500-510. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678