Leucemia linfoblástica aguda

DEFINICIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección.

La incidencia de nuevos casos es de 1,6/100.000 individuos por año (USA). En Argentina (ROHA) se registran 370 casos/año en menores de 15 años (30 casos/1.000.000).

Se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes < de 20 años (± 60%) y el segundo a partir de los 45 años de edad (20%). Representa el 75 – 80% de las leucemias agudas en edad pediátrica con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años y el 20% de las de edad adulta.

En las últimas décadas, gracias a un mejor conocimiento de la biología celular, patogénesis y al desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos, hemos asistido a un significativo progreso en la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) a largo plazo, sin embargo, este beneficio se observa particularmente en el grupo pediátrico (> 70%) siendo inferior en población adulta (30 – 40%).

La LLA se clasifica, en base a las características morfológicas-citoquímicas y se sub-clasifica según perfil inmunológico, citogenético y molecular. Las características mencionadas sumadas a los parámetros clínico-hematológicos, respuesta inicial al tratamiento y a la evaluación de la enfermedad residual mínima (ERM), conforman diferentes grupos pronósticos.

EVALUACIÓN CLÍNICA - DIAGNÓSTICO

– **Anamnesis y Examen físico:** la presentación clínica se caracteriza por síndrome anémico, purpúrico-hemorrágico y síndrome febril. En edad pediátrica los

dolores óseos pueden constituir la única manifestación clínica al diagnóstico. Los signos y síntomas no exceden los 2 a 3 meses de evolución.
Se deben consignar antecedentes de exposición a diferentes tóxicos, hábitos alimentarios y antecedentes familiares.
La presencia de organomegalias se observa en aproximadamente el 50% de los casos. Es importante realizar la medición del hígado, bazo, adenopatías y testículos. El compromiso mediastinal requiere de la evaluación por Rx tórax y/o TAC.

Evaluación del SNC: DEBE realizarse previo al inicio del tratamiento. El 3% de los pacientes pediátricos y menos del 5% de los adultos presentan compromiso inicial.

Evaluación testicular: DEBE realizarse previo al inicio del tratamiento. El 1% de los pacientes pediátricos y adultos jóvenes presentan compromiso inicial.

- **Exámenes complementarios:** Estudio hematológico de sangre periférica (SP) y médula ósea (MO) - Estudio coagulación**:** APTT-TP-TT-fibrinógeno-DD-PDF
- **Laboratorio químico:** LDH – B2 microglobulinemia - glucemia – uremia creatininemia - uricemia – hepatograma – ionograma – proteinograma – Ca-P-. Serologías pretransfusionales – Grupo y Factor.

En mujeres en edad fértil: prueba de embarazo

- **Estudio por imágenes**
  - Rx. de tórax (TAC según mediastino)
  - Ecografía abdomino-pelviana (Testicular según compromiso)
  - Ecocardiograma (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI)
  - TAC/RMN Cerebro: en caso de signos-síntomas neurológicos, en pediatría priorizar RMN.
  - Rx. de mano izquierda y de columna lumbar (pediatría)
- **Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica**
- **Estudio de histocompatibilidad: Se recomienda realizarlo al diagnóstico en población adulta y en alto riesgo pediátrico y previo a transfusión de G.R. o luego de15 días de transfusión no leucodepletada.**

El diagnóstico de LLA se basa en la evaluación citomorfológica de MO, SP y LCR complementado con las técnicas de citometría de flujo, citogenética y biología molecular.

– **Morfología-Citoquímica:** el aspirado de MO (PAMO) es un procedimiento de rutina, mientras que la biopsia de MO queda reservada para aquellos casos de aspiración seca (dry tap). Para la evaluación inicial se utiliza la tinción May-Grünwald-Giemsa. Se recomienda un recuento de por lo menos 500 elementos en MO y cuando sea posible de 200 en extendido de SP. En edad pediátrica, la cresta ilíaca posterior es el sitio de punción habitual, en pacientes menores de 3 meses se realiza en la tuberosidad anterior de tibia y se requiere una correcta analgesia para dicho procedimiento (sedación/anestesia).

El porcentaje de infiltración blástica en MO requerido para el diagnóstico es ≥20% (WHO 2008).

La **Clasificación FAB** (*Franco-Americano-Británico*) identifica tres grupos morfológicos: L1 – L2 y L3. (Tabla 1)

Citoquímica

Los linfoblastos muestran negatividad para la Mieloperoxidasa, Cloroacetoesterasa y Sudan Black y positividad frecuente para la reacción de P.A.S con patrones de gránulos finos o gruesos, en bloque o lacunar.

TABLA 1. Clasificación FAB de LLA

Característica	L1	L2	L3
Tamaño celular	Pequeño	Moderado Heterogéneo	Moderado Homogéneo
Cromatina nuclear	Homogénea	Heterogénea	Homogénea
Contorno nuclear	Regular	Irregular, indentaciones	Regular redondo-oval
Nucléolos	No visible	Visible	Evidente
Citoplasma	Escaso	Variable Abundante	Moderado Abundante
Basofilia citoplasmática	Ligera a moderada	Variable	Intensa
Vacuolas citoplasmáticas	Variable	Variable	Prominente

– **Fenotipo inmunológico**

La evaluación del fenotipo inmunológico por citometría de flujo multiparamétrica (CFM) define el linaje celular comprometido y es fundamento para la clasificación actual de las entidades clínico biológicas que plantea la OMS. Brinda sustento para la evaluación de la ERM.

Actualmente se dispone de estrategias de screening para identificar la línea involucrada: B, T o mieloide con marcadores de línea conservados en toda la ontogenia. Se utilizan combinaciones de 4 a 8 o más proteínas evaluadas en simultáneo con citómetros de flujo de 4 o más fluorescencias. (Tabla 2).

TABLA 2. Leucemias Agudas: 1° Screening (Euroflow)

CyCD3	CD45	CyMPO	CyCD79a	CD34	CD19	CD7	SmCD3

Posteriormente la marcación *multiparamétrica* identificará al clon leucémico con la mayor cantidad posible de marcadores aberrantes, distinto en su conjunto al de las células normales.
En las Tablas 3 y 4 presentamos la clasificación inmunológica de las neoplasias de precursores linfoides.

TABLA 3. Clasificación inmunológica de las neoplasias de precursores linfoide B

Línea B	Estadío	Definición
Precursor B CD19+CD22c+ CD79a+	Pro B Común Pre B	CD10 - CD34++ HLADR+ CD20- CD10++ cadena μc - CD34+ CD10+ cadena μc + CD34-
Madura B CD19+CD22+ CD79a+		CD20+ TdT- CD10+ CD34- κ + o λ +

TABLA 4. Clasificación inmunológica de las neoplasias de precursores linfoide T

Línea T	Estadío	Definición
LLA T CD7+ CD3c+	proT (T I)	CD2- CD5- CD8-CD4- TDT+CD34+/-
	pre T (T II)	CD2+ y/o CD5+ y/o CD8+ CD1a-mCD3- CD99+
	T intermedia o cortical (T III) T madura (T IV)	CD1a+CD34- CD4+CD8+CD3m+
	TCR αβ o TCR γδ	CD3m+ CD1a- TCR αβ+ o TCR γδ+

– **Perfil citogenético-molecular:**
En LLA están descriptas determinadas anormalidades citogenéticas y moleculares que, cuando están presentes, definen subtipos pronósticos y determinan conducta terapéutica.
Los métodos usados son reacción en cadena de polimerasa cualitativa (RT-PCR) y FISH para la determinación de los genes de fusión BCR-ABL1 (p190 – p210), MLL-AF4, ETV6-RUNX1 y TCF3-PBX1.
Los rearreglos clonales en genes que codifican para cadena pesada de inmunoglobulinas (*IgH*) y/o de genes del receptor de células T(*TCR*) definen linaje.

Recomendamos en todos los pacientes adultos con LLA de línea B solicitar la determinación de BCR-ABL1 (p190 y p210) por RT-PCR o FISH. Raramente se presenta en línea T.

A continuación incluimos la clasificación WHO 2008 de neoplasias linfoides (Tabla 5) y su correlato pronóstico según edad e inmunofenotipo (Tabla 6).

FACTORES DE RIESGO

1. **Edad:** Los mejores resultados corresponden a niños entre 1 a 10 años seguidos de adolescentes y adultos jóvenes (AYA), mientras que los lactantes y adultos >30-35 años de edad tienen peor pronóstico.
2. **Recuento de Leucocitos:** El valor pronóstico es claro cuando se comparan recuentos extremos: <10.000 y >100.000/mm^3. Sin embargo en la definición de riesgo existen diferencias en el punto de corte que define pronóstico: en P <20.000/mm^3 y en A, según diferentes grupos: <10.000 ó > 30.000/mm^3 para línea B y >100.000/mm^3 en línea T cortical.
3. **Fenotipo inmunológico:** las LLA de precursor B, especialmente "B común", están asociadas a un mejor pronóstico y las de línea T a un pronóstico adverso, con excepción de la LLA T cortical no hiperleucocitarias.
4. **Citogenético/molecular:** determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen impacto y definen grupos de riesgo. (Tabla 6)

Importante: la alteración citogenética t(12;21)(p13;q32) es críptica y no se observa en un estudio citogenético por bandeo G, debe solicitarse específicamente por FISH o PCR: t(12;21)(p13;q32) */ETV6-RUNX1*(*TEL-AML1).*

5. **Respuesta a la inducción:** un marcado y rápido descenso de blastos en SP (d+8) y/o MO (d+15) y RC al final de inducción definen riesgo.

TABLA 5. Neoplasias linfoides de células precursoras según WHO 2008

LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO B

Leucemia / Linfoma Linfoblástico B, NOS (No especificado de otro modo)
CD19+cCD22+CD79a+CD22s+/-CD10+TdT+CD24+CD34 y CD20variable, CD45-/+, CD33 y CD13variable

Leucemia / Linfoma Linfoblástico B con anomalías citogenéticas recurrentes

Leucemia / Linfoma Linfoblástico B con t(9;22)(q34;q11.2); *BCR/ABL1*
CD19+CD79a+cCD22+CD10+TdT+CD34+CD38-/+CD25+, CD13 y CD33 variable

Leucemia / Linfoma Linfoblástico B con t(v;11q23); con rearreglo de MLL
CD19+CD79a+cCD22+CD10-TdT+CD34++CD45+NG2+, CD15 y CD65 variable

Leucemia / Linfoma Linfoblástico B con t(12;21)(p13;q22); TEL/AML1
CD19+CD79a+cCD22+CD10+TdT+CD34+CD9-, CD20- y CD66c- CD13variable

Leucemia / Linfoma Linfoblástico B con hiperdiploidía
CD19+CD79a+cCD22+CD10+TdT+CD34+CD123+CD45-

Leucemia / Linfoma Linfoblástico B con hipodiploidía
CD19+CD79a+cCD22+CD10+Indice ADN<1

Leucemia / Linfoma Linfoblástico B con t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH
CD19+CD79a+cCD22+CD10+ con eosinofilia

Leucemia / Linfoma Linfoblástico B con t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
CD19+CD79a+cCD22+CD10+μ+CD34-CD9-

LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO T

LEUCEMIAS AGUDAS DE LINAJE AMBIGUO

Leucemia Aguda Indiferenciada
HLA DR+CD34+CD38+TDT+ ningún otro marcador de línea

Leucemia Aguda con Fenotipo Mixto con t(9;22)(q34;q11.2); *BCR/ABL1*
Linaje B y Mieloide más frecuente, T y mieloide y trilinaje menos frecuente.

Leucemia Aguda con Fenotipo Mixto con t(v;11q23); con rearreglo MLL
CD19+ CD79a+cCD22+CD10-CD15+MPO+CD13+CD33+CD117+

Leucemia Aguda con Fenotipo Mixto B/ Myeloid, NOS
CD19+CD79+cCD22+CD13+CD33+CD117+MPO+ población de blastos B con CD20+

Leucemia Aguda con Fenotipo Mixto T/ Myeloid, NOS
cCD3+CD79+cCD22+CD13+CD33+CD117+MPO+ población de blastos T con CD3+

Leucemia / Linfoma Linfoblástico Natural Killer (entidad provisional sin identificación: ICD-O) *(actualmente en revisión)*
CD3s-CD56+CD57-CD16- rearreglos TCR - CD2+/-CD4+/-CD5+/-CD7+/-CD33+/-

6. **ERM:** Es un factor de riesgo relevante. El método habitual es la CFM y biología molecular si tuviera un marcador genético. A la fecha, en nuestro país, el método cuantitativo en tiempo real (RQ-PCR) se realiza para p210-p190, IgH y TCR.

En P se realiza al día 15 de inducción por CFM y su resultado modifica conducta. En adultos, la mayoría de los grupos coinciden en realizarla en pos-inducción (semana 4-5) y luego de la consolidación (semana 11-16); la evaluación posterior queda sujeta a definición del protocolo terapéutico.

ERM **negativa** con sensibilidad 0,01% (10^{-4}).
Significa que no se detectan células patológicas cada 10.000 normales en una reconstitución hematopoyética normal.

ERM **positiva** (0,02%).
Significa que se detectan 2 células patológicas cada 10.000 normales en una reconstitución hematopoyética normal, siendo mandatario la detección de por lo menos 60 células patológicas (entidad), es decir se necesitan 300.000 células normales.

TABLA 6. Alteraciones citogenéticas y/o moleculares: correlato con inmunofenotipo, edad y pronóstico.

Citogenético	Gen/Rearreglo génico	Linaje LLA	Frecuencia En adultos	Frecuencia en niños	Pronóstico
Hiperdiploidía		B	7%	25%	Favorable
Hipodiploidía /Cariotipo complejo (con más de 4 anomalías)		B	2%	1%	Desfavorable
t(9;22)(q34;q11) Cr Philadelphia	BCR-ABL1	B (muy raramente T)	25%	3%	Desfavorable
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	B común, pre-B y muy raramente pro-B	2%	22%	Favorable
t(v;11q23), ej: t(4;11)(q21;q23), t(11;19)(q23;p13.3)	MLL	pro-B	10%	8%	Desfavorable
t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	pre-B	3%	5%	Favorable
t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH	B (con hipereosinofilia)	<1%	<1%	Desfavorable
t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11)	C-MYC	T	4%	2%	Desfavorable
t(1;14)(p32;q11)	TAL1	T	12%	7%	Desfavorable
t(10;14)(q24,q11)	HOX11	T	8%	1%	Desfavorable
t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2	T	1%	3%	Desfavorable

GRUPOS DE RIESGO

1. POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En nuestro actual Protocolo ALLIC 2010 los pacientes se dividen en 3 grupos de riesgo.

Riesgo Estándar (RE): ***Todos los criterios deben cumplirse***

- BRP (Buena Respuesta a la Prednisona) al día 8: <1000 blastos/uL
- Edad >1año y/o <6años
- Recuento de glóbulos blancos <20.000/uL
- ERM en MO d15 <0.1%
- MO d15 M1 o M2
- MO d 33 M1

Riesgo Intermedio (RI)

- BRP al día 8: <1000 blastos/uL
- y edad < 1 año y/o ≥ 6 años y /o recuento de glóbulos blancos ≥ 20.000/uL.
- ERM en MO d15 <10%
- y MO d15 M1 o M2
- y MO d 33 M1 ó:
- Criterios para RE pero: ERM >0.1% y <10% o MO d15 M3
- y MO d33 M1

Riesgo Alto (RA): ***Como mínimo un criterio debe cumplirse***

- RI y MO al d15 M3
- RI con ERM >10%
- MRP (Mala RP) al día 8: ³1000 blastos/uL
- MO d 33 M2 o M3
- t(9;22) (BCR/ABL) o t(4;11) (MLL/AF4)
- hipodiploidia ≤44Cr

2. POBLACIÓN ADULTOS (Tabla 7)

TABLA 7. Definición de Grupos de Riesgo en LLA adultos (GATLA)

Riesgo Estándar (RE)	Edad: >15, <30 años G.Bcos: línea B <10.000/mm^3 y Tcortical <100.000/mm^3 Inmunofenotipo: precursor línea B (excepto preB CD10-) – Tcortical Citogenético normal – hiperdiploidía (>50 Cr.) t(12;21)(p13;q32)/ETV6-RUNX1(TEL-AML1) PAMO d+14: aplasia y < 10% blastos PAMO d+28: Remisión Completa *EMR final de inducción: <10^{-3} – 10^{-4}*
Riesgo Alto (RA)	Un criterio estándar que no se cumpla
Riesgo Muy Alto (RMA)	LLA Ph+ >60 años

TRATAMIENTO

La mayoría de los esquemas terapeúticos utilizados en población P y A están basados en los protocolos Berlin-Frankfurt-Munster Group (BFM) y en nuestro país están representados por los protocolos del Grupo Argentino de Tratamiento de Leucemias Agudas (GATLA). Se incluye como opción en pacientes entre 15-20 años al protocolo pediátrico GATLA y para los adultos (>30-35 años), al esquema HiperCVAD-ADMTX/ARAC diseñado por el M.D. Anderson Cancer Center (MDACC).

LLA Ph negativa

PACIENTES PEDIÁTRICOS

El reconocimiento que la LLA es una enfermedad heterogénea y el adaptar el tratamiento a los factores pronósticos, han logrado una importante mejoría en la SLE y SG.

Los grupos internacionales más reconocidos, obtienen resultados de SLE a 5 años > al 75% (BFM90: 78%, *Cancer Children Group*: CCG1800 75%, *German Cooperative Study Group for ALL*: COALL92 77%, *Dana Farber Cancer Institute*:

DFCI91 83%, *Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology*: NOPHOIII 78%, *St.Jude Children's Research Hospital*: SJXIIIB 81%). Todos ellos emplean esquemas similares de poliquimioterapia con o sin radioterapia y estratifican sus enfermos de acuerdo a los resultados de la medición de la ERM por biología molecular o por citometría de flujo.
EL grupo internacional BFM (I-BFM-SG) ha desarrollado varios estudios clínicos exitosos, todos derivados del BFM original. En su estudio ALL IC -BMF 2002 evaluó el grado de respuesta morfológica en SP al día 8, la MO al día 15 y 33 que resultaron útiles para el ajuste de la intensidad del tratamiento.
El protocolo actual ALLIC BFM 2009 = ALLIC GATLA 2010, basado en el estudio anterior, estratifica sus enfermos de acuerdo a la edad al diagnóstico, el recuento inicial de GB, marcadores genéticos t(9;22) y t(4;11) y/o sus equivalentes en biología molecular (BCR/ABL y MLL/AF4) , la hipodiploidia ≤ 44 Cr y la respuesta al tratamiento evaluada por la respuesta a la prednisona y la medición de la EMR por CF . En base a estos criterios, se presentan 3 grupos de riesgo: RE, RI, RA.

PACIENTES INFANTES

Los lactantes presentan un cuadro clínico característico con marcada hepatomegalia y esplenomegalia, compromiso máculo-nodular (Blueberry-Muffin) y de SNC. Son LLA hiperleucocitarias y con mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral aguda y CID.
El inmunofenotipo más frecuente es el pro-B (CD79a+, CD22c+, CD19+, CD10 -, CD34+, CD7+, HLA DR+, Ac7.1 con co-expresión de CD65+, CD15+ y CD117). Las alteraciones moleculares predominantes son los rearreglos MLL-AF4 (t(4;11) (q21;q23)), MLL-ENL (t(11;19) (q23;p13.3)) y el MLL-AF9 (t(9;11) (q21;q23)).
Estos niños requieren un tratamiento quimioterápico particular y debido al escaso número de enfermos, se tratan con protocolos multicéntricos internacionales. La SLE es inferior a la de los niños mayores: CCG-1883 39%, CCG 107 33%, Interfant 99 47%.
En el protocolo actual, el Interfant 06, los niños se dividen en 3 grupos de riesgo de acuerdo a la edad, los GB, la presencia del rearreglo del MLL y la respuesta a la prednisona.

- Riesgo Bajo: sin alteración del MLL
- Riesgo Intermedio:
  - Status de MLL desconocido
  - o rearreglo del MLL + edad > 6meses
  - o rearreglo del MLL + edad < 6 meses y GB <300 x109/L
- Riesgo Alto: rearreglo del MLL + edad < 6 meses y GB $\geq$ 300 x109/L y/o MRP

Debido a la gravedad del cuadro, estos niños se tratan sólo en centros seleccionados.

PACIENTES ADULTOS

El tratamiento actual de los pacientes adultos (>15 años) con LLA Ph negativa está basado en esquemas tipo BFM o en el esquema HiperCVAD-ADMTX-ARAC.
En nuestro país los primeros están representados por los protocolos GATLA que fueron diseñados a partir de los esquemas pediátricos de alto riesgo derivados del BFM, del *German Multicenter Study Group for Adult ALL* (GMALL) y el actual del *Programa Español de Tratamiento en Hematología* (PETHEMA/BFM). (ver ANEXO Tratamiento Adultos).

PACIENTES ADULTOS (<60 AÑOS)PH-:

Con los esquemas de tratamiento actuales se obtiene RC en el 75 a 90 % de los pacientes. Sin embargo la tasa de recaída sigue siendo alta, por lo que la SLE reportada a 5 años, es de 25 a 50 % , de acuerdo a factores pronósticos relacionados con la biología de la enfermedad y su sensibilidad a la quimioterapia.

¡Importante! Conocer tempranamente
si el paciente cuenta con donante histoidéntico .

PACIENTES ADULTOS (>60 AÑOS)PH-:

Los pacientes > de 60 años tienen una probabilidad menor de obtener RC (14 - 40%) y de lograr largas SLE y SG (7 – 12%), estas diferencias son estadísticamente significativas.
El empleo de esquemas de 1ª línea con reducción de dosis arbitrarias y/o esquemas con 1-2 drogas en inducción no han demostrado ser efectivos.
Se impone el empleo de esquemas terapéuticos especialmente diseñados para este grupo particular de pacientes. El GATLA propone en su protocolo 8-LLA-06, para el tratamiento de este grupo etario, la rama >60años= 8-LLA-87.

LLA Ph POSITIVA

LLA PH+ (PEDIATRÍA)

La LLA Ph+, corresponde al 3-5% de todas las LLA en pediatría y tiene un pronóstico ominoso (SLE 25-30%). La respuesta inicial a los esteroides junto con edad y el recuento de leucocitos al diagnóstico mantienen valor pronóstico. El estudio COGAALL0031 determinó la factibilidad en términos de reclutamiento de enfermos y de toxicidad de un régimen de QT intenso incorporando ITK (Imatinib), que fue administrado en forma continua durante todo el tratamiento quimioterápico. La SLE a 3 años fue de 80.5%±11.2%. El BFM incorporó en su protocolo *Esphall* igual modalidad de administración del ITK combinándolo con su esquema de QT clásico, también con resultados muy alentadores.
El GATLA ha adoptado este esquema para el tratamiento de sus pacientes Ph+. De acuerdo a la respuesta a la prednisona, la MO al día 15 y el estatus de remisión al día 33, los enfermos se dividen en 2 grupos de riesgo:

– **Grupo de Bajo Riesgo (BR):** • BRP (Blastos <1000/µL en SP luego de 7 días de Prednisona (P) y 1 PL con Metotrexate (MTX)**,** • MO día 15 M1 o M2 **y** • RC al día 33de la Inducción

Todos los criterios deben cumplirse

– **Grupo de Alto Riesgo:** • MRP (Blastos ≥1000/µL en SP luego de 7 días de P y 1 PL con MTX) o • MO día 15 M3 o • No RC día 33

En todos los enfermos se realizarán estudios de histocompatibilidad al diagnóstico.

Los pacientes de BR con donante familiar idéntico se trasplantarán luego del 3er bloque (RA3), mientras que el resto continuará con la quimioterapia establecida en combinación con Imatinib.
Los pacientes de AR son elegibles para SCT familiar o no relacionado. Aquellos que no presentan dador compatible, continuarán con la quimioterapia establecida asociada al Imatinib.
La terapia se inicia con una Inducción clásica, y al día 15 de la misma incorpora el Imatinib, que se administrará durante todo el protocolo sin interrupciones (salvo toxicidad). Si el enfermo logra la RC al día 33, continúa con la Intensificación (IB) y 3 bloques de poliquimioterapia. A continuación los pacientes de BR con donante familiar histoidéntico y los enfermos de AR con donante familiar o no relacionado se trasplantan. Aquellos que no tienen dador en ambos grupos reciben 2 Protocolo II y mantenimiento hasta completar los 24 meses de tratamiento. (Ver ANEXO Tratamiento Pediatría)

LLA Ph + (ADULTOS)

Aumenta su incidencia con la edad y se presenta en más del 50% en pacientes > de 50-60 años. Se asocia a fenotipo precursor de línea B, co-expresión de marcadores mieloides, leucocitosis, compromiso del SNC y categoriza a los pacientes como de RMA. En más del 10% de los pacientes coexisten otras alteraciones citogenéticas: +der(22) t(9;22), abn(9p), monosomía7 y +8, y se las ha correlacionado, particularmente las dos primeras, con una significativa menor sobrevida libre de recaída (SLR).

La incorporación de ITKs ha logrado un impacto positivo en términos de lograr una mayor probabilidad de SG: Quimioterapia (Qt) vs Qt+TCPH vs ITK+Qt+TCPH: 10 vs 30 vs >50% respectivamente. Si bien este resultado debe considerarse con cautela (probabilidad es a 2-4 años), los ITKs han demostrado no aumentar la toxicidad en forma significativa, no afectar la colecta ni el engrafment y han permitido que un mayor número de pacientes accedan al TCPH.

Con respecto al desarrollo de mutaciones y resistencia a ITKs, es importante destacar que, en aproximadamente el 40% de los A, se detectan mutaciones al diagnóstico (80% P-loop y 17% T315I), que habitualmente se observan en un bajo porcentaje de la muestra (2%) en contraste con el predominio del clon mutado observado en recaída y no se las correlaciona con una menor incidencia de RC o RMol. A excepción de lo que ocurre con la T315I,
las mutaciones del dominio kinasa ABL (KD ABL) detectadas al diagnóstico no tienen un impacto adverso en la evolución.

En los últimos años se ha evaluado la posibilidad de modificar la intensidad del esquema quimioterápico evitando en inducción agentes alquilantes y antraciclinas, relacionados al desarrollo de mutaciones, y utilizando dosis intermedias de MTX/ARAC y L-Asparaginasa en consolidación. Los resultados preliminares no han mostrado diferencias en las tasas de RC - RMol. ni impacto adverso en la evolución pos-TCPH (Terapia "*Non genotoxic*": QTNoT). Actualmente se encuentra en estudio si esta modalidad puede reemplazar al tratamiento estándar en pacientes <55-60 años, ser una opción para pacientes >60 años o en aquellos con cierta limitación a QT intensiva permitiendo la posibilidad de TCPH en modalidad intensidad reducida (RIC).

– **Pacientes adultos Ph+ candidatos a TCPH:** Quimioterapia: en esquemas similares a los de pacientes Ph negativos asociado a Imatinib: 400-600 mg/día (RC 90-95% - RMol ±70%) y TCPH en 1°RC (alogénico con donante Relacionado o No Relacionado: TALO R/NoR). La SLE reportada en estos pacientes varía entre un 59 % (*United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia*: UKALL) a 72% (GMALL). Con respecto al rol del mantenimiento en pos-TALO se considera que su utilización en 1° línea, con posterioridad a la detección de ERM o

independientemente de ella, puede reducir el riesgo de recaída. No debe ser administrado antes de las 6-8 semanas pos-TALO para evitar toxicidad. La duración del mantenimiento no está aún claramente establecida.

– **Pacientes adultos Ph+ NO candidatos a TCPH:** Conformado por un grupo heterogéneo de pacientes (pacientes candidatos pero sin donante – edad >60 años - <60 con PS ≥2 – comorbilidades limitantes). (Tabla 8).
  En pacientes adultos mayores la modalidad ITK asociado a corticoterapia (Dexametasona: DMT-P) ha permitido obtener 90-100%RC, en parte atribuible a < %Muerte en inducción (MI). Mejora la calidad de vida (tto. ambulatorio – administración oral), sin embargo la mayoría de los pacientes presentan recaída de la enfermedad (mediana SG 20 meses).

Profilaxis del SNC Todos los regímenes incluyen profilaxis del SNC.

MONITOREO DE LA ERM

Monitoreo por nested RT-PCR, si es posible QRT-PCR, de acuerdo a protocolo terapéutico. Sugerimos solicitar estudio de mutaciones en pacientes con enfermedad resistente (recaída/refractaria).

TABLA 8. LLA A Ph + No candidatos a TALO		Inducción	Respuesta	Seguimiento
< 60 años	sin donante	ITK + QT o Ensayo clínico	RC	Continua con esquema asignado (búsqueda de donante)
			<RC	Cambia ITK o Continúa según Ensayo
	con limitación (No fit)	ITK + QT no Tóxica ITK ± corticoides o Ensayo clínico	RC	Continua con esquema asignado (evaluar RIC)
			<RC	Cambia ITK o Continúa según Ensayo
> 60	Candidato a QT	ITK + QT(I o NoT) o Ensayo clínico	RC	Continúa con esquema asignado. Evaluar RIC.
			<RC	Cambia ITK o Evaluar según Ensayo Evaluar RIC
	No candidato a QT	ITK±corticoides	RC	Continúa con esquema asignado
			<RC	Cambia ITK

LLA B MADURA

Es importante destacar que el diagnóstico de LLA-B madura se basa en: 1) Morfología: FAB L3, 2) Inmunofenotipo con Ig de superficie positivo (Tabla 3) 3) Citogenético con t(8;14), t(8;22) o t(2;8) y 4) molecular con detección de C-MYC por FISH o biología molecular.
En el caso de que la morfología celular corresponda a L1 ó L2, aunque presenten inmunoglobulinas de superficie, si las translocaciones arriba descritas no pueden ser demostradas, el paciente será manejado con estrategia de precursor B.
En caso de que se detecten células FAB L3 y anticuerpos monoclonales para inmunoglobulinas de superficie positivos y el estudio citogenético no sea realizado, el paciente será asumido como LLA-B madura.
En pediatría, la LLA B madura se encuadra dentro de los Linfomas no Hodgkin. El GATLA emplea protocolos BFM, con quimioterapia a altas dosis en forma de ciclos cortos y repetidos. El protocolo actual es el GATLA-LNHP-2011 y los pacientes inician tratamiento con una Prefase de 5 días de duración seguida de los bloques CC, AA, BB x 2. Los bloques serán administrados con un intervalo de 14-21 días desde el inicio de cada bloque. (Ver ANEXO)
Los pacientes con compromiso inicial de SNC, basándose en la experiencia de la SFOP (*Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica*), intensifican su quimioterapia agregando dosis altas de ARA-C por su penetración y difusión en el LCR. La profilaxis del sistema nervioso central se realiza con triple medicación intratecal (acorde a la edad del paciente) y no se utiliza radioterapia craneana.
La evolución de los pacientes A con LLA B madura ha mejorado sustancialmente con programas de tratamiento intensivo-fraccionado, en sus formas originales o modificadas (Ver ANEXO LLA B madura: HiperCVAD-ADMTX/ARAC – CODOX-M IVAC), que logran un 73% RC (62-83%) y de SLE a 55% (20-71%). La incorporación de Rituximab (R) x 6-8 ciclos, incrementó la probabilidad de SV de un 20-30% a 80%. El mayor riesgo de recaída ocurre en el primer 1.5 año y no están establecidos claramente los factores pronósticos que la predicen, la evaluación de la ERM podría ayudar a definir indicación de TCPH en 1°RC. No se recomienda realizar tratamiento de mantenimiento, pero sí debe priorizarse la profilaxis/tratamiento del SNC.

LLA RESISTENTE (REFRACTARIA/RECAÍDA)

La LLA Resistente se caracteriza por refractariedad al tratamiento que resulta en enfermedad progresiva y alta probabilidad de muerte en pocos meses

(mediana 2 meses). Puede ocurrir como manifestación de resistencia primaria o secundaria en recaída pos- remisión completa de duración variable.
La refractariedad primaria es un evento poco frecuente (2%P y<10% en A), pero cerca de un 20% de pacientes P, 40% de A y ≥ 60% de A>60 años recaen luego de QT y/o TCPH.
En P, los factores de riesgo, tales como el tiempo y el lugar de la recaída, el inmunofenotipo de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, permiten determinar un grupo de pacientes con una SLE aceptable sólo con tratamiento quimioterápico (pacientes de riesgo estándar, RE) y otro grupo que necesitarán intensificarlo con TALO luego de haber logrado la remisión (pacientes de alto riesgo, RA). (Tablas 9-10)
Dos enfoques principales, han sido utilizados por la mayoría de los grupos europeos: el protocolo ALL-REZ BFM 2002 y el protocolo del Reino Unido: UKALL-R3. Ambos protocolos han alcanzado tasas de SLE favorables en los pacientes con riesgo estándar. El protocolo BFM se basa en cursos cortos de quimioterapia intensiva, el protocolo UKR3 es menos intensivo y de administración continua.
En el RA se han incorporando nuevos agentes, como la clofarabina que ha demostrado una interesante actividad con toxicidad aceptable en pacientes refractarios, como monodroga y en esquemas combinados con ciclofosfamida y etopósido o citarabina.
Para el GATLA se define el RE como: Recaídas tardías aisladas medulares - Tardías y tempranas combinadas - Tardías y tempranas aisladas extramedulares y como RA: Todas las recaídas de inmunofenotipo T. Recaídas tempranas y muy tempranas aisladas medulares. Recaídas muy tempranas aisladas y combinadas extramedulares.

Tabla 9 Recaída P	LLA NO "T"			LLA "T"		
TIEMPO	EM Aislada	COMBINADA Aislada	MO	EM Aislada	COMBINADA	MO Aislada
Muy temprana	RA	RA	RA	RA	RA	RA
Temprana	RE	RE	RA	RA	RA	RA
Tardía	RE	RE	RE	RA	RA	RA

Tabla 10 Tiempo Rec. P	Después del diagnóstico inicial	Después de finalizado el tratamiento
Tardía		≥ 6 meses
Temprana	≥ 18 meses	< 6meses
Muy temprana	<18meses	<6meses

En cambio en población A la recaída constituye un evento frecuente, grave y de mal pronóstico y que empeora con 2°o ulteriores recaídas.

1° RECAÍDA EN ADULTOS

La estrategia habitual consiste en administrar tratamiento de reinducción (Flag-Ida o relacionados y similar a 1° línea en recaídas tardías) y luego proceder, de contar con un donante Histoidéntico, al TALO. La probabilidad de obtener una 2°RC no supera el 60%, habitualmente es de corta duración (media 3 meses) y con una probabilidad de SG a 3 años, sin trasplante, de apenas 10%. Sin embargo, cuando estos pacientes son sometidos a TALO presentan una SLE de alrededor de 25-30%. El GMALL reporta, en pacientes que presentan recaída tardía y logran una 2°RC, una SLE de 56% a 3 años. En pacientes con recaídas tempranas y trasplantados en 2°RC, la SLE reportada es de aproximadamente 40%.

Los factores considerados predictivos para una mayor SG son:
edad < 25 años y duración de 1° RC > de 1 año.

Los resultados del TCPH con donante No Relacionado de cordón o de donante adulto incluyendo, en base a estudios recientes a donantes alternativos (haploidenticos), evidencian una probabilidad de SLE a 5 años estadÍsticamente similares.

LLA ADULTOS REFRACTARIA

Con los esquemas actuales de rescate se obtienen hasta un 40% de RC, de corta duración, pero permiten realizar un TCPH en RC, mejorando la SLE: 35-38% a 3 años.
Los pacientes con enfermedad activa y baja carga tumoral pueden también beneficiarse con TALO (SLE 20%).

ROL DE LA ERM

Actualmente se propone utilizar la valoración de la ERM (menor carga tumoral) como estrategia para definir el momento adecuado para realizar el TCPH, el GMALL reporta una tasa de recaídas mayor en pacientes con ERM $> 10^{-4}$: 57% vs 13% en pacientes con $<10^{-4}$.

El control de la ERM y el estudio del quimerismo pos-trasplante, especialmente en pacientes primariamente refractarios o con recaídas tempranas, podría permitir un diagnóstico precoz de recaída y una intervención terapéutica temprana (suspensión de la inmunosupresión, infusión de linfocitos del donante, Qt, TKIs, 2° trasplante) , mejorando los resultados del tratamiento .
Terapias Blanco (Target) y Nuevas Drogas: durante la última década, el desarrollo de nuevos agentes target: inhibidores selectivos tirosin-kinasa (ITKs) y de Ac.monoclonales ha contribuido a mejorar la evolución en determinados subtipos de LLA (Phi + y B madura).
Actualmente contamos con ITK de 2° generación (Dasatinib), en estudios de Fase II y III demostró actividad en pacientes LLA Ph+ intolerantes-resistentes a Imatinib y mayor penetración en LCR. Autorizado por ANMAT en pacientes LLA Phi + refractarios-intolerantes a Imatinib.
En pacientes intolerantes-refractarios a Imatinib con mutaciones V299L, T315A, F317L/V/I/C considerar, a pesar de no estar específicamente autorizado en LLA, la opción de Nilotinib.
Con respecto a los Ac. Monoclonales , el uso de Alemtuzumab (CD52: precursor B y T) no ha demostrado un impacto definido y sí mayor toxicidad.
El empleo de antiCD 20 (R) en pacientes con LLA preB CD20+ es todavía tema de controversia.
En los últimos años, nuevos análogos de purina han demostrado su utilidad en LLA, dentro de ellos disponemos de Clofarabina, autorizado en pacientes P y menores de 21 años en 2° o ulterior recaída y como tratamiento pre trasplante (VER LLA P Rec.).
En relación al uso de nuevas formulaciones debemos mencionar a la Peg-Asparaginasa disponible en nuestro país y autorizada por ANMAT en caso de reacciones alérgicas a la Asparaginasa nativa (actualmente autorizada en 1° línea FDA).

LLA Y SNC

El compromiso del SNC al diagnóstico es un evento poco frecuente (<5%). La incorporación de profilaxis con terapia intratecal, esquemas de intensificación (ADMTX/ARAC), optimización (dosis-áreas) de la radioterapia y una evaluación adecuada del SNC al diagnóstico, han logrado disminuir el riesgo de recaída a <5% (datos de reportes internacionales y GATLA).

El compromiso al diagnóstico ha sido correlacionado con la presencia de determinados factores.

LDH ELEVADA.
FENOTIPO B MADURO /FENOTIPO T
CROMOSOMA Ph+
HIPERLEUCOCITOSIS

Estas características tienen también impacto en la probabilidad de recaída, sumadas al riesgo de punciones traumáticas y a una inadecuada profilaxis.
La PL es imprescindible para conocer el status de SNC inicial. Por lo tanto, la primer PL NO debe suspenderse salvo situaciones excepcionales.
La hiperleucocitosis >100.000 /mm^3, en pacientes con adecuada hemostasia, en ausencia de infección severa, no es una contraindicación para la PL, se debe administrar siempre medicación intratecal. (VER Anexo SNC)
La citometría de flujo es capaz de identificar blastos patológicos en una muestra con escasa celularidad y así confirmar el compromiso leucémico. La muestra debe ser procesada a la brevedad o conservada con un inhibidor de proteasas (Transfix Citomark).

ANEXO SNC

El status de SNC se define sobre bases clínicas y/o de imágenes y/o del estado del LCR.

Status 1 (negativo)
- Sin evidencia clínica de enfermedad de SNC incluyendo parálisis de pares craneales
- Sin evidencia de imágenes patológicas en TAC y/o RMN atribuibles a LLA
- Fondo de ojo normal
- Ausencia de blastos en LCR

Status 2
- Presencia de blastos y relación GR/GB ≤100: 1 analizados con el citocentrifugado con un recuento celular < o = 5/uL. Con esta relación GR/GB la punción lumbar se considera no traumática y el LCR no contaminado con sangre.
- Linfoblastos identificados y GR/GB >100:1 analizados con cytospin. Con esta relación GR/GB la punción lumbar se considera traumática y el LCR contaminado de sangre
- Punción lumbar traumática (LCR contaminado de sangre): se combina con un recuento de GB inicial > 50.000/uL

Status 3 (positivo):

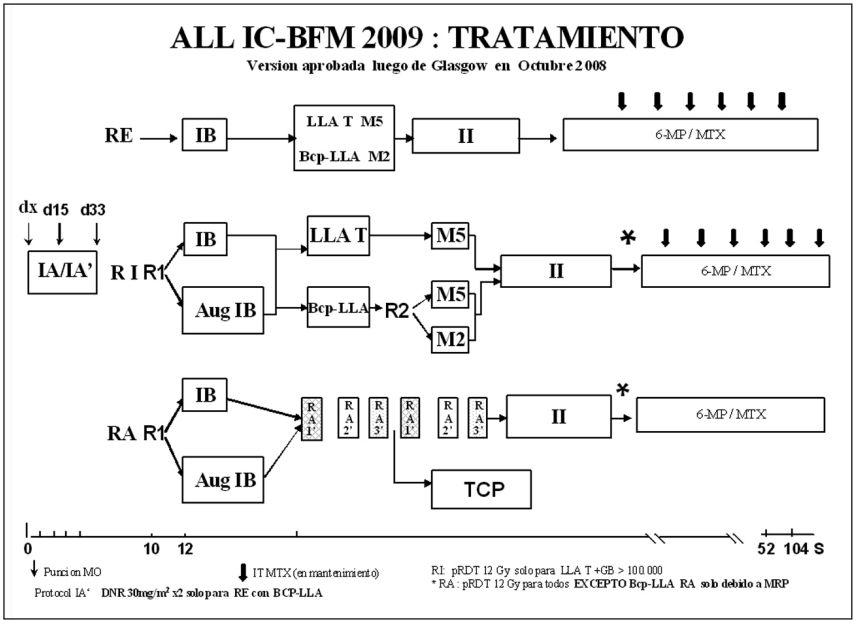
- Presencia de lesión tumoral en cerebro o meninges evidenciada en TAC o RMN.
- Parálisis de par craneal aunque no se detecten blastos en el LCR ni lesiones ocupantes demostrables por TAC y/o RMN Compromiso de retina aunque no se detecten blastos en el LCR ni masas en la TAC y/o RMN.
- Punción lumbar no traumática donde se evidencia la presencia de > 5u/L células que analizadas en el cytospin corresponden mayoritariamente a blastos.

Si el LCR fuera dudoso de ser calificado como traumático, el diagnóstico de compromiso de SNC puede realizarse siguiendo los siguientes parámetros:

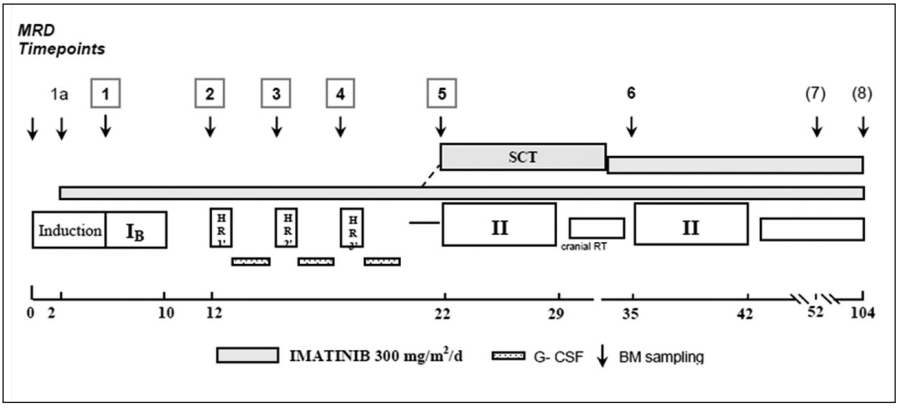
- Rto celular >5/uL (cámara), + mayoría de blastos (cytospin)+ relación GR/GB: ≤100:1(cytospin)
- Rto celular >5/uL(cámara) + % de blastos en LCR > que en SP

ANEXO LLA TRATAMIENTO PEDIATRÍA (ALL IC-BFM 2009=ALLIC-GATLA 2010)

LLA P PH NEGATIVA



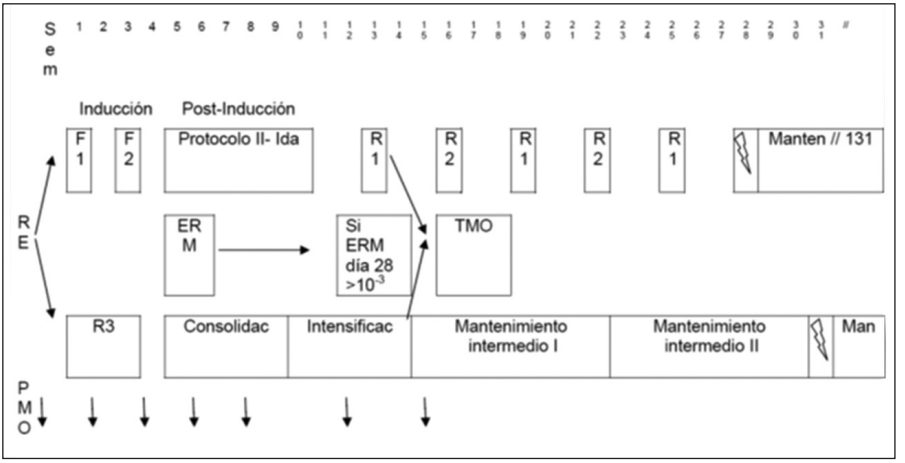
ANEXO LLA P - Ph positiva (GATLA)



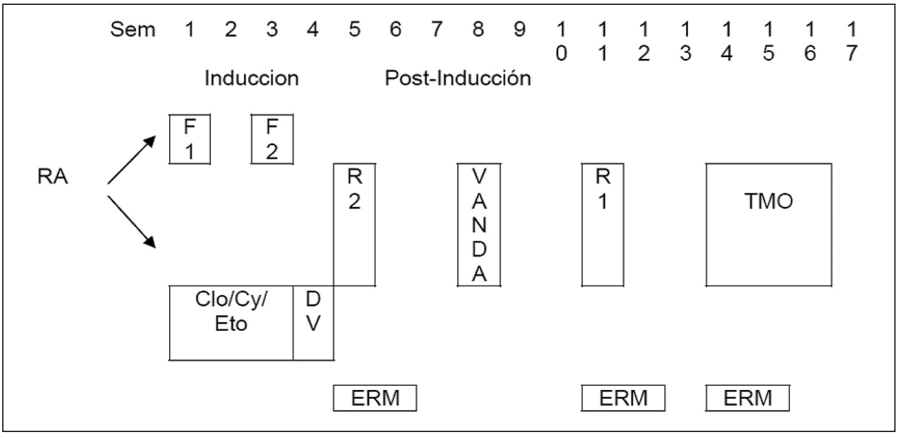
El Grupo Guías LA-SAH recomienda referirse al GATLA para el tratamiento de estos pacientes

ANEXO LLA P RECAÍDA

ANEXO LLA RECAÍDA PEDIÁTRICA – RE (GATLA)



ANEXO LLA RECAÍDA PEDIÁTRICA – RA (GATLA)



ANEXO LLA-B MADURA Pediatría (GATLA)

Protocolo Pediátrico GATLA LLA B madura		
FASE	Drogas/Dosis	Días
PREFASE	Dexametasona 10 mg/m^2 VO	
	Ciclofosfamida 200mg/m^2 en infusión IV	1 a 5
	Triple quimioterapia intratecal(TIT)	1 a 3
BLOQUE CC	Dexametasona 10 mg/m^2/d VO	1 a 5
	Vincristina 1.5 mg /m^2 (dosis máxima 2 mg) IV push	1
	ARAC 2 g /m^2/dosis ev de 3 hs. cada 12 hs.	1 y 2
	VP16 150 mg /m^2 dosis IV	3 a 5
	TIT	5
BLOQUE AA	Dexametasona 10 mg/m^2 día VO	1 a 5
	Vincristina 1.5 mg /m^2 (dosis máxima 2 mg) IV en push	1
	Ifosfamida 800 mg/m^2 IV	1 a 5
	Mesna 800 mg/m^2 IV	1 a 5
	Metotrexate 2 g /m^2 día en 4 hs IV	1
	Rescate Leucovorina: HS 44, 48 Y 54. A 15 mg /m^2 IV	
	TIT	5
	ARAC 150 mg/m^2 dosis IV cada 12 hs.	5
	VP16 100 mg /m^2 dosis IV	5
BLOQUE BB	Dexametasona 10 mg/m^2 día VO	1 a 5
	Vincristina 1.5 mg /m^2(dosis máxima 2 mg) IV en push	1
	Ciclosfamida 200 mg/m^2 IV	1 a 5
	Mesna 200 mg/m^2 IV	1 a 5
	Metotrexate 2 g /m^2 día en 4 hs IV	1
	Rescate Leucovorina: HS 44, 48 Y 54. A 15 mg /m^2 IV	
	TIT	1
	Doxorubicina 25mg/m^2 IV	4 y 5

ANEXO LLA TRATAMIENTO ADULTO

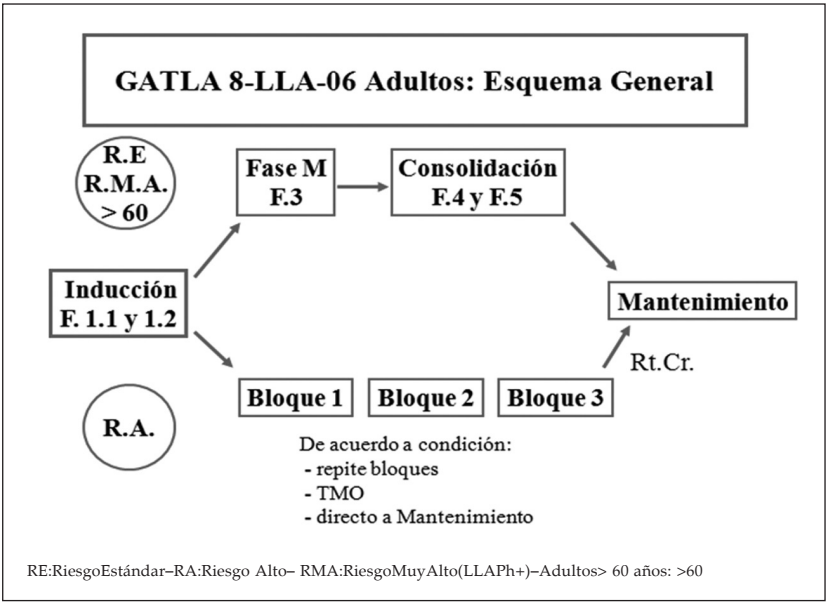
TRATAMIENTO LLA ADULTOS

Protocolo GATLA 8-LLA-06: al cierre de esta publicación se encuentra aún abierto a la inclusión de pacientes. En la última evaluación se observó una disminución en el rango de RC en relación al histórico del grupo (73 vs 79%)

a expensas de un aumento de MI observada en el grupo de RA y que podría atribuirse a toxicidad asociada al tratamiento. Este grupo pronóstico agrupó al 50% (38/79) de los pacientes evaluables (79/101) y presentó una mediana de edad: 32 años y de Rcto.leucocitario: 26.500/mm^3 superior a la habitual en nuestra población. La probabilidad de SLE a 2 años es del 39% y la de SG no se ha alcanzado.

Iniciamos la discusión del próximo protocolo e invitamos a nuevos centros a la incorporación-participación e inclusión de pacientes. Sugerimos, ante cualquier duda y/o complicación que surja, contactarse con el GATLA.

- Protocolo HiperCVAD/ADARAC MTX
- Protocolo CODOX-M IVAC
- Protocolo FLAG-Ida
- Protocolo FLANG



ESQUEMA GATLA LLA ADULTOS: 8-LLA.06

INDUCCION: F 1.1 y F1.2 (todos los riesgos)

INDUCCIÓN Fase 1.1 (8-LLA-06)				
	RE y >60	RA	RMA	Días
Vincristina (mg/dosis/semana x 4) EV	2	2	2	1 – 8 – 15 -22
Daunorrubicina(mg/m^2/dosis /sem.x 4) EV	40	60	40	1 – 8 – 15 -22
Meprednisona(mg/m^2/día x 28 d. VO	60	60	60	1 a 28
L-Asparaginasa(UI/m^2/dosis x 9) IM	6000	6000	6000	9,11,13/16,18, 20/23,25,27
Imatinib (mg/día) VO	----	----	400-600	desde Dx
Triple Intratecal (TIT)				día 1 y 15
MTX-ARAC-DMT(15mg-33mg-4mg)				(profilaxis)
Punción Aspiración MO (PAMO)				día 14 y 28

RE: PAMO +14: >10% blastos: pasa a RA – si +14<10%Bl. pero +28 No RC pasa a RA

INDUCCIÓN Fase 1.2 (8-LLA-06)			
	RE y >60	RA	RMA
Ciclofosfamida (mg/m^2) EV	1000 día 1	1000 día 1 y 29	1000 día 1
ARAC(mg/m^2/día x 4 x 4sem) SCT	75	75	75
6Mercaptopurina(mg/m^2/día x 28 d.) VO	60	60	60
Imatinib (mg/día) VO	----	----	400-600
Triple Intratecal (TIT)	día 1	día 1	día 1
MTX-ARAC-DMT(15mg-33mg-4mg)	(profilaxis)	(profilaxis)	(profilaxis)
Punción Aspiración MO (PAMO)			
Según +28: día 35 – 56			

ESQUEMA GATLA LLA ADULTOS: 8-LLA.06

FASE M – F 4 – F 5 y MANTENIMIENTO: (RE – > 60 años y RMA (Ph+)

FASE M (8-LLA-06)	RE y >60	RMA
MTX (mg/m^2): 20% bolo - 80% Contínua dosis día	1000 1-15-30-45	1000 1-15-30-45
Leucovorina (mg/m^2/dosisx2 EV y x3VO)	30 EV – 3VO	30 EV – 3VO
6Mercaptopurina (mg/m^2/día x 60 d.) VO	60	60
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600
TITcon cada infusión MTX	1-15-30-45	1-15-30-45

Para Ph+ derivación a TCPH, si no fuera posible continúa.

FASE 4 (8-LLA-06)	RE y >60	RMA	Días
Vincristina (mg/dosis/semana x 4) EV	2	2	1 – 8 – 15 -22
Doxorrubicina (mg/m^2/dosis /sem.x 4) EV	30	30	1 – 8 – 15 -22
Dexametasona: mg/m^2/día x 7días, las primeras 4 semanas y.	10-8-6-4-	10-8-6-4-	1a7 – 8 a14 – 15 a 21 - 22a28 -
x 3 días las últimas dos.	2-1	2-1	29 a 31 y 32 a 34
*Meprednisona(mg/m^2/día x 28 d.) VO	60	60	
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600	diario
TIT(Profilaxis)			día 1

**Meprednisona: en caso de no disponibilidad de Dexametasona*

FASE 5 (8-LLA-06)	RE y >60	RMA
Ciclofosfamida (mg/m^2) EV	1000 día 1	1000 día 1
ARAC(mg/m^2/día x 4 x 2sem) SCT	75	75
6Mercaptopurina(mg/m^2/día x 14 d. VO	60	60
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600
TIT (Profilaxis)	día 1	día 1

MANTENIMIENTO (8-LLA-06)	RE y >60	RMA
6Mercaptopurina(mg/m^2/día) VO	60	60
MTX (mg/m^2/sem) IM	20	20
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600
Refuerzos trimestrales x 6		
Vincristina (mg) EV	2	2
Meprednisona(mg/m^2/día x 7 d)VO	60	60
TIT (Profilaxis)		

ESQUEMA GATLA LLA ADULTOS: 8-LLA.06

BLOQUES 1 – 2 – 3 (RA)

Gotas oftálmicas con dexametasona (AD ARAC)

Bloque 1 (8-LLA-06) RA	
Dexametasona (mg/m^2/día) 8días VO	20(d1 a 5) 10 (d6) 5 (d7) 2,5(d8)
Vincristina (mg/dosis)EV	2 (d 1 y 8)
Metotrexate (g/m^2) IC+ leucovorina	1,5 (d1)
ARAC (g//m^{2}c/12hs) EV	2 (d5)
6MP (mg/m^2/día) VO	100 (d1 a 5)
TIT (previo bolo MTX)	d1

⬇

Bloque 2 (8-LLA-06) RA	
Dexametasona (mg/m^2/día) 8días VO	20 (d1 a 5) 10 (d6) 5 (d7) 2,5(d8)
Vincristina (mg/dosis) EV	2 (d1 y 8)
Metotrexate (g/m^2) IC+ leucovorina	1,5 (d1)
CFM + Mesna (mg//m^2/día) EV	150 (d1a5)
Mitoxantrone (mg/m^2/día) EV	12 (d5)
TIT (previo bolo MTX)	d1

⬇

Bloque 3 (8-LLA-06) RA	
Dexametasona (mg/m^2/día) 8días VO	20 (d1 a 5) 10 (d6) 5 (d7) 2,5(d8)
Vincristina (mg/dosis) EV	2 (d 1 y 8)
ARAC (g//m^{2}c/12hs) EV	2 (d1 y 3)
VP16 (mg/m^2/día) VO	100 (d3 y4)
TIT	d1

⬇

Si posee donante pasa a TCPH, si no fuera posible repite serie de bloques o pasa a mantenimiento de acuerdo a comorbilidades (Mantenimiento: igual esquema que RE).

HIPERCVAD / ADMTX- ADARA-C: Alterna 4 ciclos A (impares) y 4 ciclos B (pares)

HiperCVAD FASE A (ciclos 1, 3, 5 y 7)	Dosis	Días
CICLOFOSFAMIDA IV (en 3 hs) c/12 hs	300 mg/m^2	1 al 3 (6 dosis)
DOXORRUBICINA IV	50 mg/m^2	4
VINCRISTINA IV	1.4 mg/m^2	4 y 11
DEXAMETASONA IV o VO	40 mg	1 a 4 y 11 a 14
MESNA IC: inicia 1 h previo a CFM y finaliza no antes de las 6 hs de la última CFM* o MESNA IC: inicia 1 h previo a CFM y finaliza no antes de las 12 hs de la última CFM** o MESNA IC x 24 hs,	300 mg/m^2 600 mg/m^2 600 mg/m^2	1 a 3 1 a 3 1 a 3
Peg-asparaginasa IV	2000UI/m^2 (Mx 3750)	1±3
MTX - ARAC IntraTecal mg	12 - 100	2±3 - 7±3

FILGRASTIM SCT o IV 5 mcrg/kg día +5 hasta PMN>3000 (actualmente Pegfilgrastim)*
*Hematology/Oncology Clinics of North America Vol14;Num 6; December 2000:1381-96
**Cancer /December15, 2004/ Volume 101/Number 12: 2788-2801

ADARAC MTX FASE B (ciclos 2, 4, 6 y 8)	Dosis	Días
METOTREXATE 20% en 2hs-80% Contínua (24hs)	1000 mg/m^2	1
LEUCOVORINA VO c/6 hs 8 dosis y LEUCOVORINA IV c/6 hs si nivel MTX>20µmol/L hora 0, MTX>1 µmol/L hora 24, MTX>0.1µmol/L hora 48 de finalizado MTX y hasta < 0.1µmol/L	15 mg 50 mg	Inicia 24hs finalizado MTX
ARAC IV (en 2 hs) c/12 hs	3000 mg/m^2	2 y 4 (4 dosis)
METILPREDNISOLONA IV c/12 hs	40 mg	1 a 3

FILGRASTIM SCT o IV 5 mcrg/kg día +4 hasta PMN>3000-Gotas oftálmicas con DMT

HiperCVAD * MANTENIMIENTO:	POMP 24 meses (Ph neg)
6-Mercaptopurina	50 mg c/8hs VO
MTX	20 mg/m^2 VO x semana
Vincristina	2 mg IV x mes
Prednisona	200 mg/día x 5 días x mes (con Vincristina)

MDACC: ha propuesto diferentes dosis, asocia refuerzos

ANEXO LLA B Madura:

ESQUEMA R-HIPERCVAD/ADARAC-MTX:

Igual esquema pero sin mantenimiento + Rituximab 375 mg/m^2 día 1 y 11±3días de ciclos impares (ciclos1y3) y día 1±3días (ciclos 5y7) y Rituximab 375 mg/m^2 día 1 y 8 de ciclos pares (2y4) y día 1±3días (ciclos 6y8).

ESQUEMA R-CODOX M – IVAC:

ALTERNAN CICLOS A Y B cada 3 semanas por 6 ciclos (3 A y 3 B). Existen variaciones en la dosis de MTX (3-5-7g/m^2).

R-CODOX M Regimen A			
RITUXIMAB*	375mg/m^2	(EV)	Día 1
CICLOFOSFAMIDA	800 mg/m^2/día, infusión de 60 minutos	(EV)	Días 1
	200 mg/m^2/día, infusión de 60 minutos	(EV)	Días 2, 3, 4 y 5
DOXORRUBICINA	40 mg/m^2/día	(EV)	Dia 1
VINCRISTINA	1.5 mg/m^2/día (max 2 mg)	(EV)	Días 1 y 8 Dia 15 en ciclo 3
CITARABINA	70 mg	(IT)	Día 1 y 3
METOTREXATO**	1200 mg/m^2/día, infusión de 60 minutos	(EV)	Día 10
	240 mg/m^2/hora por 23 hs	(IC)	
LEUCOVORINA	192 mg/m^2 (12 hs posterior a la finalización de MTX IC)	(EV)	Dia 11
	12 mg/m^2 (6 hs pos dosis de carga; cada 6 hs hasta nivel de MTX <0.1 umol)	(EV)	
METOTREXATO	12 mg	(IT)	Dia 15
FILGRASTIM	7.5 ug/kg (hasta recuento de neutrofilos > 1.0 x10^9 /L)	(SC)	Dia 13

** puede ser día 6 sólo ciclo 1 ** Otra opción:3000mg/m^2/día: 10% en 1 hora y el resto en IC 23 hs. Br J Hematol 2011;156:234-244*

R-CODOX M Régimen B			
RITUXIMAB	375mg/m^2	(EV)	Día 1
IFOSFAMIDA	1500 mg/m^2/día, infusión de 2 hs	(EV)	Días 1, 2, 3,4 y 5
MESNA	1500 mg/m^2/día (concomitante con la infusión de Ifosfamida) 360 mg/m^2/día, infusión de 30 min (4 hs post finalización de infusión de Ifosfamida , cada tres horas por 2 dosis)	(EV)	Días 1, 2, 3,4 y 5
ETOPOSIDO	60 mg/m^2/día infusión de 1 hora	(EV)	Dias 1y 2
CITARABINA	2000 mg/m^2/día, infusión de 60 minutos (cada 12 hs por 4 dosis)	(EV)	Dias 1y 2
METOTREXATO	12 mg	(IT)	Dia 5
FILGRASTIM	7.5 ug/kg (hasta recuento de Neutrófilos > 1.0 x10^9/L)	(SC)	Dia 7

ANEXO ESQUEMAS DE RESCATE (LLA ADULTOS)

FLAG-Ida		
FLUDARABINA	30 mg/m^2/día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C	2000 mg/m^2/día, infusión de 4 horas, luego de completar la Fludarabina	Días 1, 2, 3 y 4
FILGRASTIM	400 mcg/día (24 horas antes de iniciar la QT) hasta recuperación de polimorfonucleares	Desde día 0
IDARRUBICINA	12 mg/m^2/día (pos- ARA-C)	Días 2, 3 y 4

FLANG		
FLUDARABINA	30 mg/m^2/día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C	2000 mg/m^2/día, infusión de 4 horas, luego de completar la Fludarabina	Días 1, 2, 3 y 4
FILGRASTIM	400 mcg/día (24 horas antes de iniciar la QT) hasta recuperación de polimorfonucleares	Desde día 0
MITOXANTRONA	10 mg/m^2/día (pos- ARA-C)	Días 2, 3 y 4

RECOMENDACIONES Grupo Guías LA-SAH: LLA

Evaluación clínica inicial
- Antecedentes personales y familiares
- Laboratorio hematológico completo – químico (test embarazo, serologías)
- Histocompatibilidad
- Estudio radiológico básico general y específico según paciente

Diagnóstico
- Morfología – Citoquímica – Inmunofenotipo – Citogenético – Molecular.
- Evaluación de SNC y otros santuarios.

Definición de riesgo ≤ 15 años
- Edad – Rcto. Leucocitos – Citogenético – Molecular.
- Respuesta inicial a Prednisona – ERM a día 15 – Respuesta inducción

Definición de riesgo >15 años
- Edad – Rcto. Leucocitos – Inmunofenotipo - Citogenético – Molecular.
- MO +14 y Respuesta a inducción – Evaluación ERM día +28.

Tratamiento 1° línea pediatría
- Esquema ALL IC-BFM 2009/ALLIC-GATLA 2010 (hasta 20 años)
- Esquema Ph+ (GATLA)
- LLA B Madura (GATLA)

Tratamiento 1° línea adultos
- Esquema tipo BFM (P o A)(GATLA).
- Esquema HiperCVAD/ADMTX-ARAC (MDACC).
- Incorporación ITKs en Ph+(GATLA) (MDACC). Según edad y condición.
- Incorporación de Rituximab al HiperCVAD/ADMTX-ARAC o al CODOX-M-IVAC en LLA-B madura.
- Trasplante alogénico en 1°RC en Ph+ y en Ph- de alto riesgo.

Tratamiento Recaída pediatría
- Protocolo LLA Pediátrica (GATLA)

Tratamiento Recaída adultos
- Si RC >18 m.: reinducción estándar, FLAG-Ida o similar en C y TCPH.
- Si RC <18m. o refractariedad (RN o < 6m.): FLAG-Ida o similar y TCPH.

Evaluar terapias puente.
- Ph+: Incorporación ITKs de 2° generación según mutaciones. Evaluar TCPH.
- En LLA-B madura: Qt + R y TCPH.

BIBLIOGRAFIA – LLA

- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.,eds. Vol 2 (ed Fourth). Lyon:IARC; 2008.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Versión 1.2012 NCCN.org
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Versión 2.2012 NCCN.org

BIBLIOGRAFIA – LLA: PEDIATRÍA

- Basso G. et al.Risk of Relapse of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Predicted By Flow Cytometric Measurement of Residual Disease on Day 15 Bone Marrow J. Clin. Oncol., Nov 2009; 27: 5168 - 5174.
- Campana D. et al .Acute Lymphoid Leukemia: Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia Hematology 2010:7-12.
- Coustan-Smith E. et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia Blood, Jun 2002; 100: 52 - 58.
- Ferster A. et al.Treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. Blood, Apr 2000; 95: 2729.
- Hoelzer D.et al..Acute Lymphoblastic Leukemia Hematology 2002:162-192-253.
- Hunger S. Pediatric Malignancies: Clinical Implications of Advances in Leukemia Biology: Tyrosine Kinase Inhibitor Use in Pediatric Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Anemia Hematology 2011:361-365
- Hypodiploidy is associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia Blood 1987 70:247
- Kosaka,Y, et al.Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation Blood, Dec 2004; 104: 3527 - 3534
- Lauten M. et al. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia Haematologica, Jul 2012; 97: 1048 - 1056.
- Locatelli F. et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia Blood, Oct 2012; 120: 2807 - 2816.
- Mann G.et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)–rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. Blood, Oct 2010; 116: 2644 - 2650
- Pui Ching-Hon and William E. Evans Acute Lymphoblastic Leukemia in Infants J. Clin. Oncol., Feb 1999; 17: 438
- Pui Ching-Hon. Central Nervous System Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Prophylaxis and Treatment Hematology 2006:142-146
- Schrappe M. et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90Blood, Jun 2000; 95: 3310 - 3322.

- Volejnikova J. et al. Minimal residual disease in peripheral blood at day 15 identifies a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemiawith superior prognosis. Haematologica, Dec 2011; 96: 1815 - 1821.

BIBLIOGRAFIA – LLA: ADULTOS

- Bassan R et al. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 29:532-543 2011.
- Bassan R. Novel approaches for therapy of resistant acute lymphocytic leukemia. Educational program EHA 2012;6:9-22
- Corazelli G. et al. RD-CODOX-M/IVAC with Rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult B lymphoma and "unclassifiable" highly aggressive B-cell lymphoma. Br J Hematol 2011;156:234-244
- Gökbuget N. Acute lymphoblastic leukemia in older patients. Hematology Education Program of EHA. 2011;5:20-26.
- Lech-Maranda E. et al. Novel and Emerging Drugs for Acute Lymphoblastic Leukemia. Current Cancer Drug Targets, 2012;12:505-521.
- Lee S. et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. Blood, 1 May 2005, Vol. 105, No. 9, pp. 3449-3457.
- Lee S. et al. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4-week imatinib therapy determines outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. CANCER February 1, 2009: 561- 570
- Rowe J. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. Br J Hematol 2010;150:389-405
- Thomas, DA. Philadelphia Chromosome-Positive acute lymphoblastic Leukemia: A New Era of Challenges. American Society of Hematology. Education program. 2007.
- Vignetti M. et al Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: Results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. Blood 2007,109: 3676-3679.
- Yanada M, et al. Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy.Haematologica | 2008; 93(2) | 287-90