

Influencia pronóstica del CD20+ en la supervivencia libre de recaída y en los resultados terapéuticos de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda *de novo* sometidos a quimioterapia intensiva

Martha Alvarado-Ibarra
Jorge Trejo-Gómora
Manuel López-Hernández
José Luis Álvarez-Vera
Santa Maricela Ortiz-Zepeda

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional
20 de Noviembre, ISSSTE.

RESUMEN

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

Objetivo: conocer el valor pronóstico del antígeno CD20 en la supervivencia libre de recaída y en la falla terapéutica en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda *de novo* sometidos a quimioterapia intensiva.

Material y método: estudio retrolectivo y comparativo, efectuado de enero de 2004 a enero de 2014, en el que se analizaron pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y que hubieran recibido un protocolo de quimioterapia intensiva LAL 6 o LAL 10, vigentes en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Se dividieron de acuerdo con la intensidad de expresión del CD20 y posteriormente se subdividieron tomando como parámetro 30% de expresión de CD20 para el análisis del estudio, se analizó la supervivencia libre de recaída, libre de evento y global, así como la asociación con otros factores de mal pronóstico.

Resultados: cuando se compararon pacientes con expresión de CD20 mayor de 30% vs expresión menor a 30%, se encontró en un seguimiento a cinco años, supervivencia libre de recaída de 24 meses vs 50 meses (p 0.02), supervivencia libre de evento de 10 meses vs 36 meses (p 0.003) y supervivencia global de 39 meses vs 53 meses (p 0.03). La expresión del marcador de superficie CD20 por arriba de 30% repercutió significativamente en la supervivencia libre de recaída (10 meses vs 30 meses, p 0.037), la supervivencia libre de evento (9 meses vs 30 meses, p 0.018) y supervivencia global (10 meses vs 50 meses, p 0.037) en pacientes sometidos a protocolo LAL 10.

Conclusiones: la supervivencia libre de recaída, libre de evento y global fue mejor en los pacientes con expresión de CD20 menor del 30%, menores de 35 años de edad.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda *de novo*, antígeno CD20, supervivencia libre de recaída, quimioterapia intensiva.

Recibido: 28 de mayo 2015

Aceptado: 11 de agosto 2015

Correspondencia: Dra. Martha Alvarado Ibarra
Gerifalcos manzana 71, lote 860
54182 Tlalnepantla, Estado de México, México
normoblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alvarado-Ibarra M, Trejo-Gómora J, López-Hernández M, Álvarez-Vera JL, Ortiz-Zepeda SM. Influencia pronóstica del CD20+ en la supervivencia libre de recaída y en los resultados terapéuticos de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda *de novo* sometidos a quimioterapia intensiva. Rev Hematol Mex 2015;16:189-197.

Prognostic influence of CD20+ on survival free of relapse and on therapeutic results of adult patients with *de novo* acute lymphoblastic leukemia submitted to intensive chemotherapy

ABSTRACT

Background: The close relation among phenotypic subgroups of acute lymphoblastic leukemia in particular impacts, in part, on prognosis. A phenotypic subgroup corresponds to the expression of the molecule of surface CD20, which is a specific antigen of cells of B lineage, expressed in normal and malignant cells during differentiation of cells B.

Objective: To know the prognostic value of the antigen CD20 on survival free of relapse and on therapeutic failure in adult subjects with lymphoblastic acute leukemia *de novo* receiving intensive chemotherapy.

Material and method: A retrolective and comparative study, done from January 2004 to January 2014, that analyzed adult patients with diagnosis of acute lymphoblastic leukemia receiving an intensive chemotherapy protocol LAL 6 or LAL 10, attended at Hematology Service of National Medical Center 20 de Noviembre, ISSSTE, Mexico City. Patients were divided according to the intensity of expression of CD20 and then were subdivided taking as parameter 30% of expression of CD20 for the analysis of the study; survival free of relapse, survival free of event and overall survival, as well as other factors of bad prognosis, were analyzed.

Results: When comparing patients with expression of CD20 higher than 30% vs expression lower than 30%, we found in a follow-up of five years, survival free of relapse of 24 months vs 50 months (p 0.02), survival free of event of 10 vs 36 months (p 0.003) and overall survival of 39 vs 53 months (p 0.03). Expression of surface marker CD20 higher than 30% impacts significantly on survival free of relapse (10 vs 30 months, p 0.037), survival free of event (9 months vs 30 months, p 0.018) and overall survival (10 months vs 50 months, p 0.037) in patients submitted to protocol LAL 10.

Conclusions: Survival free of relapse, free of event and overall was better in patients with expression of CD20 lower than 30% younger than 35 years old.

Key words: *de novo* acute lymphoblastic leukemia, antigen CD20, survival free of relapse, intensive chemotherapy.

ANTECEDENTES

La molécula de CD20 es un antígeno específico de células de linaje B, expresada en células

normales y malignas durante la diferenciación de células B con excepción de células plasmáticas y células progenitoras.^{1,2} Es una proteína transmembranal no glicosilada de 33 a 37 kDa,³⁻⁵

en forma de tetrámero y funciona como canal de calcio, juega un papel importante en la progresión y diferenciación del ciclo celular por diferentes vías de señalización.⁶⁻¹⁰ Incluido en la vía de la apoptosis por medio de las proteínas proapoptóticas SERCA3 y Bax/Bak por alteraciones en el metabolismo del calcio intracelular.¹¹⁻¹² La activación constitutiva de las vías de supervivencia celular involucran NF-kB y ERK1/2 por acción del CD20 lo que resulta en la sobreexpresión de Bcl.2 y genes relacionados con Bcl-2, lo que se torna en resistencia a la quimioterapia.¹³ Entonces, la expresión del CD20 puede ofrecer una relevancia pronóstica y, en adición, servir como blanco terapéutico para la terapia monoclonal dirigida en pacientes con trastornos agudos malignos linfoproliferativos, como la leucemia linfoblástica aguda.⁷ Existe, sin embargo, heterogenicidad de la expresión del CD20 como marcador de superficie entre varias enfermedades malignas linfoblásticas de estirpe B; ocurre aproximadamente en 40 a 50% de los casos de leucemia aguda linfoblástica de precursores de línea B.⁸ Borrowzit y colaboradores identificaron una peor supervivencia libre de evento con mayor intensidad de expresión del CD20 (definida según el trabajo como expresión de citometría de flujo mayor a 20%),^{14,15} mientras que Jeha y colaboradores encontraron menor respuesta a tratamientos de primera línea intensivos mieloablativos en adultos con leucemia aguda linfoblástica *de novo* y expresión de CD20.¹⁶

La identificación de la molécula CD20 en conjunción con farmacología dirigida podría revertir los mecanismos de resistencia y a la larga, disminuir la recaída de la enfermedad.¹⁷

En el análisis multivariado de estudio de cohorte de adultos con leucemia aguda linfoblástica *de novo*, O'Brien y colaboradores demostraron la relación directa que guarda la expresión mayor a 20% de CD20 por citometría de flujo con la falla del tratamiento de primera línea y la alta

incidencia de recaída de la enfermedad, sobre todo en un grupo de pacientes menores a 30 años de edad; concluyen que la expresión de CD20 en adultos con leucemia aguda linfoblástica de precursores B *de novo* confiere un peor pronóstico de supervivencia, recaída de la enfermedad y resistencia al tratamiento, sobre todo en los individuos menores de 30 años de edad para su población estudiada.¹⁸⁻²¹

El objetivo de este estudio es conocer el valor pronóstico del antígeno CD20 en la supervivencia libre de recaída y en la falla terapéutica en pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica *de novo*, sometidos a quimioterapia intensiva.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrolectivo y comparativo de casos y controles, radio 1:2 de pacientes con leucemia linfoblástica aguda CD20+ y CD20-.

Se incluyeron pacientes con leucemia aguda linfoblástica *de novo* de uno y otro sexo, mayores de 15 años con estudio de inmunofenotipo que evaluó CD20, sometidos a quimioterapia mieloablativa intensiva.

Se revisó la base de datos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de precursores B *de novo* del Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE de manera retrolectiva hasta completar el tamaño de la muestra. Se registraron los datos de enero de 2004 a enero de 2014. Los pacientes menores de 35 años de edad recibieron un protocolo de quimioterapia intensiva denominado LAL 6 y los pacientes mayores de 35 años recibieron un protocolo de quimioterapia intensiva denominado LAL 10 (Cuadros 1 y 2).

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico, organomegalias, elementos formes de sangre, blastos presentes en sangre periférica,

Cuadro 1. Protocolo LAL 10

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

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

médula ósea, tipo de quimioterapia recibida, conteo CD20+, tiempo de supervivencia libre de recaída, supervivencia total, tipo de respuesta a la quimioterapia intensiva, complicaciones, morbilidad asociada. Se dividieron de acuerdo con expresión mayor de 30% de intensidad de CD20 para el análisis final del estudio.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con programa estadístico SPSS v. 18.0. Chicago, Illinois, para Windows. La estadística descriptiva se hizo con medidas de tendencia central y dispersión. Se analizó la su-

Cuadro 2. Protocolo LAL 6

| Fase | Medicamento | mg/m ² /día | Días |
|------|-----------------|------------------------|-------------|
| 1.0 | Igual a LAL 10 | | |
| 2.0 | Igual a LAL 10 | 3,000 | 1 a 4 |
| 3.1 | Metotrexato | 1,000 | 1 |
| | Vincristina | 2 | 1 |
| 3.2 | Prednisona | 180 | 1 a 7 |
| | Vincristina | 2 | 1 |
| 4.1 | Metotrexato IT | 12.5 | 1, 4, 8, 12 |
| | Dexametasona IT | 5 | 1, 4, 8, 12 |
| 4.2 | Mercaptopurina | 300 | 1 a 4 |
| 4.3 | Ciclofosfamida | 600 | 1 |
| 4.4 | Vincristina | 1.5 | 3 |
| 4.5 | Prednisona | 180 | 1 a 7 |
| 4.6 | Metotrexato | 650 | 1 |
| 4.7 | Daunorrubicina | 40 | 1 |
| 4.8 | Citarabina | 200 | 3 |
| | Mercaptopurina | 100 | 3 |
| 5.1 | Metotrexato IT | 12.5 | 1 |
| | Dexametasona IT | 5 | 1 |
| 5.2 | Mercaptopurina | 300 | 1 a 4 |
| 5.3 | Ciclofosfamida | 600 | 1 |
| 5.4 | Vincristina | 1.5 | 3 |
| 5.5 | Prednisona | 180 | 1 a 7 |
| 5.6 | Metotrexato | 650 | 1 |
| 5.7 | Daunorrubicina | 40 | 1 |
| 5.8 | Citarabina | 200 | 3 |
| | Mercaptopurina | 100 | 3 |

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

pervivencia libre de recaída y global en pacientes con CD20 positivo y CD20 negativo mediante la regresión lineal de Cox y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el análisis de asociación utilizamos correlación de Pearson y Spearman, para la correlación de variables numéricas utilizamos prueba ANOVA. Consideramos significación estadística con un valor p<0.05.

RESULTADOS

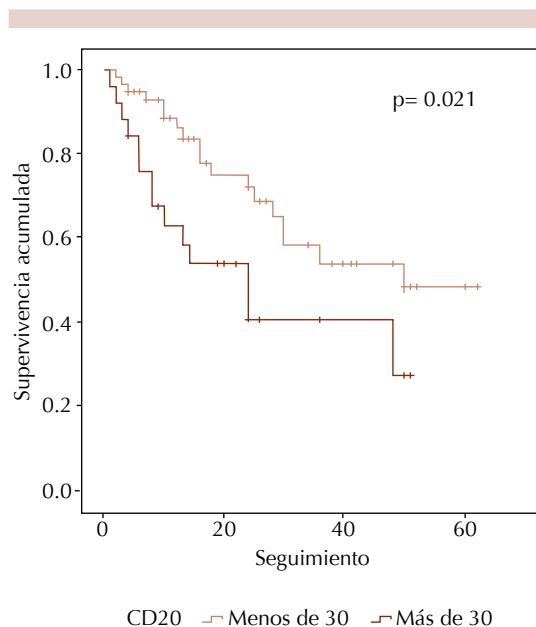
Se recolectaron los datos de expedientes completos de 91 pacientes (Cuadro 3), 46 hombres y 45 mujeres.

Cuadro 3. Datos basales generales de los pacientes del estudio

| Dato | Resultado |
|---|------------------------|
| Edad (media) | 31 años (14-77) |
| Sexo (M/F) | 46/45 |
| Hematócrito, % (media) | 25 (13-43) |
| Leucocitos/mm ³ (media) | 50,000 (1,000-551,000) |
| Plaquetas/mm ³ (media) | 94,000 (1,000-610,000) |
| Blastos en médula ósea, % (media) | 80 (25-100) |
| Blastos en sangre periférica, % (media) | 50 (0-100) |
| AST, U/L (media) | 43 (11-153) |
| ALT, U/L (media) | 51 (7-218) |
| Deshidrogenasa láctica, U/L (media) | 801 (108-5,950) |
| CD20, N (POS/NEG) | 31/60 |
| Protocolo de quimioterapia LAL 6/LAL 10, N (LAL 6/LAL 10) | 46/45 |

Se analizaron las variables descritas y se obtuvo lo siguiente: la media de edad de los pacientes con CD20+ fue de 28 años (límites: 14-66) y en los pacientes con CD20- fue de 32 años (límites: 14-77) sin obtener significación estadística; 29 hombres y 32 mujeres con CD20-, 17 hombres y 13 mujeres con CD20+, sin obtener significación estadística. Se analizaron megalias, elementos formes de la sangre e infiltración medida por blastos en sangre periférica y en médula ósea, sobresalieron la esplenomegalia con media de diagnóstico de 1 cm en los pacientes CD20- y de 8 cm de los pacientes con CD20+ (p 0.007); la leucocitosis en ambos grupos tuvo una media al diagnóstico de 30, 235/mcL leucocitos en los pacientes con CD20- y de 91,753/mcL leucocitos en pacientes con expresión de CD20+ (p 0.003).

El análisis de supervivencia libre de recaída mostró que 18 pacientes con CD20- tuvieron recaída en algún momento de su evolución, 14 pacientes con CD20+ tuvieron recaída, con mediana de supervivencia libre de recaída de 50 meses en los pacientes con CD20- y de 24 meses en los sujetos con CD20+ con p 0.021 (Figura 1)

**Figura 1.** Supervivencia libre de recaída en presencia de expresión de 30% del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda *de novo* sometidos a quimioterapia intensiva.

Al analizar la supervivencia libre de evento, la presencia de CD20+ fue de 10 meses *versus* 36 meses en pacientes con CD20- (p 0.003). Figura 2

La media de supervivencia global en pacientes con CD20- fue de 53 meses *versus* 31 meses en pacientes CD20+, la mediana, al igual que en el análisis por intensidades no se ha alcanzado; hubo cuatro defunciones en el grupo de pacientes con CD20- y seis defunciones en el grupo de CD20+ (p 0.033). Figura 3

Se analizó la asociación de CD20 y el protocolo de quimioterapia prescrito para supervivencia global; los pacientes menores de 35 años de edad, incluidos en un protocolo LAL 6 de quimioterapia intensiva no alcanzaron la mediana de supervivencia global independientemente de la expresión de CD20; sin embargo, en los

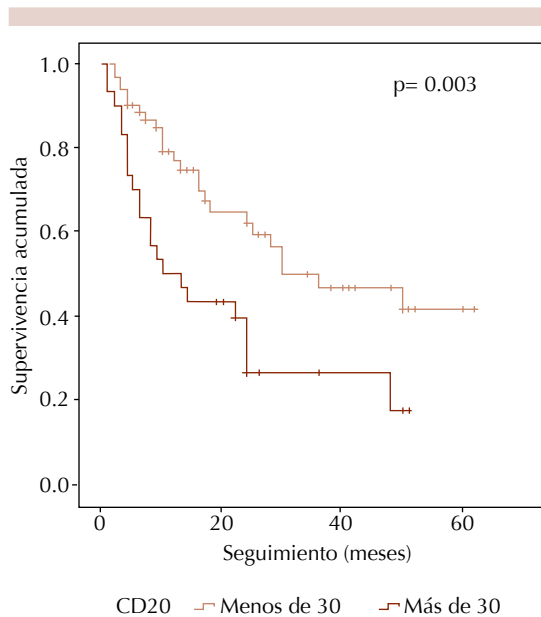


Figura 2. Supervivencia libre de evento en presencia de expresión de 30% del marcador de superficie CD20 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda *de novo* sometidos a quimioterapia intensiva.

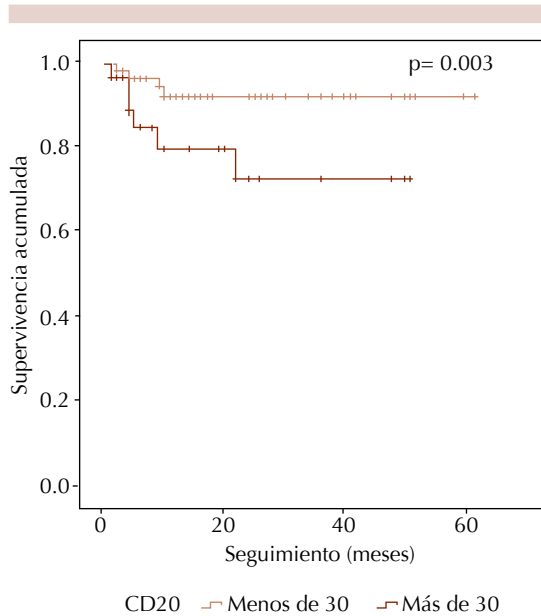


Figura 3. Supervivencia global en presencia de expresión de 30% del marcador de superficie CD20.

pacientes mayores de 35 años de edad, incluidos en un protocolo de quimioterapia intensiva LAL 10, la supervivencia global pasó de 36 meses a 10 meses con CD20+ (p 0.037).

Se analizó la influencia pronóstica del CD20 en la supervivencia libre de recaída de acuerdo con edades (menores de 35 años vs mayores de 35 años) en pacientes con leucemia linfoblástica *de novo* sometidos a quimioterapia intensiva (protocolo LAL 6 vs protocolo LAL 10), donde resultó que los pacientes adultos (mayores de 35 años) con expresión de CD20+ en comparación con los sujetos mayores de 35 años con CD20- tuvieron mediana de tiempo de supervivencia libre de recaída de 10 meses en comparación con 36 meses; al mismo tiempo, analizamos que los pacientes menores de 35 años de edad con CD20- no alcanzaron la mediana de supervivencia libre de recaída, en comparación con 24 meses de mediana de supervivencia libre de recaída en pacientes menores de 35 años de edad con expresión de CD20+. Es de resaltar que la mediana de supervivencia libre de recaída en los pacientes menores de 35 años de edad con expresión del CD20- es mayor con 24 meses en comparación con 10 meses en pacientes mayores de 35 años de edad con CD20+, todos estos pacientes sometidos a protocolo de quimioterapia intensiva de acuerdo con edad (LAL 6/LAL 10) donde se obtuvo un valor de p 0.02.

DISCUSIÓN

El cáncer es uno de los problemas epidemiológicos de mayor importancia en México, tanto por su elevada morbilidad y mortalidad, como por el efecto que origina en la sociedad en términos socioeconómicos. La proporción del gasto sanitario total asignada al cáncer es de 5 a 7%. Esto sin considerar los costos indirectos, es decir, los relacionados con la disminución o pérdida de productividad debida a la mortalidad temprana y a la incapacidad laboral atribuible a

la enfermedad que, según los estudios disponibles, representan entre 20 y 70% de los costos totales asociados con el cáncer. Al estudiarse las menores supervivencias libres de recaída en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de edad superior a la niñez, además de las referidas desventajas, existen factores desfavorables que predicen recaída temprana en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos, como la leucocitosis, el cromosoma Filadelfia positivo y estirpe T.¹¹ Hay menos información en cuanto a la existencia del antígeno CD20, pero se ha encontrado su participación en la resistencia a la quimioterapia, falla del protocolo de quimioterapia intensiva y menos supervivencia libre de evento, esto estudiado en población europea.¹³ La leucemia aguda linfoblástica en los adultos tiene mal pronóstico si se compara con el observado en los niños. La diferencia biológica entre la leucemia aguda linfoblástica en diferentes edades se ha reconocido desde hace muchos años y explica la diferente respuesta al tratamiento. Así, los inmunofenotipos de peor pronóstico son más frecuentes a medida que aumenta la edad: en adultos predominan los linajes T y B maduro.¹ La determinación del inmunofenotipo en adultos con leucemia linfoblástica aguda *de novo* tiene gran importancia en lo que respecta a la clasificación de la enfermedad, pronóstico y elección del tratamiento. La cercana asociación entre subgrupos fenotípicos de leucemia linfoblástica aguda, en particular con aberraciones moleculares y citogenéticas, repercute, en parte, en el pronóstico. Un subgrupo fenotípico corresponde a la expresión de la molécula de superficie CD20.

Asimismo, este estudio analizó la influencia pronóstica de la expresión positiva del CD20 en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda *de novo* sometidos a quimioterapia intensiva. De acuerdo con lo reportado en la bibliografía, la leucemia linfoblástica aguda en cualquier manifestación incrementa el riesgo de recaída

a mayor edad; este estudio demostró lo que López-Hernández y su grupo²⁶ analizaron en pacientes adultos mexicanos con leucemia aguda *de novo*, encontrando que los pacientes mayores de 35 años de edad sometidos a protocolos diseñados para adultos tienen supervivencia libre de recaída menor en comparación con pacientes adultos menores de 35 años tratados con esquemas de quimioterapia infantil, esquemas que son más cortos, pero más frecuentes en aplicación de quimioterapia; estos mismos resultados se reflejaron en nuestra población, en la que encontramos significación estadística en supervivencia libre de recaída, supervivencia libre de evento y supervivencia global, que son menores en pacientes mayores de 35 años de edad; sin embargo, al analizar el objetivo primario de este estudio, encontramos que la existencia de CD20 con intensidad mayor a 30% acorta aún más la supervivencia libre de recaída, la supervivencia libre de evento y la supervivencia global en comparación con pacientes que no comparten la expresión de CD20. Respecto a pacientes menores de 35 años, se corrobora el buen pronóstico en este grupo de edad siempre y cuando no expresen más de 30% la intensidad del marcador de superficie CD20. Encontramos que la expresión mayor de 30% de CD20 es un mal factor pronóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda *de novo* que serán sometidos a quimioterapia intensiva, pero hemos de marcar que de acuerdo con resultados de significación estadística, el hecho de ser paciente no pediátrico con CD20 positivo incrementa el riesgo, como lo encontraron Kantarjian y colaboradores¹⁵ en un estudio que demuestra que los pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica alcanzan remisión de la enfermedad similar a grupos pediátricos, pero no mantienen la remisión en tiempo igual que los pacientes pediátricos. Si bien no analizamos la asociación con otros factores de riesgo, como presencia de cromosoma Filadelfia u otras aberraciones cromosómicas en leucemia

linfoblástica aguda, este estudio demuestra la asociación que la expresión de CD20 guarda con la leucocitosis de inicio y la edad de diagnóstico; este estudio se generó como un estudio de cohorte retrolectivo comparativo en el que no se conocía la prevalencia del cromosoma Filadelfia para la población accesible, que pudiera afectar los valores predictivos positivos y negativos de éste y del CD20. Este estudio puede generar más información para la población de pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, en su mayoría población mexicana, incrementando los datos con otras variables, como aberraciones cromosómicas en leucemia linfoblástica aguda y otros datos que generen más información, esto limitó la muestra de estudio propuesta, alcanzando sólo 91 pacientes de 100 propuestos en tamaño de muestra; asimismo, valorar, incluso, adicionar anticuerpo monoclonal anti CD20 al tratamiento de pacientes adultos con leucemia aguda *de novo* sometidos a protocolo de quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103:4396-4407.
2. Thomas DA. Philadelphia chromosome positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;2007:435-443.
3. McLaughlin P, Hagemeister FB, Grillo-Lopez AJ. Rituximab in indolent lymphoma: the single-agent pivotal trial. *Semin Oncol* 1999;26:79-87.
4. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2003;102:3906-3911.
5. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.
6. Fayad L, Thomas D, Romaguera J. Update of the M. D. Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;8(suppl 2):S57-S62.
7. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, Morilla R, Catovsky D. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *J Clin Pathol* 1998;51:364-369.
8. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-4088.
9. Czuczman MS, Olejniczak S, Gowda A, et al. Acquisition of rituximab resistance in lymphoma cell lines is associated with both global CD20 gene and protein down-regulation regulated at the pretranscriptional and posttranscriptional levels. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1561-1570.
10. Jazirehi AR, Vega MI, Bonavida B. Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res* 2007;67:1270-1281.
11. Borowitz MJ, Shuster J, Carroll AJ, et al. Prognostic significance of fluorescence intensity of surface marker expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1997;89:3960-3966.
12. Jeha S, Behm F, Pei D, et al. Prognostic significance of CD20 expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108:3302-3304.
13. Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard- and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:994-1004.
14. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-561.
15. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, et al. The value of highdose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;86:2091-2097.
16. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1965;53:457-481.
17. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *J R Stat Soc* 1966;50:163-170.
18. Fleming TR, Harrington DP. *Counting processes and survival analysis*. New York: Wiley, 1991.
19. Cox DR. *Regression models and life tables*. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
20. Thomas DA, Kantarjian H, Faderl S, et al. Update of the modified hyper-CVAD regimen with or without rituximab as frontline therapy of adults with acute lymphocytic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma (LL) [abstract]. *Blood* 2007;110:831a. Abstract 2824.
21. Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, et al. High survival rate in adult Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement [abstract]. *Blood* 2007;110:159a. Abstract 518.

22. Santana VM, Crist WM, Rivera GK, Look AT, Behm FG, Raimondi SC, Pui CH. Presenting features and treatment outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1990;4:87-90.
23. Nachman JB. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a new "age". *Rev Clin Exp Hematol* 2003;7:261-269.
24. Nachman JB. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2005;130:166-173.
25. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, Ludwig WD, Riehm H, Scharappe M. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from trails ALL-BFM 86, 90 and 95. *Klin Padiatr* 2005;217:310-320.
26. López Hernández MA, Alvarado Ibarra M, Jiménez Alvarado RM, De Diego Flores JE, González Avante CM. Adolescentes con leucemia aguda infoblástica *de novo*: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico *versus* uno de adultos. *Gac Méd Méx* 2008;144:485-489.
27. Rachel W, Di Bernardo M, Richards, Rossi D, Crowther-Swanepoel D, Gaidano G, Oscier DG, Catovsky D, Houlston RS. Association between single nucleotide polymorphism-genotype and outcome of patients with chronic and acute lymphocytic leukemia in a randomized chemotherapy trial. *Haematologica* 2011;96:1496-1503.