

B. G.

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO**

**IDENTIFICACION DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DEL  
ADULTO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
MARZO 1999- DICIEMBRE 2001**

**MARIA MERCEDES RODRÍGUEZ M  
HEMATO- ONCOLOGIA**

**ASESOR TEMATICO:**

**Dr CARLOS SAAVEDRA**

**ASESOR EPIDEMIOLOGICO:**

**Dr MARCOS GRAJALES**

**Santa fe de Bogotá, octubre 2002**

## AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecerles por su apoyo y gentil colaboración para la realización de este Protocolo a los Doctores Carlos Saavedra y Marcos Grajales, al servicio de Hemato-Oncología y Epidemiología , a los grupos de Morfología y de Citometría de flujo, genética y archivos médicos.



## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Página</b>
<b>1. Problema</b>	<b>3</b>
<b>2. Justificación</b>	<b>5</b>
<b>3. Marco Teórico</b>	<b>5</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>15</b>
<b>5. Variables</b>	<b>15</b>
<b>6. Criterios de Inclusión</b>	<b>19</b>
<b>7. Diseño Metodológico</b>	<b>19</b>
<b>8. Procedimiento</b>	<b>20</b>
<b>9. Análisis de Factibilidad</b>	<b>20</b>
<b>10. Análisis de Implicaciones Éticas</b>	<b>21</b>
<b>11. Formulario</b>	<b>22</b>
<b>12. Formato diligenciamiento formulario</b>	<b>24</b>
<b>13. Resultados</b>	<b>27</b>
<b>14. Tablas</b>	<b>32</b>
<b>15. Gráficas</b>	<b>44</b>
<b>16. Discusión</b>	<b>53</b>
<b>17. Referencias</b>	<b>56</b>



## **IDENTIFICACION DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DEL ADULTO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MARZO 1999- DICIEMBRE 2001**

### **1.PROBLEMA:**

La leucemia aguda es una neoplasia hematológica, que consiste en la proliferación de células inmaduras de linaje hematopoyético que compromete parcial o completamente la médula ósea.

La leucemia conocida como " sangre blanca" fue originalmente descrita en 1845 por Virchow. Desde entonces se han realizado múltiples avances en el diagnóstico basados en los estudios morfológico, genético, inmunofenotípico y de biología molecular con la identificación de oncogenes responsables de la leuquemogénesis, de sus factores de regulación , crecimiento y el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de la leucemia aguda.

La leucemia linfoide aguda se define como la presencia mayor de 30% de linfoblastos en la médula ósea o en sangre periférica según la clasificación del Grupo Cooperativo Francés, Americano, Británico y más recientemente se propuso por la Organización Mundial de la Salud ,en la clasificación de las enfermedades neoplásicas de origen hematopoyético, como el conteo de blastos por encima del 20%.El diagnostico de leucemia aguda se realiza correlacionando los hallazgos morfológicos en el examen de sangre periférica, mielograma, biopsia de médula ósea, el estudio de inmunofenotipo y genético.

La leucemia aguda es infrecuente pero presenta un impacto indirecto en la sobrevivida de los pacientes con cáncer. La leucemia aguda se presenta en menos del 3% de todos las neoplasias en la literatura mundial, y específicamente la leucemia linfoide aguda tiene una incidencia de 1.3 por 100.000 habitantes, con predilección en los pacientes de sexo masculino y



descendencia afroamericana. La edad promedio de diagnóstico es en menores de 10 años de edad con un segundo pico a los 70 años de edad.

Según el registro institucional de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología de 1999, las leucemias son la séptima causa de neoplasia en el adulto de sexo femenino y la quinta causa en el sexo masculino. En el Instituto Nacional de Cancerología las neoplasias del sistema hematopoyético y reticuloendotelial (leucemia, mieloma y la histiocitosis X) corresponden a la quinta causa de consulta con igual distribución en ambos sexos, que representa el 6.8% del total de las neoplasias en el año 1999, con un aumento porcentual anual de 1.3%.

El promedio de edad es de 28.5 años, con una mediana de 20.18 años, y la distribución por los diferentes grupos de edad es el siguiente: menores de 18 años 37.4% siendo la primera causa de neoplasia, 19-34 años el 11.7% como segunda causa de neoplasia, 35-64 años la quinta causa de neoplasia y mayores de 65 años es la 7 causa de neoplasia. Las leucemias linfoides corresponden al 53.5% de las neoplasias hematológicas de las cuales el 94.7% son de origen linfoide.

La leucemia aguda fue por muchos años diagnosticada únicamente con el estudio de la morfología evidenciándose las células blásticas en médula ósea o sangre periférica y cuyo recuento fuera igual o mayor de 30% de blastos. Actualmente contamos con la ayuda diagnóstica de la citometría de flujo para el estudio del inmunofenotipo y complementando su identificación con el estudio genético del cariotipo. Realizándose así un certero y completo diagnóstico del tipo de leucemia que padece el paciente.

Por tal motivo queremos estudiar los casos de leucemia linfocítica aguda del adulto que se atienden diariamente en el servicio de Hematología y confirmar su adecuado diagnóstico utilizando los estudios de morfología basados en la clasificación FAB-OMS, la ayuda de la citometría de flujo para el estudio del inmunofenotipo y el estudio de cariotipo. De acuerdo al diagnóstico certero utilizando la ayuda de estos estudios, evaluaremos la respuesta morfológica que presenta el paciente al finalizar la primera fase de inducción del tratamiento con poliquimioterapia esquema Hoelzer.



## **2. JUSTIFICACION:**

La leucemia linfocítica aguda del adulto es una de las principales causas de hospitalización, acompañado de la utilización de un complejo manejo de recursos especializado para su tratamiento, evidenciándose una alta tasa de morbilidad y mortalidad en el paciente adulto. Una de las principales prioridades para el servicio de Hematología es determinar un diagnóstico certero y rápido para así iniciar una adecuada conducta médica y por lo tanto tratar de manipular la evolución natural de la enfermedad neoplásica en el adulto. Es de vital importancia determinar la relación entre el subtipo de leucemia linfocítica aguda de nuestra población y la respuesta morfológica que presenta el paciente con el tratamiento de poliquimioterapia esquema HOELZER utilizado en el servicio de Hematología.

## **3. MARCO TEORICO:**

La Leucemia Linfocítica Aguda se define como un crecimiento anormal de las células linfocíticas que presentan una alteración en la respuesta al mecanismo convencional de regulación del crecimiento celular linfocítico, disminución de la capacidad fisiológica de la proliferación y maduración celular, y una disregulación en el mecanismo de crecimiento ya que presenta una expansión sobre los componentes normales de la médula ósea suprimiendo la hematopoyésis.

La leucemia linfocítica aguda es consecuencia de la alteración de factores de crecimiento de la célula madre hematopoyética y de células progenitoras, oncogenes y factores de transcripción.

Dependiendo del origen de la célula, el clon de la leucemia puede comprometer uno a más líneas celulares (mieloide, eritroide). Además el clon de la célula leucémica presenta la habilidad limitada de diferenciarse dentro de otros linajes celulares. La célula de la leucemia presenta anomalías en el



proceso de apoptosis o muerte celular programada, presentando persistencia del clon leucémico o anormalidades de la telomerasa, promotor de la longevidad celular. Por lo tanto se produce translocaciones y mutaciones en la célula leucémica resultando la disregulación del ciclo celular.

Una de las características más importantes de la célula leucémica es comprometer múltiples linajes con sus diferentes estadios de maduración sugiriendo así un control incompleto del proceso de diferenciación celular.

La leucemia linfocítica aguda es considerada una enfermedad de niños, con un segundo pico de incidencia en pacientes mayores de 50 años de edad. La tasa de remisión completa es aproximadamente del 90% con una supervivencia libre de enfermedad del 70-80% en los niños, en contraste con las estadísticas en adultos las cuales evidencian únicamente entre un 30-40% de tasa de curación. Muchos factores han sido relacionados con la pobre respuesta al tratamiento en la población adulta como son las enfermedades comórbidas, la disminución en la tolerancia a las altas dosis de la quimioterapia, los diferentes mecanismos de resistencia a medicamentos antineoplásicos y la sensibilidad a los esteroides, factores pronósticos desfavorables (inmunofenotipo, elevación recuento de leucocitos, la respuesta a la terapia de inducción, los marcadores citogenéticos).

Los signos y síntomas relativamente son inespecíficos, el diagnóstico se realiza con el interrogatorio de los síntomas, el examen físico, y la valoración de los exámenes paraclínicos como son el frotis de sangre periférica, el mielograma y la biopsia de médula ósea, los exámenes de laboratorio (química sanguínea y pruebas de coagulación), las imágenes diagnósticas (Rx de tórax, ecografía abdominal). Los síntomas pueden presentarse de forma insidiosa o tener un curso progresivo de semanas o meses, pero generalmente su aparición es súbita. Generalmente los pacientes refieren un cuadro clínico de 1 a 3 meses de fatiga, malestar general, fiebre, disnea, pérdida de peso, dolor abdominal y óseo, ocasionalmente síntomas neurológicos y sangrado por mucosas. Los signos y síntomas de la enfermedad son el resultado de la falla medular y del compromiso extramedular.



La fiebre se presenta en pacientes que tengan un recuento menor de 2000 neutrófilos. El dolor óseo se presenta por la infiltración de las células leucémicas al periostio del hueso y necrosis de la médula ósea, ocasionando alteración en la marcha e inestabilidad para caminar. El compromiso del sistema nervioso central es aproximadamente 1- 3% de los pacientes y se manifiesta por cefalea, vómito y compromiso de pares craneanos.

Las manifestaciones hematológicas son principalmente anemia, petequias o púrpura y sangrado en mucosas, acompañado del compromiso de órganos como el bazo, hígado y riñón. El compromiso cutáneo es infrecuente pero cuando se presenta la infiltración dérmica se debe de relacionar con LLA de fenotipo PRE- B. La leucemia de células T se relaciona en el adulto con el linfoma/leucemia de células T y con la infección del virus de inmunodeficiencia tipo I ( HTLV- 1).

La presentación aguda de la enfermedad se presenta con infiltración a diferentes órganos como son: hígado, bazo, adenopatías, piel, pulmón, tracto gastrointestinal, testículo y sistema nervioso central, alteración del equilibrio electrolítico, acompañado del síndrome de lisis tumoral produciendo un síndrome de falla multiorgánica comprometiendo la vida del paciente.

Los hallazgos de laboratorio son la elevación del recuento de leucocitos, anemia, trombocitopenia y la evidencia de blastos en sangre periférica. Las complicaciones hemorrágicas y/o trombóticas son debido a la activación de la trombina. En el estudio del paciente con leucemia aguda se deben de solicitar los siguientes exámenes de laboratorio: cuadro hemático completo, pruebas de coagulación y niveles de fibrinógeno, electrolitos incluido calcio y fósforo, pruebas de función renal y ácido úrico. Examen de médula ósea: mielograma, biopsia de médula ósea y frotis de sangre periférica. Estudio fenotípico de las células blásticas determinado por la citometria de flujo y el estudio genético realizando el cariotipo del paciente.

El paciente con diagnóstico de leucemia linfoide aguda se evidencia compromiso del sistema nervioso central en aproximadamente un 3% , por lo cual esta indicado en sus estudios de ingreso realizar punción lumbar. Las imágenes diagnósticas iniciales son Radiografía de tórax y estudio ecográfico



abdominal. Si el diagnóstico del paciente es un linfoma linfoblástico se debe realizar tomografía de tórax, y la leucemia linfocítica aguda de célula B madura se debe de realizar tomografía abdominal. El aspirado de la médula ósea es el estudio más indicado para establecer el diagnóstico de LLA (médula ósea hiper celular con reemplazo de los espacios grasos y elementos medulares normales por células de leucemia).

El diagnóstico de LLA se basa en la demostración de linfoblastos en médula ósea y se requiere para realizar el diagnóstico de LLA evidenciar el 20% de linfoblastos en médula. El estudio de los linfoblastos es determinado por las características morfológicas microscópicas.

Se designan en 3 grupos L1, L2, L3 según la clasificación FAB (Francés-Americano-Británico grupo) y según la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) se asignan como: célula precursor B, célula precursor T y célula tipo Burkitt.

La leucemia linfocítica aguda se diagnostica por la combinación de factores morfológicos y reacciones citoquímicas; estudios enzimáticos los cuales caracterizan el linaje mieloide, y la reacción de PAS donde se evidencian el patrón distintivo del linfoblasto. Otro mecanismo de identificación es el uso de marcadores inmunológicos del linfoblasto de linaje T o B para confirmar el diagnóstico.

El linfoblasto subtipo L1 se caracteriza por ser una célula tamaño pequeño el doble del tamaño de un linfocito pequeño, radio núcleo citoplasma es alto, núcleo regular con ocasionales indentaciones, patrón homogéneo de la cromatina ocasiones se muestra con un gran grado de condensación de la cromatina, el nucleolo es visible el cual es pequeño e inconspicuo. El citoplasma es moderadamente basófilo, escaso y con algunos cambios de vacuolización. Algunos linfoblastos pueden presentar gránulos azurófilos. El 70 –90 % de las leucemia linfocíticas agudas de subtipo L1 son en niños y pueden ser originadas de células con linaje T o B.

El linfoblasto subtipo L2 es grande y muy heterogéneo, la relación núcleo citoplasma es variable, ocasionalmente es basófilo, presenta un núcleo regular en su forma con indentaciones y heterogeneidad en el patrón de la



cromatina. El nucleolo usualmente está presente y es grande. Variación en el grado de vacuolización del citoplasma y en algunos casos es azurófilo (Mieloperoxidasa negativa), gránulos presentes. Una cuarta parte de las leucemias linfoides agudas son del subtipo L2 y pueden presentar linaje T o B.

El linfoblasto subtipo L3 es de tamaño grande pero homogéneo. La relación núcleo citoplasma es baja más que L1, la forma del núcleo es regular en ocasiones redondeada y ovalada. El patrón de la cromatina es uniforme y homogéneo algunas veces es vesicular, nucleolos. A diferencia de L1 y L2 las figuras mitóticas son raras y el índice mitótico es alto. El citoplasma es fuertemente basófilo con prominente vacuolización. L3 constituye 1-2% de las leucemias linfoides agudas. El subtipo L3 es el equivalente al Linfoma Burkitt. La gran mayoría de los casos de L3 presenta fenotipo de célula B madura, inmunoglobulinas en la superficie de la membrana (Smlg). Ocasionalmente, morfología L3 se puede encontrar asociado con leucemia mielomonocítica aguda o carcinoma indiferenciado.

La citoquímica en la leucemia linfocítica aguda está relacionada con las categorías FAB, pero ligada íntimamente con las reacciones citoquímicas y la inmunología. El linfoblasto presenta reacción negativa con las coloraciones de mieloperoxidasa MPO y CAE. Tiñe fuertemente con Sudan negro evidenciándose gránulos citoplasmáticos positivos. La leucemia linfocítica aguda de linaje B con el PAS presenta característica de positividad en bloque y esto es menos frecuente en el linaje T. El linfoblasto subtipo L3 es negativo para la coloración de PAS. La presencia de positividad con la coloración de fosfatasa ácida es común en las LLA linaje T y rara linaje B. En una minoría de casos se presentan gránulos azurófilos en el citoplasma los cuales se tiñen con la coloración de Romanowsky y se relacionan con la presencia de gránulos liposomales y que se puede evidenciar con la fosfatasa ácida. Este fenómeno se correlaciona con la LLA linaje B y con la morfología subtipo L2. El linfoblasto T impide presentar positividad con la esterasa no específica (NSADA, ANAE y ANBE), donde los blastos de linaje B son negativos con esta coloración, Leucemia linfocítica aguda L3 se tiñe con la coloración Oil Red O demostrando el



alto contenido de lípidos. Sin embargo en los blastos L1 y L2 pueden colorear positivo por su contenido de vacuolas en el citoplasma.

La identificación del linaje de la leucemia aguda se valora por el estudio de inmunotipificación realizado por la citometría de flujo.

Se reconocen dos linajes de linfocitos ( T y B) y cada uno se subclasifica según el estadio de maduración de la célula, pero la inmunotipificación es esencial para la identificación de las leucemias bifenotípicas.

La célula B progenitora expresa marcadores HLA-DR, TdT, y CD34.

La célula PRE- PRE B expresan HLA-DR, < TdT, CD34, CD19, CD20, CD22c, CD10 , CD38, CD79a.

Linaje COMUN expresan CD10, CD19, CD79a. CD22.

La célula PRE-B expresan HDL-DR, CD34, CD19, CD22, <CD10, CD79a, cadenas MU.

La célula B expresan HDL-DR, CD19,CD20, CD22,> CD23, >slg, CD79, superficie kappa o Lambda.

La célula T expresan CD7, CD5, CD 1, CD2, CD3c,CD4 Y CD8.

El estudio genético y de biología molecular se realiza para clasificar las anomalías de oncogenes asociados con las subcategorías de la leucemia. La información del cariotipo tiene una gran significancia pronóstica.

En los adultos se ha demostrado en el estudio genético de las células blásticas el cariotipo hiperdiploide ( número de cromosomas mayor de 46), se distinguen dos categorías: LLA con 47 a 51 cromosomas y la LLA con 52 o más cromosomas. Los cromosomas 4,8,10 y 21 son los más comúnmente afectados, seguidos en frecuencia los cromosomas 5,14 y 17. Los pacientes adultos presentan con mayor frecuencia hiperdiploidia y se relaciona con una larga duración en la respuesta posterior a terapia y largas tasas de supervivencia. La significancia adversa pronóstica de la hiperdiploidia (47 – 50 cromosomas) se evidencia la mejoría en la respuesta al tratamiento de quimioterapia. La tetradiploidia(82-94 cromosomas)constituye una excepción dentro de la hiperdiploidia y esta asociada a fallas en el tratamiento. Los pacientes con cariotipo 47-50 cromosomas son comparables a los pacientes con cariotipo normal. La hiperdiploidia es comúnmente asociado con marcadores de



superficie precursoras de células B y a factores pronósticos favorables como son el recuento leucocitario bajo y niveles bajos de deshidrogenasa láctica. Pacientes con pseudodiploidias (rearrreglos estructurales sin cambio en el número total de los cromosomas) presentan remisiones cortas y pobre supervivencia. La hipodiploidia constituye un pobre pronóstico y falla en la terapia medicamentosa. El 12 % de los pacientes adultos presentan clones hiperdiploides.

La evidencia del cromosoma Philadelphia  $t(9:22)(q34:q11)$  que es una translocación entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, se presenta aproximadamente en un 20% de los adultos y en un 5% en niños.  $t(9:22)$  en niños se asocia en menos de un 5%. Los factores asociados al cromosoma Philadelphia incluyen hiperleucocitosis, adultos, predominancia sexo masculino y morfología linfoblasto subtipo L2. Sin embargo las tasas de remisión completa son altas hasta de un 80%, con una duración media de la remisión que raramente excede los 10 meses y un tiempo de supervivencia total de aproximadamente 12 meses.

La  $t(4:11)(q21:q23)$  está asociado a factores de riesgo desfavorables como son la hiperleucocitosis y la edad menor de 1 año de edad o mayor de 15 años. Los blastos pueden expresar marcadores mieloides y marcadores linfoides de célula B, sugiriendo su origen en una célula pluripotencial.

La  $t(1:19)(q23:q13)$  se encuentra en una cuarta parte de los pacientes con inmunofenotipo Pre B(Ig $\alpha$ +), está asociado a hiperleucocitosis, índice DNA menor 1.16, y pronóstico desfavorable.

Las translocaciones que comprometen el locus c-myc 8q24 y el locus de inmunoglobulina 14q32, 2p12 o 22q11 son característicos de la leucemia linfocítica aguda de célula B, o leucemia Burkitt y son indistinguibles de la  $t(8:14)$  y de las translocaciones relacionadas con el linfoma Burkitt.

La  $t(12:21)$  se encuentra en un 25 % en los niños, esta translocación, unida la gene AML1 del cromosoma 21 y del gene TEL del cromosoma 12p están asociados al inmunofenotipo Pre Pre B y su favorable pronóstico.

Las deleciones y translocaciones que comprometen el cromosoma 9p ocurren aproximadamente en un 10% de los niños y se asocia a



hiperleucocitosis, masa mediastinal, inmunofenotipo células T y a un incremento en el riesgo de recaída temprana. El análisis de los inhibidores dependientes de ciclinas 9p21 se encuentran en un 20% o más de las leucemias linfoides agudas y otras neoplasias de origen linfóide.

Algunas deleciones del gene p16 y p15 están asociado con inmunofenotipo de células T, cariotipo no hiperdiploide y pobre sobrevida libre de enfermedad.

De acuerdo a los hallazgos de laboratorio, imágenes radiológicas, estudios de morfología celular, inmunofenotipo y genética de determinan los siguientes factores pronósticos:

<b>PARAMETROS</b>	<b>FAVORABLE</b>	<b>DESFAVORABLE</b>
<b>A. Factores clínicos</b>		
1. Rec leucocitos	< 10.000/ml	>50.000/ml
2. Edad	3-7 años	<1->10 años
3. Sexo	femenino	masculino
4. Raza	blanca	negra
5. Tiempo de Remisión	<14 días	>28 días
6. Adenopatía	ausente	presente
Hígado		masiva
Bazo		
7. Masa mediastinal	ausente	presente
8. Leucemia SNC	ausente	presente
1. FAB	L1	L2-L3
2. Hb	< 7mg/dl	>10 mg/dl
3. Rec plaquetas	>100.000/ml	<30.000/dl
4. Nivel Ig	normal	disminuido
<b>B. Inmunofenotipo</b>		
	Pre Pre B	Célula T
		Célula B
		Bifenotípica



C. Genética	Hiperdiploidia	Pseudodiploidia
	6q-	t(9:22)
		t(8:14)
		t(4:11)
		t(14q+)

Desde 1978 se instauró el inicio del tratamiento de poliquimioterapia de acuerdo a los protocolos multicéntricos del grupo alemán para la leucemia linfocítica aguda denominado esquema HOELZER el cual se divide en tres fases; inducción, intensificación y mantenimiento.

La intención de la fase de inducción es llevar al paciente a la remisión de la enfermedad y erradicación de la enfermedad microscópica detectable. La fase de mantenimiento es de preservar dicha remisión.

#### **ESQUEMA QUIMIOTERAPIA HOELZER:**

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>DOSIS</b>	<b>DIAS</b>
<b><i>INDUCCIÓN</i></b>		
FASE I:		
PREDNISONA	60 MG/M <sup>2</sup>	1-28
VINCRISTINA	1.5 MG/M <sup>2</sup>	1,8,15,22
DAUNORUBICINA	25MG/M <sup>2</sup>	1,8,15,22
L-ASPARAGINASA	5000MG/M <sup>2</sup>	1-14
FASE II:		
CICLOFOSFAMIDA	650 MG/M <sup>2</sup>	29,43,57
ARABINOSIDO DE CITOSINA	75MG/M <sup>2</sup>	31-34, 38-41, 45-48, 52-55
6-MERCPTOPURINA	60MG/M <sup>2</sup>	29-57
METROTEXATE (IT)	10MG/M <sup>2</sup>	31,38,45,52



**REINDUCCION**

## FASE I:

DEXAMETASONA	10MG/M2	1-28
VINCRISTINA	1.5MG/M2	1,8,15,22
ADRIAMICINA	25MG/M2	1,8,15,22

## FASE II:

CICLOFOSFAMIDA	650MG/M2	29
ARABINOSIDO DE CITOSINA	75MG/M2	31-34, 38-41
TIOGUANINA	60MG/M2	29-42

**MANTENIMIENTO**

6-MERCAPTOPURINA	60MG/M2	DIARIO
METROTEXATE	20MG/M2	SEMANAL (10-18,29-130)

En el servicio de Hematología se decidió realizar una modificación en el esquema de poliquimioterapia en la primera fase de inducción, cambiando la dosis de la L- asparaginasa por ciclofosfamida dosis 1 gr/m<sup>2</sup> debido a los efectos tóxicos de dicho medicamento. El resultado del tratamiento es determinado por la remisión de la enfermedad en la evaluación morfológica del mielograma de control al final de la fase de inducción. El término de remisión completa es definido como un recuento menor del 5% de blastos en la muestra de médula ósea, recuperación del recuento de neutrófilos y plaquetas y ausencia de detección de leucemia extramedular. La sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de evento y sobrevida libre de recaída determinan la evolución y manejo terapéutico posterior.

La valoración del manejo terapéutico y los efectos secundarios evaluarán el impacto en la sobrevida y calidad de vida del paciente por lo tanto se debe de determinar las alteraciones neurocognitivas, cardiotoxicidad por antraciclinas, segundas neoplasias y los eventos vasculares que pueden ser producidos por la terapia antineoplásica.



#### **4. OBJETIVOS:**

##### **4.1 Objetivo General:**

Estudiar los casos nuevos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda del adulto de precursores B y T identificados por citometría de flujo y relacionar la respuesta al tratamiento de primera fase de inducción esquema Hoelzer, en el periodo comprendido de marzo 1999 a diciembre 2001.

##### **4.2 Objetivos Específicos:**

1. Describir las características de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda del adulto que incluyen: sexo, edad, compromiso extramedular y hallazgos de laboratorio.
2. Identificar los hallazgos morfológicos según la clasificación FAB, inmunofenotipo según la clasificación EGIL y OMS, citogenética y expresión de marcadores mielocíticos.
3. Relacionar las diferentes características clínicas y de laboratorio con la respuesta morfológica al finalizar la primera fase de inducción de quimioterapia esquema Hoelzer.

#### **5. VARIABLES**

5.1 **SEXO:** Nominal: Masculino, Femenino.

5.2 **EDAD:** Numérica: Años. Paciente mayores de 15 años edad cronológica

5.3 **DATOS DE LABORATORIO:** Numérica

Se determinará los valores de las siguientes características de acuerdo al examen de sangre periférica al ingreso del paciente al servicio de Hematología.



- 5.3.1 **Nivel de Hemoglobina:** mg/dl
- 5.3.2 **Nivel de Hematocrito:** mg/dl
- 5.3.3 **Recuento de Leucocitos:** cel/ml
- 5.3.4 **Recuento de Plaquetas:** cel /ml
- 5.3.5 **Recuento de Blastos en Periferia:** cel/ml

#### 5.4 **HALLAZGOS CLINICOS:** Nominal:

Se determinará de acuerdo al examen físico de ingreso por el servicio de Hematología los siguientes exámenes: la realización de punción lumbar con su estudio de citología de líquido cefalorraquídeo , examen de biopsia cutánea e imágenes radiológicas. Se clasificará como ausente o presente en la hoja de evaluación.

- 5.4.1 Adenopatía.
- 5.4.2 Esplenomegalia
- 5.4.3 Hepatomegalia
- 5.4.4 Infiltración a Sistema Nervioso Central
- 5.4.5 Infiltración piel
- 5.4.6 Infiltración testículo
- 5.4.7 Masa mediastinal

#### 5.5 **CLASIFICACION MORFOLOGICA:** Nominal

Se realizará la clasificación morfológica de acuerdo al estudio de microscopia de luz basados en las clasificación internacional FAB

Morfología blastos FAB:

- 5.5.1. **L1**
- 5.5.2. **L2**

#### -5.6 **INMUNOFENOTIPO:** Nominal

Determinar el linaje celular de los blastos origen linfocítico por citometria de flujo.



**5.6.1 CLASIFICACION EGIL :****5.6.1.1. Pre Pre B:**

HLA-DR, TdT, CD34, CD19, CD20, CD22c, CD10, CD38, CD79a

**5.6.1.2. COMUN:**

CD10, CD19, CD79a, CD22

**5.6.1.3. Pre B:**

HLA-DR, CD34, CD19, CD22, <CD10,CD79a, Cadena Miu.

**5.6.1.4. Linaje T: Temprano, Intermedio, Tardío**

CD7, CD5, CD1, CD2, CD3c, CD4, CD8

**5.6.2 CLASIFICACION OMS:****5.6.2.1. Precursor B****5.6.2.2. Precursor T****5.6.3. EXPRESION DE MARCADORES MIELOIDES:** Nominal.

Determinar la expresión por citometria de flujo de marcadores de linaje mieloide.

**5.6.3.1. CD 13****5.6.3.2. CD 33****5.6.3.3. CD 13-33****5.7 GENETICA:** Nominal

Se identificará las alteraciones genéticas basados en el estudio de cariotipo: solo se referenciará una sola respuesta en el formulario.



**A. Normal****B. Anormal**

1. Hiperdiploidia
2. Hipodiploidia
- | 3. Seudodiploidia
4. Translocacion
5. Deleccion
6. Otros

**C. Desconocido**

1. No toma de examen
2. No crecimiento

**5.8 RESPUESTA AL TRATAMIENTO: Numérica**

Se determinará de acuerdo al recuento de blastos de linaje linfoide en el control de mielograma al finalizar la primera fase de inducción de poliquimioterapia esquema Hoelzer y el control de laboratorio con la muestra de sangre periférica.

**5.8.1 PACIENTES VIVOS AL FINAL DE LA PRIMERA FASE DE INDUCCION DE QUIMIOTERAPIA****5.8.2 PACIENTES MUERTOS AL FINAL DE LA PRIMERA FASE DE INDUCCION DE QUIMIOTERAPIA****5.8.3 RESPUESTA MEDULAR COMPLETA**

5.8.3.1 < 5 % Blastos

5.8.3.2 > 5 % Blastos

**5.8.2 RESPUESTA SANGRE PERIFERICA**

5.8.2.1. Nivel de Hemoglobina: mg/dl



5.8.2.2. Nivel de Hematocrito: mg/dl

5.8.2.3. Recuento de Leucocitos: cel/ml

5.8.2.4. Recuento de plaquetas: cel/ml

## **6. CRITERIOS DE INCLUSION**

- 6.1 Paciente mayor de 15 años de edad cronológica que asiste a consulta del servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda.
- 6.2 Pacientes con diagnóstico nuevo de Leucemia Linfocítica Aguda que no halla recibido ningún tratamiento previamente a su ingreso al servicio de hematología.
- 6.3 Pacientes a los cuales se le realizó estudio morfológico y de inmunofenotipo por citometría de flujo en la evaluación de ingreso al servicio de Hematología.
- 6.4 Pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia esquema Hoelzer.
- 6.5 Pacientes vivos que se les realizó estudio de mielograma de control al finalizar la primera fase de inducción esquema Hoelzer

## **7. DISEÑO METODOLOGICO:**

Estudio descriptivo retrospectivo serie de casos que se realizará con la revisión de la historia clínica de los pacientes que ingresaron al servicio de Hematología en el periodo comprendido de marzo 1999 hasta diciembre de 2001, con diagnóstico de leucemia linfocítica del adulto.



## **8. PROCEDIMIENTO:**

Recolección de datos: se revisaran periódicamente la estadística de ingreso de los pacientes con LLA en el servicio de Hematología, posteriormente se dirigirá el investigador a la revisión de la historia clínica para llevar a cabo la búsqueda de variables ya determinadas anteriormente y la recolección de datos como son los resultados obtenidos de los exámenes paraclínicos y médula ósea( estudio morfológico, citométrico y genético).

Posteriormente se continuará con el análisis del esquema de tratamiento recibido por el paciente y el estudio de mielograma al finalizar la fase de inducción a los 28 días de tratamiento para determinar el tipo de respuesta al tratamiento.

Finalmente se desarrollará el análisis de los datos recolectados, el estudio estadístico y conclusiones del estudio.

## **9. ANALISIS DE FACTIBILIDAD:**

### **9.1 RECURSO HUMANO:**

El estudio lo ejecutará un investigador el cual revisará los datos recolectados en la historia clínica de ingreso al servicio de hematología, que incluyen el análisis de la muestra de médula ósea y sangre periférica para el estudio morfológico, estudio inmunológico por citometría de flujo y el cariotipo para su estudio genético. Posteriormente se evaluará los resultados del estudio de mielograma para definir el tipo de respuesta morfológica a los 28 días de la fase de inducción de poliquimioterapia esquema Hoelzer.

Finalmente se analizará la información obtenida y la formulación de las conclusiones.



## **9.2 RECURSO TIEMPO:**

El estudio se iniciará seleccionando los pacientes desde el mes de marzo de 1999 a quienes en su estudio de ingreso al servicio de Hematología se les realizó estudio de inmunotipificación por citometría de flujo y se complementará con la revisión de la historia clínica para evaluar las diferentes variables en estudio. Se recolectaran dichos datos hasta el 31 de diciembre 2001. Posteriormente se iniciará el análisis estadístico y finalmente se entregaran los resultados del estudio en el mes de abril de 2002.

## **9.3 RECURSO FINANCIERO:**

Se financiará con los medios disponibles en el Instituto.

## **10. ANÁLISIS IMPLICACIONES ETICAS**

El estudio se realizará basándose en los datos obtenidos en la historia clínica del paciente en el servicio de Hematología. No habrá ninguna intervención directa con el paciente y los datos recolectados serán utilizados estrictamente con fin académico del estudio, con una adecuada reserva de la información por el grupo investigador.



**11. FORMULARIO**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION  
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DEL ADULTO**

**I. DATOS PERSONALES**

**NOMBRE DEL PACIENTE:** .....

**EDAD:** ..... **SEXO:** .....

**HC:**.....

**FECHA DE INGRESO:** ...../...../.....

**II. DATOS DE LABORATORIO:**

1. Nivel de Hemoglobina: .....mg/dl

2. Nivel de Hematocrito: .....mg/dl

1. Recuento de Leucocitos: .....cel/ml

2. Recuento de Plaquetas: .....cel/ml

3. Recuento de Blastos Periferia: .....cel/ml

**III. DATOS CLÍNICOS:**

**COMPROMISO EXTRAMEDULAR:**                      **SI**                      **NO**

1. Adenopatía

2. Esplenomegalia

3. Hepatomegalia

4. Infiltración SNC

5. Infiltración Testículo

6. Infiltración Piel

7. Masa Mediastinal

**IV. CLASIFICACION FAB**

1.     L1

2.     L2



**V. INMUNOFENOTIPO****V.1. CLASIFICACION EGIL****LINAJE B****1. PRE-PRE-B****2. COMUN****3. PREB****LINAJE T****4. Temprana****5. Intermedia****6. Tardia****V.2. CLASIFICACION OMS****1. Precursor B****2. Precursor T****V.3. MARCADOR MIELOIDE****1. CD 13****2. CD 33****3. CD 13-33****VI. CARIOTIPO:****1. NORMAL****2. ANORMAL****2.1 Hiperdiploidia****2.2 Hipodiploidia****2.3 Seudodiploidia****2.4 Translocacion****2.5 Deleccion****2.6 Otros**



**3. DESCONOCIDO****3.1 No toma de examen****3.2 No crecimiento****VII. RESPUESTA AL TRATAMIENTO:****VII.1. PACIENTES FINAL PRIMERA FASE DE INDUCCION****1.1 VIVO****1.2 MUERTO****VII.2 RESPUESTA MEDULAR****1. < 5% BLASTOS****2. > 5% BLASTOS****VII.3. RESPUESTA SANGRE PERIFERICA****1. Nivel de Hemoglobina: .....mg/dl****2. Nivel de Hematocrito: .....mg/dl****3. Recuento de Leucocitos: .....cel/ml****4. Recuento de Plaquetas: .....cel/ml****12. FORMATO DE INSTRUCCIONES PARA DILIGENCIAR EL FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS PROTOCOLO LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DEL ADULTO.**

Las siguientes son las instrucciones para responder adecuadamente el formulario :

**I. DATOS PERSONALES:**

**Nombre del paciente:** se escribirá el nombre completo y apellidos del paciente.



**Edad:** se escribirá la edad cronológica en números arábigos dos cifras.

**Sexo:** se definirá como sexo femenino marque número 1 o sexo masculino marque número 2.

**Historia Clínica:** Número asignado a la historia clínica de acuerdo al registro de archivo médico del Instituto Nacional de Cancerología.

**Fecha de Ingreso:** se escribirá la fecha de la primera cita médica a la cual asiste el paciente por el servicio de Hematología en el siguiente orden día/ mes/ año , en números arábigos.

**II DATOS DE LABORATORIO:** Marque con una x la cifra correspondiente de acuerdo a los parámetros inscritos en los inciso 1, 2 y 3, de acuerdo al resultado del examen de laboratorio solicitado en la primera consulta.

**III DATOS CLINICOS :** Marque con una x en la casilla correspondiente si o no de acuerdo al hallazgo clínico en el examen físico de ingreso.

**IV CLASIFICACION FAB :** Marque con una x el número correspondiente al reporte de hematopatología según la morfología del linfoblasto. L1. L2.

**V INMUNOFENOTIPO :** Marque con una x el número correspondiente al reporte de citometría de flujo de acuerdo a la clasificación de EGIL y OMS, y la expresión de marcadores mieloides CD 13 y CD 33.

**VI CARIOTIPO:** Marque con una x el dato correspondiente al reporte de cariotipo. Solo debe de marcar una respuesta, si el paciente presenta un reporte de cariotipo anormal especifique el tipo de anomalía genética reportada en el informe de cariotipo.

**VII RESPUESTA AL TRATAMIENTO:** Marque con una x el número correspondiente al informe de hematopatología de acuerdo al número de blastos evidenciados en el estudio de mielograma de control al final de la primera fase de inducción y los resultados del examen de sangre periférica.



## 12. RESULTADOS.

Ingresaron al estudio 68 pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda del adulto, comprendido en el periodo de marzo de 1999 a diciembre de 2001, de los cuales 41 pacientes eran de sexo masculino y 27 pacientes de sexo femenino. La edad promedio de los pacientes fue de 31 años, con una edad mínima de 15 años y una edad máxima de 75 años. Se evaluaron los datos clínicos al ingreso del paciente al servicio de Hematología, encontrándose los siguientes resultados: El nivel de hemoglobina promedio fue de 8.42 mg/dl, el nivel de hematocrito promedio fue de 24.71 mg/dl, el recuento de leucocitos mínimo fue de 896 cel/ml y el valor máximo fue de 394.000 cel/ml, con un valor promedio de 44.479 cel/ml, el promedio del recuento plaquetario fue de 75.388 cel/ml y el promedio del recuento de blastos en sangre periférica fue de 33.958 blastos. Se evidenció en un 63.2% de los pacientes compromiso extramedular (adenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia).

En el estudio morfológico según la clasificación FAB en 31 pacientes presentaban blastos L1 un 45.6%, y blastos L2 37 pacientes para un 54.4%. Según la clasificación inmunológica EGIL las leucemias de precursor B fueron 94.1% y las de precursor T fueron el 5.9%. La distribución de las leucemias de precursor B son: En 28 pacientes (41%) eran de origen PRE-PRE B, 33 pacientes (48.5%) eran de origen COMUN, y 3 pacientes un (4.4%) eran de origen PRE-B. Solamente 4 pacientes presentaron inmunofenotipo de precursores T de los cuales 3 pacientes (4.4%) fueron T-TARDIO y 1 paciente (1.5%) T-INTERMEDIO.

La expresión de marcadores mieloides se evidenció en 30 pacientes de los cuales 17 pacientes (25%) presentaron expresión de dos marcadores mieloides CD13 -CD33, expresión de CD-13 fueron 8 pacientes (11.8%), CD-33 fueron 5 pacientes (7.4%) y 38 pacientes (55.9%) no expresaron marcadores mieloides.

El estudio de genética realizado por el cariotipo fue normal en 25 pacientes (36.8%), 10 pacientes tuvieron cariotipo anormal y 33 pacientes el



resultado fue desconocido( no se realizo toma del examen 26.5% o no hubo crecimiento celular 73.5%). En los pacientes que presentaron reporte del cariotipo anormal 3 pacientes(30%) presentaron hiperdiploidias ( tetraploidia 2 pacientes), en 3 pacientes(30%) presentaron translocaciones : 1 paciente t (9:22), 1 paciente t (1:19) y 1 paciente t (2:16), y 4 pacientes (40%) presentaron otros desarreglos cromosomales como son: cromosomas en anillo, reareglos.

La evaluación de la respuesta al tratamiento de poliquimioterapia se determino en los pacientes que estaban vivos al finalizar la primera fase de inducción realizándoles el estudio de mielograma evidenciándose que 58 pacientes(85.3%) habian finalizado completo su primera fase de tratamiento y 10 pacientes (14.7%) no se les realizó estudio morfológico ( murieron o no completaron correctamente la aplicación de los medicamentos).De los 58 pacientes que se les realizo estudio de mielograma 45 pacientes(76.3%) presentaron menos de 5% de blastos al examen y 13 pacientes (22.4%) presentaron mas de 5% de blastos en el mielograma de control. Los paraclínicos de control al finalizar la primera fase de inducción fueron los siguientes: niveles de hemoglobina valor mínimo de 4.5 mg/dl y un máximo de 13.5 mg/dl con un promedio de 9.1 mg/dl. El valor promedio del nivel de hematocrito fue de 26.6 mg/dl , el recuento de leucocitos fue de 3612 cel/ml y el recuento de plaquetas fue de 208.488 cel/ml.

Al evaluar la relación entre la edad y su distribución por sexo el grupo de pacientes de 15 a 30 años fueron 23 pacientes sexo masculino y 15 pacientes de sexo femenino seguidos del grupo de 30 a 40 años de edad 10 pacientes sexo masculino y 5 pacientes de sexo femenino, solamente se encontraron 4 pacientes mayores de 60 años de los cuales 3 fueron de sexo femenino.( P =0.652)

El compromiso extramedular se evidencio una mayor frecuencia en el grupo de edad de 15 a 30 años en 25 pacientes, en el grupo de edad entre 31 a 40 años fueron 8 pacientes, en los pacientes entre 41 a 50 años fueron 3 pacientes, en el grupo de 51 a 60 años fueron 4 pacientes y en los pacientes mayores de 60 años fueron 3 pacientes.(P=0.147)



Los hallazgos morfológicos según la clasificación FAB se evidenció que los pacientes de 15 a 30 años 21 pacientes eran blastos L1 y 17 pacientes blastos L2, en los pacientes entre 31 a 40 años 8 pacientes blastos L1 y 7 pacientes blastos L2, en los grupos de edad mayores de 40 años predominó los blastos L2 (P =0.63)

Con respecto a la clasificación OMS se evidencio en los diferentes grupos de edad el predominio de precursores de linaje B en 64 pacientes, solamente 4 pacientes presentaron células de linaje T de los cuales 3 pacientes estaban en el grupo de 15 a 30 años de edad y 1 paciente en el grupo de 41 a 50 años de edad. Según la clasificación EGIL de precursores B, en el grupo de 15 a 30 años: 17 pacientes PRE-PRE B, 20 pacientes COMUN y 1 pacientes PRE-B, en el grupo de edad 31 a 40 años; 5 pacientes PRE-PRE B, 6 pacientes COMUN y 2 pacientes PRE-B, en el grupo de edad de 41 a 50 años: 3 pacientes presentaron precursor B tipo COMUN y 1 paciente con linaje T INTERMEDIO, en el grupo de 51 a 60 años : 4 pacientes PRE-PRE B y 2 pacientes COMUN, y en los pacientes mayores de 60 años 2 pacientes fueron PRE-PRE B y 2 pacientes con inmunofenotipo COMUN.

El recuento de leucocitos no se evidencio significancia estadística en relación con el compromiso extramedular, clasificación morfológica e inmunológica , cariotipo ni con respecto a la respuesta al tratamiento.

37 pacientes con compromiso extramedular presentar recuento menor de 5% de blastos y 6 pacientes presentaron recuentos mayores de 5% de blastos en el mielograma de control.(P= 0.54)

De acuerdo a la relación entre la clasificación morfológica y el inmunofenotipo se encontró los siguientes datos: Precursores B y blastos L1 fueron 30 pacientes y L2 34 pacientes. Pacientes con precursores T y blastos L1 fue 1 paciente y L2 3 pacientes.( P=0.37). Los pacientes con precursores B: 12 pacientes PRE-PRE B tienen morfología blastos L1 y 16 blastos L2, COMUN 15 blastos L1 y 18 blastos L2, PRE-B 3 pacientes blastos L1. Precursores T, INTERMEDIA 1 paciente tiene morfología blasto L2 y T-TARDIA 1 pacientes blasto L1 y 2 pacientes blasto L2.(P=0.32). Según la clasificación de la OMS las leucemias de precursor B 28 pacientes presentaron



inmunofenotipo PRE PRE-B, 33 pacientes COMUN y 3 pacientes eran de linaje PRE-B. Las leucemias de Precursor T 1 paciente era de linaje INTERMEDIO y 3 pacientes linaje TARDIO.

Expresión de marcadores mieloides CD-13 4 pacientes tenían blastos L1 y 4 L2, la expresión de CD-33 2 pacientes presentaban blastos L1 y 3 pacientes L2 y la coexpresión de 2 marcadores mieloides 5 pacientes tenían blastos L1 y 12 pacientes blastos L2. (P=0.44).

La relación entre la morfología y el cariotipo fue la siguiente: cariotipo normal y blastos L1 fueron 9 pacientes y blastos L2 fueron 16 pacientes, cariotipo anormal y blastos L1 5 pacientes y blastos L2 5 pacientes, y cariotipo desconocido con blastos L1 17 pacientes y blastos L2 fueron 16 pacientes. (P=0.47) La expresión de marcadores mieloides y leucemia de Precursor B 17 pacientes presentaban expresión de 2 marcadores mieloides, 6 de marcador CD-13 y 5 pacientes expresaban CD -33, las leucemias de Precursor T solo se evidencio que dos pacientes presentaban expresión de un marcador mieloides CD-13. El reporte de cariotipo normal se presento en 23 pacientes , 10 pacientes presentaron cariotipo anormal y 31 pacientes el resultado fue desconocido con Precursor B. (P= 0.66), No hubo reporte de cariotipo anormal en pacientes con leucemia de Precursor T.

No se evidenció una relación significativa entre los diferentes linajes por inmunofenotipo y la expresión de marcadores mieloides y cariotipo.

La relación entre la morfología y los pacientes con recuento menor del 5% de blastos en el examen de control al finalizar la primera fase de tratamiento fueron 20 pacientes con blastos L1 y 24 pacientes blastos L2. (P=0.23). Pacientes con Precursor B presentaron <5% de blastos al final de la inducción fueron 40 pacientes y 14 pacientes tuvieron recuentos >5% de blastos en el mielograma de control, en los 4 pacientes de precursores T presentaron <5% de blastos en el mielograma de control (P=0.52). Con respecto a la relación entre la respuesta al tratamiento y el inmunofenotipo se demostró que los inmunofenotipos de precursor B: PRE-PRE B y COMUN presentaron recuentos menores del 5% de blastos en el mielograma de control



en 17 y 20 pacientes respectivamente, y las leucemias de precursor T de linaje Temprano y Tardío respondieron en su totalidad al tratamiento. (P=0.83)

Con respecto a los pacientes con <5% de blastos al final de la primera fase de tratamiento y la expresión de marcadores mieloides se evidenció que 24 pacientes no expresaban marcador mieloides, en 5 pacientes que presentaban expresión de marcador CD-13, solo en 3 pacientes marcador CD-33. pero se demostró la expresión de dos marcadores mieloides en 12 pacientes. En 8 pacientes sin expresión de marcadores mieloides, en 3 pacientes con expresión de CD-13 y en 3 pacientes con expresión de dos marcadores mieloides no presentaron respuesta al tratamiento (P=0.25). Tampoco se evidencio una significancia estadística en cuanto la relación de la presentación de marcadores mieloides y el cariotipo.(P=0.54).

Se demostró como ya era conocido la relación de los bajos niveles de hemoglobina , hematocrito y recuento plaquetario con una mejor respuesta al tratamiento. Igualmente no se evidenció relación entre el recuento de blastos en periferia y la respuesta al tratamiento.



**18. TABLAS :****14.1 Tabla Distribución Sexo**

<b>SEXO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<b>MASCULINO</b>	41	60.3
<b>FEMENINO</b>	27	39.7

**18.2 Tabla Compromiso Extramedular**

<b>EXTRAMEDULAR</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<b>SI</b>	43	63.2
<b>NO</b>	25	36.8

**18.3 Tabla Clasificación FAB**

<b>FAB</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<b>L1</b>	31	45.6
<b>L2</b>	37	54.4

**18.4 Tabla Clasificación OMS**

<b>OMS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<b>PRECURSOR B</b>	64	94.1
<b>PRECURSO T</b>	4	5.9



### 18.5 Tabla Clasificación Inmunofenotipo EGIL

LINAJE	FRECUENCIA	%
PREPRE B	28	41
COMUN	33	48.5
PRE B	3	4.4
TEMPRANO	0	0
INTERMEDIO	1	1.5
TARDIO	3	4.4

### 18.6 Tabla Expresión Marcador Mieloide

MARCADOR MIELOIDE	FRECUENCIA	%
NO EXPRESION	38	55.9
CD 13	8	11.8
CD 33	5	7.4
CD 13 -33	17	25

### 18.7 Tabla Cariotipo

CARIOTIPO	FRECUENCIA	%
NORMAL	25	36.8
ANORMAL	10	14.7
DESCONOCIDO	33	48.5



**18.8 Tabla Respuesta Tratamiento**

RESPUESTA TTO	FRECUENCIA	%
VIVO	58	85.3
MUERTO	10	14.7

**18.9 Tabla Respuesta Medular Completa**

RESPUESTA MEDULAR	FRECUENCIA	%
<5% BLASTOS	45	76.3
>5% BLASTOS	13	22.4

**18.10 Tabla Resultados Laboratorio Ingreso**

LABORATORIO	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	PROMEDIO
HEMOGLOBINA	3.9	16.7	8.4
HEMATOCRITO	11.5	43.1	24.7
REC LEUCOCITOS	896	394.000	44.479
REC PLAQUETAS	5000	395.000	75.388
REC BLASTOS	916.7	222.220	33.958

**18.11 Tabla Resultado Laboratorio Final Primera Fase Tratamiento**

LABORATORIO	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	PROMEDIO
HEMOGLOBINA	4.5	13.5	9.1
HEMATOCRITO	12.5	38.5	26.6
REC LEUCOCITOS	88	46.800	3612
REC PLAQUETAS	2000	748.000	208.488



## 18.12 Tabla Edad- Sexo

EDAD	MASCULINO	FEMENINO
15-30 años	23	15
31-40 años	10	5
41-50 años	3	2
51-60 años	4	2
>61 años	1	3

## 18.13 Tabla Edad- Compromiso Extramedular

EDAD	SI	NO
15-30 años	25	13
31-40 años	8	7
41-50 años	3	2
51-60 años	4	2
>61 años	3	1

## 18.14 Tabla Edad- Clasificación FAB

EDAD	BLASTO L1	BLASTO L2
15-30 años	21	17
31-40 años	8	7
41-50 años	1	4
51-60 años	1	5
>61 años	0	4



### 18.15 Tabla Edad- Clasificación OMS

EDAD	PRECURSOR B	PRECURSOR T
15-30 años	35	3
31-40 años	15	0
41-50 años	4	1
51-60 años	6	0
>61 años	4	0

### 18.16 Tabla Edad- Clasificación Inmunofenotipo EGIL

EDAD	PREPRE-B	COMUN	PRE-B	TEMPRANA	INTERMEDIA	TARDIA
15-30 años	17	20	1	0	0	3
31-40 años	5	6	2	0	0	0
41-50 años	0	3	0	0	1	0
51-60 años	4	2	0	0	0	0
>61 años	2	2	0	0	0	0

### 18.17 Tabla Recuento Leucocitos – Compromiso Extramedular

RECUESTO LEUCOCITOS	SI	NO
< 10.000	15	18
10.000-100.000	22	6
>100.000	6	1



### 18.18 Tabla Recuento Leucocitos- Clasificación FAB

RECUESTO LEUCOCITOS	BLASTO L1	BLASTO L2
< 10.000	12	21
10.000-100.000	15	13
>100.000	4	3

### 18.19 Tabla Recuento Leucocitos- Clasificación OMS

RECUESTO LEUCOCITOS	PRECURSOR B	PRECURSOR T
< 10.000	33	0
10.000-100.000	24	3
>100.000	7	1

### 18.20 Tabla Recuento Leucocitos- Clasificación Inmunofenotipo EGIL

RECUESTO LEUCOCITOS	PRE PRE B	COMUN	PRE B	TEMPRANA	INTERMEDIA	TARDIA
< 10.000	18	13	2	0	0	0
10.000-100.000	9	15	1	0	1	2
>100.000	1	5	0	0	0	1

### 18.21 Tabla Recuento Leucocitos- Expresión Marcador Mieloide

RECUESTO LEUCOCITOS	NO EXPRESION	CD-13	CD-33	CD13-33
< 10.000	22	1	2	8
10.000-100.000	10	5	3	9
>100.000	6	2	0	0



### 18.22 Tabla Recuento Leucocitos- Cariotipo

RECuento LEUCOCITOS	NORMAL	ANORMAL	DESCONOCIDO
< 10.000	12	4	17
10.000-100.000	9	5	14
>100.000	4	1	2

### 18.23 Tabla Recuento Leucocitos- Respuesta Tratamiento

RECuento LEUCOCITOS	< 5% BLASTOS	>5% BLASTOS
< 10.000	23	6
10.000-100.000	19	4
>100.000	2	4

### 18.24 Tabla Compromiso Extramedular- Respuesta Tratamiento

COMPROMISO EXTRAMEDULAR	< 5% BLASTOS	>5% BLASTOS
SI	26	11
NO	18	3

### 14.25 Tabla Clasificación FAB- Clasificación OMS

CLASIFICACION FAB	PRECURSO B	PRECURSOR T
BLASTO L1	30	1
BLASTO L2	34	3



**14.26 Tabla Clasificación FAB- Clasificación Inmunofenotipo EGIL**

CLASIFICACION FAB	PREPRE B	COMUN	PRE B	TEMPRANA	INTERMEDIO	TARDIO
BLASTO L1	12	15	3	0	0	1
BLASTO L2	16	18	0	0	1	2

**14.27 Tabla Clasificación FAB- Expresión Marcador Mieloide**

CLASIFICACION FAB	NO EXPRESION	CD- 13	CD-33	CD-13-33
BLASTO L1	20	4	2	5
BLASTO L2	18	4	3	12

**14.28 Tabla Clasificación FAB- Cariotipo**

CLASIFICACION FAB	NORMAL	ANORMAL	DESCONOCIDO
BLASTO L1	9	5	17
BLASTO L2	16	5	16

**14.29 Tabla Clasificación FAB- Respuesta Tratamiento**

CLASIFICACION FAB	<5% BLASTOS	>5% BLASTOS
BLASTO L1	20	8
BLASTO L2	24	6



#### 14.30 Tabla Clasificación OMS- Expresión Marcador Mieloide

CLASIFICACION OMS	NO EXPRESION	CD-13	CD-33	CD-13-33
PRECURSOR B	36	6	5	17
PRECURSOR T	2	2	0	0

#### 14.31 Tabla Clasificación OMS- Cariotipo

CLASIFICACION OMS	NORMAL	ANORMAL	DESCONOCIDO
PRECURSOR B	23	10	31
PRECURSOR T	2	0	2

#### 14.32 Tabla Clasificación OMS- Respuesta Tratamiento

CLASIFICACION OMS	< 5% BLASTOS	>5% BLASTOS
PRECURSOR B	40	14
PRECURSOR T	4	0

#### 14.33 Tabla Clasificación Inmunofenotipo EGIL- Clasificación OMS

INMUNOFENOTIPO	PRECURSOR B	PRECURSOR T
PRE PRE-B	28	0
COMUN	33	0
PRE-B	3	0
TEMPRANA	0	0
INTERMEDIO	0	1
TARDIO	0	3



**14.34 Tabla Clasificación Inmunofenotipo EGIL- Expresión Marcador Mieloide**

<b>INMUNOFENOTIPO</b>	<b>NO EXPRESION</b>	<b>CD-13</b>	<b>CD-33</b>	<b>CD-13-33</b>
<b>PRE PRE-B</b>	17	1	0	10
<b>COMUN</b>	17	5	4	7
<b>PRE-B</b>	2	0	1	0
<b>TEMPRANA</b>	0	0	0	0
<b>INTERMEDIO</b>	0	1	0	0
<b>TARDIO</b>	2	1	0	0

**14.35 Tabla Clasificación Inmunofenotipo EGIL- Cariotipo**

<b>INMUNOFENOTIPO</b>	<b>NORMAL</b>	<b>ANORMAL</b>	<b>DESCONOCIDO</b>
<b>PRE PRE-B</b>	9	4	15
<b>COMUN</b>	13	6	14
<b>PRE-B</b>	1	0	2
<b>TEMPRANA</b>	0	0	0
<b>INTERMEDIO</b>	1	0	0
<b>TARDIO</b>	1	0	2

**14.36 Tabla Clasificación Inmunofenotipo EGIL- Respuesta Tratamiento**

<b>INMUNOFENOTIPO</b>	<b>&lt; 5% BLASTOS</b>	<b>&gt;5% BLASTOS</b>
<b>PRE PRE-B</b>	17	6
<b>COMUN</b>	20	8
<b>PRE-B</b>	3	0
<b>TEMPRANA</b>	0	0
<b>INTERMEDIO</b>	1	0
<b>TARDIO</b>	3	0



#### 14.37 Tabla Expresión Marcador Mieloide – Cariotipo

MARCADO MIELOIDE	NORMAL	ANORMAL	DESCONOCIDO
NO EXPRESION	13	4 <sup>1</sup>	21
CD-13	5	1	2
CD-33	1	1	3
CD13-33	6	4	7

#### 14.38 Tabla Expresión Marcador Mieloide- Respuesta Tratamiento

MARCADO MIELOIDE	<5% BLASTOS	>5% BLASTOS
NO EXPRESION	24	8
CD-13	5	3
CD-33	3	0
CD13-33	12	3

#### 14.39 Tabla Nivel de Hemoglobina- Respuesta Tratamiento

HEMOGLOBINA	<5% BLASTOS	>5% BLASTOS
<7 mg/dl	16	5
7-10 mg/dl	16	4
>10 mg/dl	13	4

#### 14.40 Tabla Nivel de Hematocrito- Respuesta Tratamiento

HEMATOCRITO	<5% BLASTOS	>5% BLASTOS
<35 mg/dl	40	12
35-45 mg/dl	4	2
>45 mg/dl	0	0



**14.40 Tabla Recuento de Plaquetas- Respuesta Tratamiento**

<b>RECuento PLAQUETAS</b>	<b>&lt;5% BLASTOS</b>	<b>&gt;5% BLASTOS</b>
<b>&lt;100.000 plaquetas/ml</b>	33	7
<b>&gt;100.000 plaquetas/ml</b>	11	7

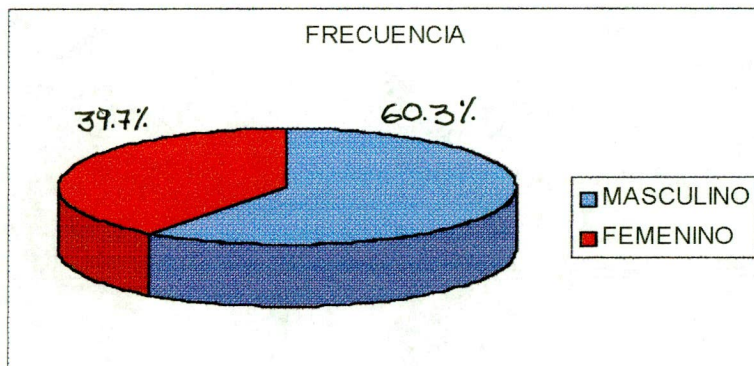
**14.41 Tabla Recuento de Blastos- Respuesta Tratamiento**

<b>RECuento BLASTOS</b>	<b>&lt;5% BLASTOS</b>	<b>&gt;5% BLASTOS</b>
<b>&lt;1000 BLASTOS</b>	20	5
<b>1000-10.000 BLASTOS</b>	8	1
<b>&gt;10.000 BLASTOS</b>	17	7

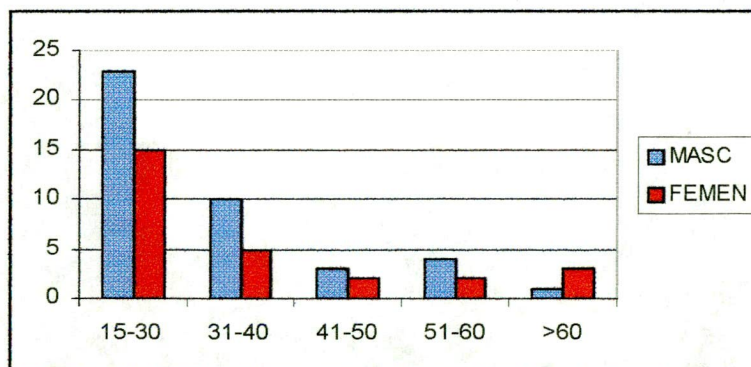


## 15 GRAFICAS

### 15.1 Grafica Distribución Sexo

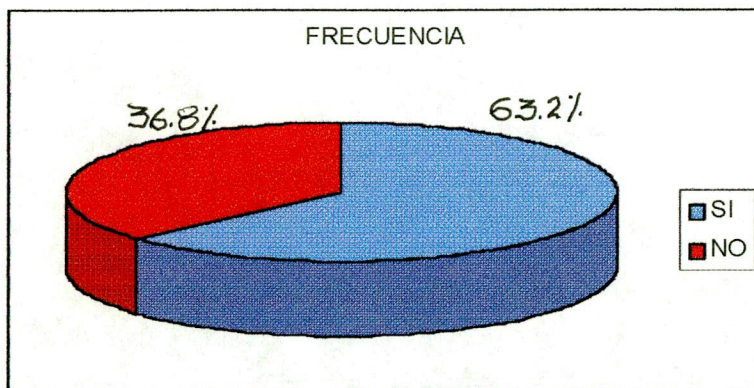


### 15.2 Grafica Distribución Sexo- Edad

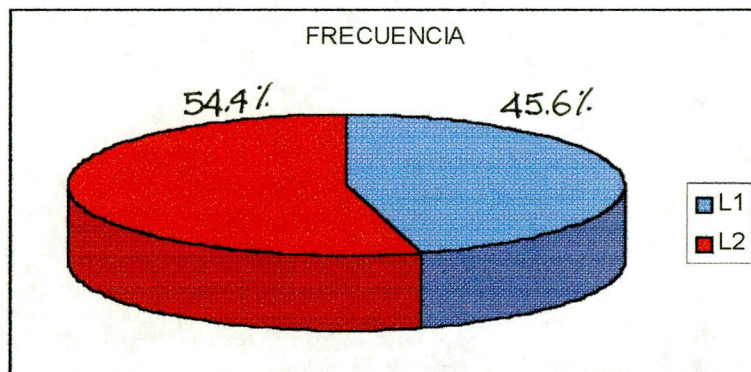




### 15.3 Grafica Frecuencia Compromiso Extramedular

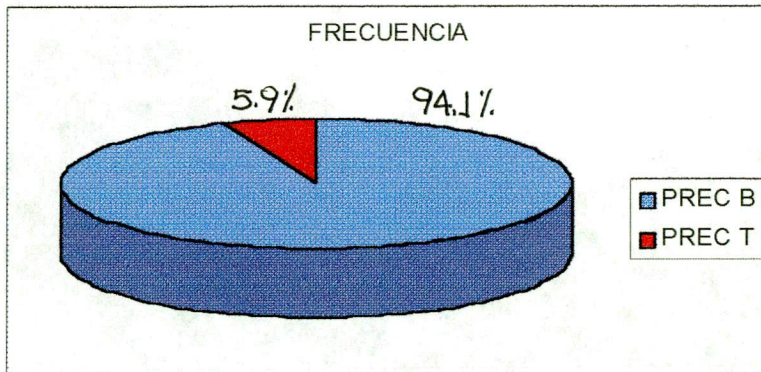


### 15.4 Grafica Frecuencia Clasificación FAB

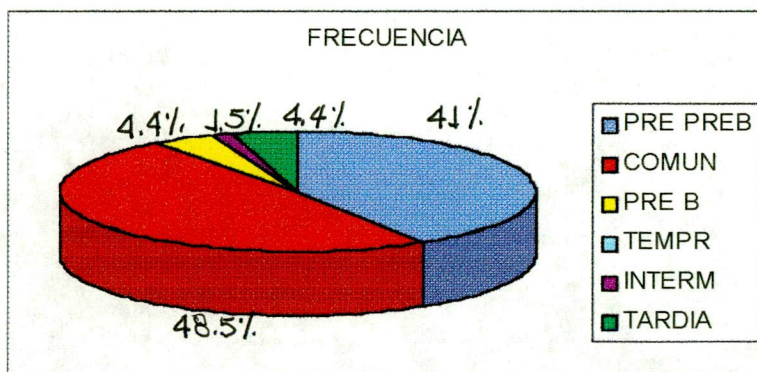




### 15.5 Grafica Frecuencia Clasificación OMS

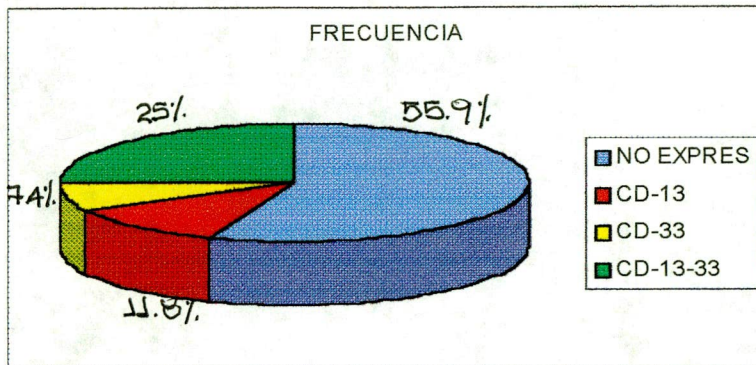


### 15.6 Grafica Frecuencia Clasificación Inmunofenotipo EGIL

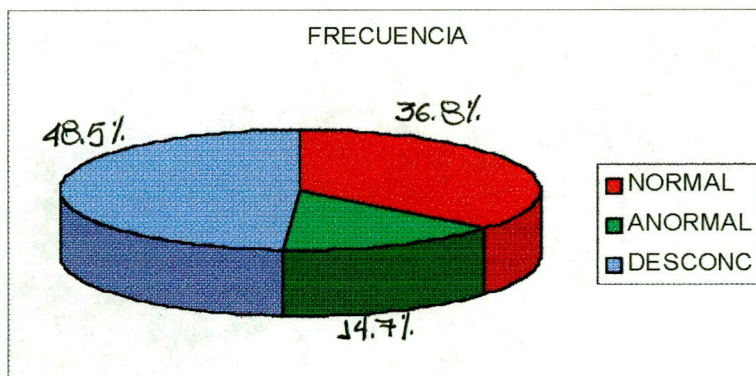




### 15.7 Grafica Frecuencia Expresión Marcador Mieloide

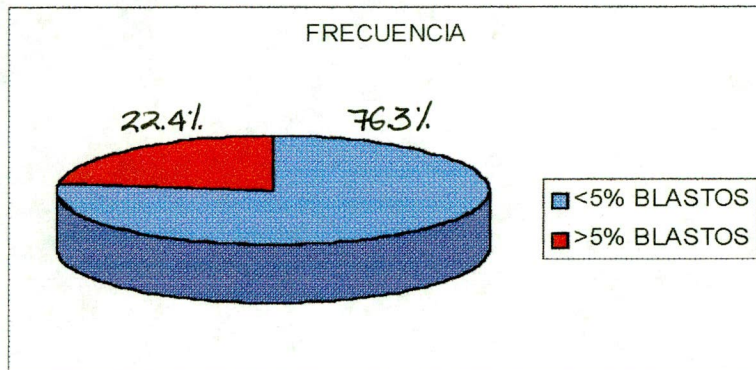


### 15.8 Grafica Frecuencia Cariotipo

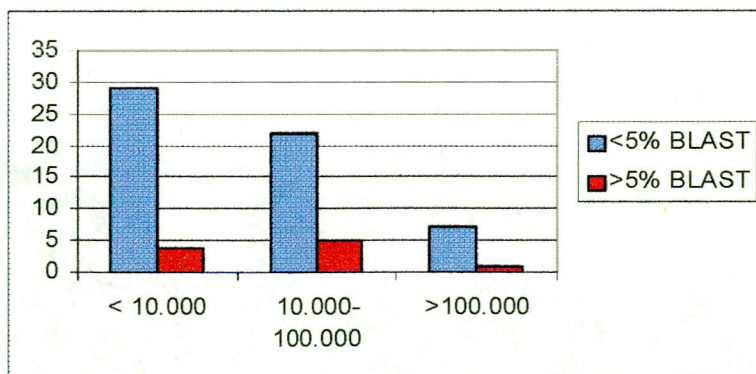




### 15.9 Grafica Frecuencia Respuesta Tratamiento

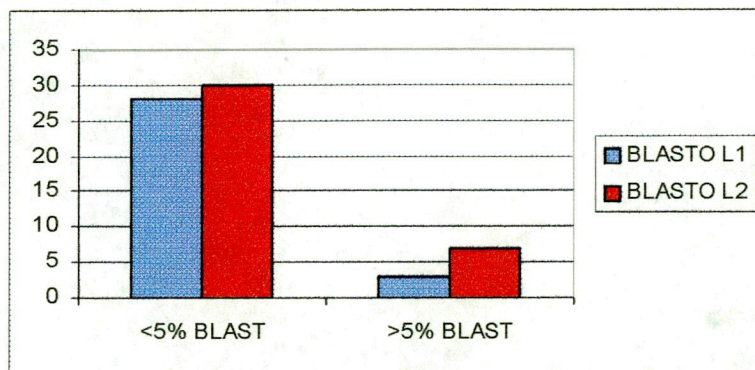


### 15.10 Grafica Rec Leucocitos- Respuesta Tratamiento

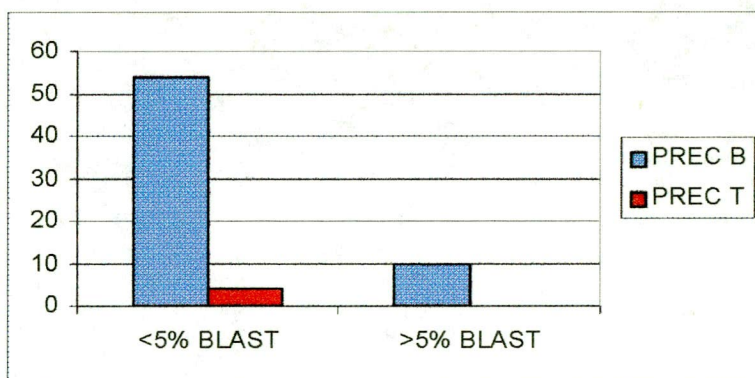




### 15.11 Grafica Respuesta Tratamiento- Clasificación FAB

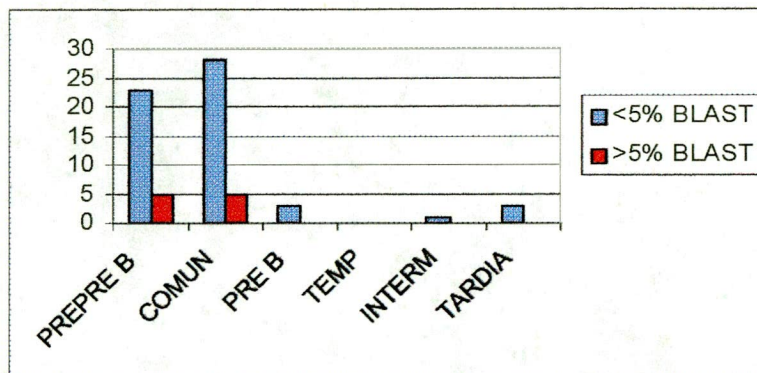


### 15.12 Grafica Respuesta Tratamiento- Clasificación OMS

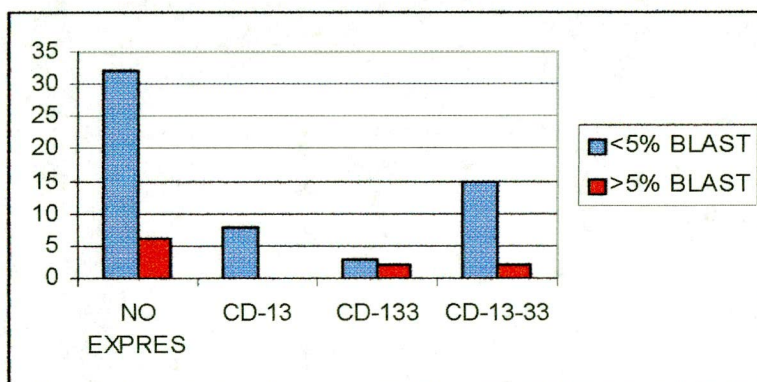




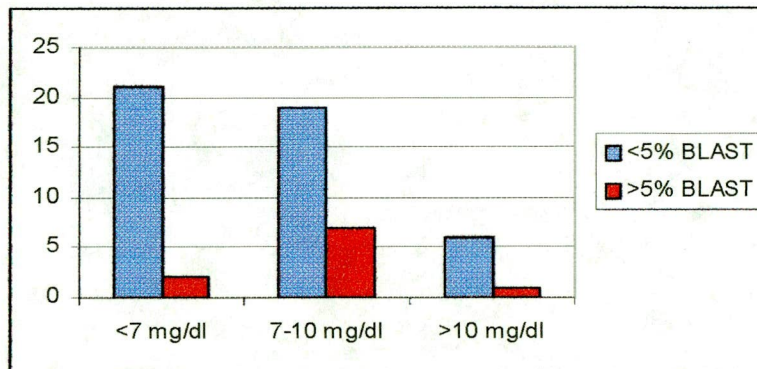
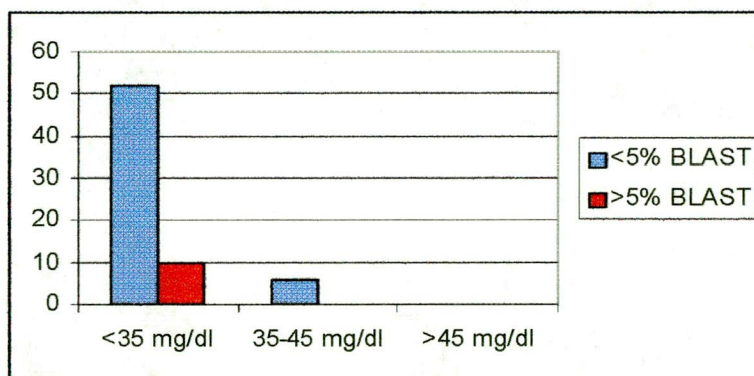
### 15.13 Grafica Respuesta Tratamiento- Clasificación Inmunofenotipo EGIL



### 15.14 Grafica Respuesta Tratamiento- Expresión Marcador Mieloide

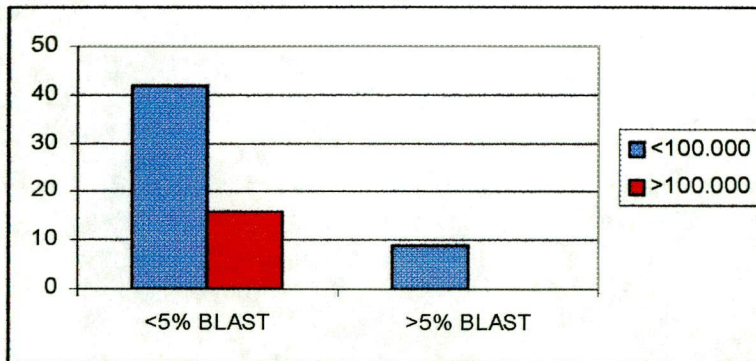




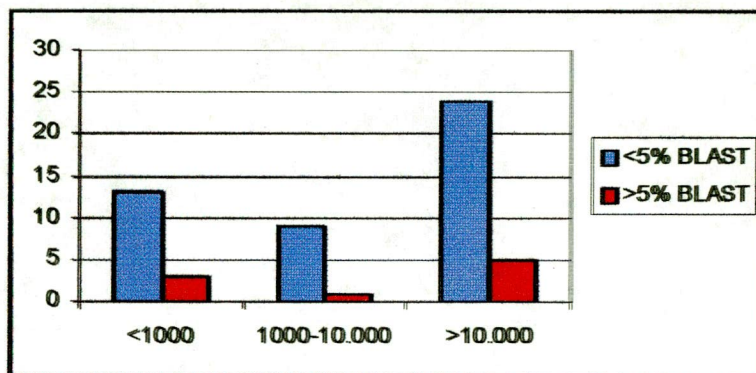
**15.15 Grafica Respuesta Tratamiento- Nivel de Hemoglobina****15.16 Grafica Respuesta Tratamiento- Nivel de Hematocrito**



### 15.17 Grafica Respuesta Tratamiento- Recuento Plaquetario



### 15.18 Grafica Respuesta Tratamiento- Recuento Blastos Sangre Periferica





## 16. DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos que no existe diferencia en la frecuencia de aparición de leucemia linfocítica aguda en el adulto con respecto a la edad y el sexo. Al evaluar el estado clínico de los pacientes evidenciamos que en un 63.2% presentan compromiso extramedular principalmente adenopatías múltiples, hepato- esplenomegalia, no se evidenció compromiso del sistema nervioso central, y en los pacientes con leucemia de precursor T no se relacionó con la presencia de masa mediastinal. En cuanto al estudio de morfología encontramos que hay una igual distribución de blastos de morfología L1 y L2 en el grupo de pacientes estudiados en desacuerdo con la literatura donde los pacientes adultos predomina la morfología de blastos L2, y esta característica morfológica no presenta ninguna relación al compararlo con la hiperleucocitosis, la expresión de marcadores mieloides, las alteraciones cromosomales ni la repercusión en la respuesta al tratamiento al final de la inducción (1,2,6 7,38). Igualmente encontramos que la clasificación de la OMS en precursores de origen B y T, tienen igual comportamiento correlacionado con las variables estudiadas, pero es una clasificación morfológica simple y por lo tanto se puede enfatizar otros parámetros biológicos de mayor importancia en la leucemia linfocítica aguda. Este sistema de clasificación establecidos por los clínicos y hematopatólogos para identificar los subtipos morfológicos no se ha comprobado que presenten un verdadero factor pronóstico para determinar la terapia intensiva.

La leucemia aguda es el resultado de la proliferación de un clon de células hematopoyéticas inmaduro el cual está en estado de "congelación" en estados tempranos de diferenciación. Por este motivo se implementó un sistema de clasificación morfológica presentando un rango de error para el diagnóstico ya que en un 3% de las leucemias linfocíticas presentan positividad para tinciones de inmunohistoquímica características de la línea mieloide. El inmunofenotipo es esencial para realizar la evaluación del diagnóstico de las leucemias agudas y monitorizar la enfermedad después de finalizar el tratamiento con la medición de la enfermedad residual. Determinar el fenotipo de la célula leucémica de acuerdo a su línea de linaje B o T nos proporciona



una información del pronóstico de la enfermedad, no es todavía muy claro pero se sugiere que las leucemias de inmunofenotipo B presentan peor pronóstico y recaídas tempranas al contrario de las leucemias de linaje T las cuales se relacionan con la expresión de marcadores de linaje mielóide con mayor frecuencia en las leucemias de linaje T TEMPRANO y correlacionándose con una pobre respuesta a la quimioterapia en este grupo de leucemias(8,9,10,11,13). Se reporta que aproximadamente entre un 18% a un 57% de las leucemias linfoides expresan marcadores de origen mielóide. Resultado que se correlaciona con la proporción de pacientes con expresión mielóide en nuestro estudio que fue en un 44.2 % de los pacientes. La relación de acuerdo al inmunofenotipo y a su expresión de marcadores mieloides encontramos que las leucemias de inmunofenotipo más frecuente fueron de precursor B: PRE PRE-B Y COMUN de los cuales, fueron 27 pacientes quienes presentaron expresión de marcadores mieloides y 34 pacientes no presentaron expresión de dichos marcadores pero presentaron recuentos <5% de blastos en el mielograma de control, igualmente las leucemias de linaje T solo 2 pacientes presentaron expresión de un marcador mielóide CD-13 y 2 pacientes no expresaron marcador. Se concluye igualmente que no encontramos una correlación entre la clasificación inmunofenotípica y la expresión de marcadores mieloides. y tampoco se evidenció una diferencia significativa en la respuesta al tratamiento .

Algunos hallazgos que han establecido significancia pronóstica en relación a la respuesta al tratamiento son las alteraciones citogenéticas como un factor pronóstico favorable ciertas translocaciones como son t(12:21)(p13;q12) y anomalías citogenéticas desfavorables como son: t(9:22)(q34;q11) y t(4:11)(q21;q23), las cuales están presentes igualmente en leucemias con morfología de linfoblastos L1 y L2.(6).Desafortunadamente solo se evidenció anomalías cromosómicas en 10 pacientes del estudio, de los cuales 3 pacientes presentaron translocaciones: 1 paciente cromosoma Philadelphia precursor B COMUN con expresión de dos marcadores mieloides, un paciente con t(1:19) con inmunofenotipo precursor B COMUN y leucocitosis menor de 100.000 y un paciente t(2:16) precursor B COMUN pero con hiperleucocitosis



mayor de 100.000, la cual no se encuentra reportada en la literatura como una alteración citogenética relacionada con la leukemogenesis. Las alteraciones como la hiperdiploidia fue encontrada en 3 pacientes con inmunofenotipo PRE PRE-B con una leve leucocitosis pero con expresión de dos marcadores mieloides. Los 4 pacientes restantes presentaron alteraciones cromosomales que no están descritas en la literatura. (6,19,23,28)

Es importante enfatizar que 10 pacientes no finalizaron la primera fase de inducción debido a muertes prematuras como consecuencia a la gravedad de la enfermedad, a los altos índices de mortalidad por infecciones y complicaciones hematológicas como es el sangrado masivo, y la no continuación del tratamiento por desición del paciente.

Como ya es conocido por el gremio medico, las neoplasias del sistema hematopoyetico en nuestro caso la Leucemia Linfoide Aguda del Adulto es una de las enfermedades con un alto índice de mortalidad. Determinar al momento del ingreso del paciente al servicio de Hematologia un diagnostico acertado y rápido es fundamental para controlar la evolución natural de la enfermedad. Es de vital importancia estudiar nuestros pacientes y establecer con los diferentes métodos diagnósticos la etiología y comportamiento de la enfermedad basados en el estudio hemopatológico, la realización de la identificación del inmunofenotipo basados en la citometria de flujo y la relación con las diferentes alteraciones del cariotipo nos definirán como es la naturaleza de la leucemia linfoide aguda en nuestra población y así definir conductas terapéuticas apropiadas para nuestros pacientes. De esta manera podemos contribuir a un mejoramiento en la calidad del diagnostico y manipular con los nuevos medicamentos la enfermedad hematológica.



## 17. REFERENCIAS

1. DeVita V. Hellman S. Rosemberg S. Principles and practice of oncology.5 edition.Lippincott-Raven.1997.2293-2315.
2. Lee R.Foerster J. Lukens J. Clinical Haematology Wintrobe`s.10 edition.Williams and Wilkins.1998.2241-2271.
3. Hernandes JA. Land Kj. Mc Kenna BW. Leukemia, mieloma and other lymphoreticular neoplasm. Cancer.1995; 75;381.
4. Wingo PA. TongoJ. Bolder S. Cancer statistics 1995. Ca CancerJ Clin .1995;45;8.
5. Registro Institucional de Cáncer 1999. INC
6. Clinics of North America Hematology-Oncology. Advances in the treatment of adult acute lymphocytic leukemia. December 2000. Vol 14. Number 6.
7. Bennett JM, Catovsky D, DanielMt, et al: The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia. Concordance among observance and clinical correlation. Br J Haematolgy 47: 553. 1981
8. Boucheix C, Bernard D, Sebbarn C. Immunophemotyping of adult acute lymphoblastic leukemia , clinical paramenters and outcome: An analysis of a prospective trial including 562 tested patients. Blood. 84: 1603: 1994
9. Huh YO, Kantarjian H, Childs CC, et al: Classification of adult acute lymphocytic leukemia by imnuophenotypes. Blood 80 Suppl. 25a. 1992.
10. Weirsman SR, Ortega J, Sorbel E , et al: Clinical importance of myeloid antigen expression in acute lymphoblastic leudemia in childhood. N Engl J Med 324:800,1991.
11. Preti A, Huh YO, O'Brien SM, et al: Myeloid markers in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer 76.1564.1995.
12. Copelan FA, Mc Guire EA: The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 85: 1151.1995.
13. Marti GE, Stetler- Stevenson M, Jack JH. Introduction to flow Citometry. Seminars in Hematology. Vol 38 .No 2. Abril 2001: 93-99.



14. Edward G, Weir and Michael J, Borowitz. Flow Cytometry in the Diagnosis of Acute Leukemia. *Seminars in Hematology* .Vol 38. No 2. April 2001. 124-138.
15. Borowitz MJ: Immunologic markers in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 4:743-765, 1990.
16. Boucheix C, David B, Sebban C, et al: Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: An analysis of a prospective trial including 562 tested patients(LALA87). *Blood* 84:1603-1612,1994.
17. Czuczman MS, Dondge RK, Stewart CC, et al: Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8364. *Blood* 93:3931-3939,1999.
18. Pui C, Behm FG, Crist WM: Clinical and Biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 82: 343-362,1993.
19. Pui C, Crist WM, Look AT: Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 76:1449-1463,1990.
20. Miro J et al. Acute mixed lineage leukemia: Clinicopathologic correlations and prognostic significance. *Blood* 66(5). 115-1123. 1985.
21. Garand R et al. Correlations between acute lymphoid leukemia immunophenotype and clinical and laboratory data at presentation: A study of 350 patients. *Cancer*.64(7).1437-1446. 1989.
22. Carey JL, Moriarity A. Flow cytometric immunophotyping in hematologic disease. *United States and Canadian Academy of Pathology*.1999.
23. Group Francais de cytogenetique hematologique. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the group francais de cytogenetic hematologique. *Blood*.87:3135-3142.1996
24. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome en adul B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*.85.664-674.1995.



25. Current Problem in Cancer. Adult Acute Leukemia. January/February 1997. 7-63.
26. Scrinivas T, Peter D, Aplan. Molecular Biology of acute lymphocytic leukemia. Seminars in Oncology .Vol No 24. February.45-56.1997.
27. Cline MJ. The molecular basis of leukemia. N Engl J Med.330.328-336.1994.
28. Rubin CM, Le Beau MM, Mick R, et al. Impact of chromosomal translocations on prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol .9.2183-2190.1991.
29. Brouet JC, MD, and M, Seligmann, MD. The immunological classification of acute lymphoblastic leukemia. Cancer.42817-827.1978.
30. Dorothy J, Ganick and Jonathan L . Acute lymphoblastic leukemia with Burkitt cell morphology and cytoplasmic immunoglobulin. Blood. Vol 56. No 2 August. 311-314.1988.
31. Chessells jm, Hardisty RM, Rapson NT. Acute lymphoblastic leukemia in children: classification and prognosis. Lancet 2.1307.1977.
32. Tsukimoto I, Wong KY, Lampkin BC. Surface markers and prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 294.245.1976.
33. Sen L, Borella L. Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukemia. N Engl J Med 292:828.1975.
34. Christine J, Harrison. The management of patients with leukemia: The role of cytogenetics in the molecular era. Brit J Haemat .108.19-30.2000.
35. Leimert JT,Burns CP, Wiltse CG, Armitage JO, Clarke WR. Prognostic influence of pretreatment characteristic in adult acute lymphoblastic leukemia. Blood. 56.510.1980.
36. Baccarani M, Corbelli G, Amadori S et al. Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia. Prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients. Blood. 60.677.1982.
37. Hoelze D, Thiel E, Loffler H. Prognostic factors in a multicenter study pro treatmente of acute lymphblastic leukemia in adults. Blood.71.123-131.1988.



38. Kantarjian HM, Walters RS, Smith TL et al. Identification of risk groups for development of central nervous system leukemia in adults with acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 72.1784-1789.1988.
39. Sobol RE, Mick R, Royston I et al. Clinical importance of myeloid antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 316.1111-1117.1987.
40. Preti A, Kantarjian HM. Management of adult acute lymphoblastic leukemia : Present issues and key challenges. *J Clin Oncol* . Vol 12.No6 June.1312-1322.1994.
38. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: World Health Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting- Airlie House, Virginia, Novembre 1997. *J Clin Oncol* 17: 3835, 1999.



Instituto Nacional de Cancerología



INC002685