

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (LLA)

Introducción

La LLA es una proliferación clonal de células linfoides inmaduras, de linaje B o T que infiltran médula ósea (MO), diferentes órganos y/o sistemas. La incidencia de nuevos casos es de 1,6/100.000 individuos por año en EEUU. Se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años. La probabilidad de supervivencia libre de leucemia (SLL) y supervivencia global (SG) a largo plazo en adultos es de 30-40%. En el **cuadro 1** se presenta la clasificación 2016 de basada en características citogenéticas y moleculares.

Diagnóstico

- **Cuadro clínico:** anemia, sangrados, fiebre, dolores óseos, hepatoesplenomegalia, adenomegalias y síntomas neurológicos en compromiso de SNC. Siempre debe realizarse evaluación testicular.
- **Hemograma y frotis de sangre periférica (SP)**
- **Evaluación química general:** LDH, uricemia, glucemia, uremia, creatininemia, hepatograma, ionograma, proteinograma, Calcemia, fosfatemia, serologías virales, grupo y factor. Test de embarazo en mujer en edad fértil.
- **Estudio de hemostasia:** coagulograma, fibrinógeno, Dímero D, PDF (si está disponible).
- **Aspirado de MO:** infiltración de MO o SP para el diagnóstico mayor al 20% (OMS 2016).
- **Citoquímica:** Mieloperoxidasa (MPO) y esterasas negativas, reacción de P.A.S positivo en 80 % de los casos.

- **Inmunofenotipo:** el diagnóstico de LLA se basa en el inmunofenotipo, se debe tener al menos un marcador altamente sensible (CD 19 ó CD7) y uno específico (CD 79a citoplasmático o CD 3 citoplasmático), según sea linaje B o T. **Cuadro 2.**
- **Estudio citogenético y biología molecular:** el número de cromosomas y las alteraciones estructurales tienen valor pronóstico. La hiperdiploidía y el gen de fusión TEL-AML 1 se asocian con pronóstico favorable, mientras que la hipodiploidía, la t(9;22) del BCR/ABL y el reordenamiento del gen MLL se asocian a una pobre evolución. **Cuadro 3.**
- **Punción lumbar para diagnóstico y profilaxis del SNC:** citológico, físico-químico y Citometría de flujo (CMF) se debe realizarse a todos los pacientes con LLA al diagnóstico.
- **Estudios por imágenes**
 - **Ecocardiograma:** fracción de eyección del VI.
 - **TAC encéfalo:** solo en pacientes con síntomas neurológicos.
 - **Ecografía abdominal-pelviana y testicular:** según semiología.
- **Estudio de histocompatibilidad:** al diagnóstico, pre transfusión de glóbulos rojos o post 15 días si el producto no fue leucodepletado.

Factores de ALTO RIESGO en adultos

1. Edad: >30/45 años.
2. Leucocitos >30.000/mm³ en B y > a 100.000/mm³ en T
3. Inmunofenotipo por CMF: pro-B, early-T, inmunofenotipo T (salvo cortical)
4. Presencia de alguna alteración citogenética-molecular de alto riesgo.

- Cariotipo hipodiploide
 - Rearreglos 11q23.3 (KMT2A - previamente MLL)
 - t (9;22). BCR-ABL. Ph+
 - Cariotipo complejo (5 o más alteraciones)
 - iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)
 - Ph-like
 - Mutaciones IKAROS/estado no mutado NOTCH1 (no disponible aún)
5. Compromiso de SNC (en algunos protocolos).
 6. Mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1.000 blastos/mm³ en sangre periférica).
 7. Medulograma y/o citometría de flujo al día +15 > 10% blastos.
 8. Remisión completa morfológica tardía (>1 ciclo)
 9. Enfermedad Residual Medible (ERM) + post inducción (>0.01% o 10⁻⁴) (entre la semana 6-20 de acuerdo con el protocolo).

Tratamiento

Se consideran adultos a los pacientes mayores de 15/18 años con LLA Ph-. En el **cuadro 4** se resumen los protocolos de quimioterapia recomendados por grupo etario. En el **cuadro 5** se desarrolla el protocolo GATLA 2019 para pacientes AYA (18-40 a), en el **cuadro 6** el protocolo GATLA 2019 para pacientes adultos (41-60 a) y en el **cuadro 7** el protocolo GATLA 2019 para pacientes añosos. En el **cuadro 8** se describe el protocolo HyperCVAD.

Evaluación de respuesta

La evaluación de ERM es utilizada por los protocolos de tratamiento en la estratificación de riesgo, la intensidad del tratamiento y también en la selección de candidatos a trasplante alogénico de médula ósea (AloTCPH) en primera remisión completa (RC1). La evaluación de la ERM entre la semana 4-6, en general se utiliza para decidir si debe intensificarse el tratamiento, entre la semana 6-20 (de acuerdo con los diferentes grupos de tratamiento) definen indicación de AloTCPH en RC1. ERM negativa se define como enfermedad no detectable por CMF con sensibilidad 0,01% (10^{-4})

LLA CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVA (Phi +).

La LLA Ph+ es un subtipo clínicamente distintivo. Representa el 20% a 30% de las LLA en adultos y su incidencia aumenta con la edad. La presencia del BCR/ABL es, en sí mismo, un factor de mal pronóstico. La estrategia terapéutica para pacientes < 65 años está basada en poliquimioterapia asociada a un Inhibidor de tirosinquinasa (ITK): imatinib, dasatinib o ponatinib y considerar TCPH en primera remisión completa. Para pacientes >65 años se sugiere la asociación de ITK + corticoides con tasas de RC del 100% y sobrevidas reportadas de 20 meses.

LLA del adulto recaída o refractaria

Actualmente las estrategias terapéuticas en estos pacientes deben incluir AloTCHP. Las tasas de RC luego de una primera recaída con regímenes de rescate son de alrededor del 40% y no duraderas con un enfoque de quimioterapia sola. Sin embargo, se puede alcanzar una

supervivencia a largo plazo de \pm 16% con AtoTCHP. Entre las opciones de tratamiento de rescate esquemas como **FLAG-IDA** producen tasas de respuesta de 39% a 83%, pero con medianas de SLE y SG de 6 (3-38) y 9 (7-38) meses respectivamente. La **clofarabina** obtuvo en adultos tasas de RC del 31% en combinación con otros agentes (etopósido, ciclofosfamida, citarabina entre otros) con una mediana de SLE de 3 meses (2-28) y una probabilidad de SG a 1 año del 10% (IC95 4-16%). Recientemente se ha aprobado el **blinatumomab**, un anticuerpo biespecífico contra CD3 y CD19 que genera la destrucción de los blastos por medio de los linfocitos T citotóxicos. Ha obtenido la aprobación por la FDA para el tratamiento de la LLA R/R Ph (-) y en pacientes con ERM positiva luego de tratamiento de quimioterapia intensiva.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento, 2021.
- Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391-2405.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2016 NCCN.org.
- Ram R, Wolach O, Vidal L et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis J. Hematol 2012; 87:472–478.

- Gökbuget N, Beck J, Brüeggemann M et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood*. 2012;120. Abstr1493.
- Schwartz P, Hunault-Berger M, Chevallier PL et al. French results with the EWALL chemotherapy backbone in older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. A GRAALL report. *Haematologica*. 2013; 98:463. Abstr 1124.
- Fielding AK. Treatment of Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: A Broader Range of Options, Improved Outcomes, and More Therapeutic Dilemmas. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2015; 35:352-359.
- Secker-Walker L, Craig J, Hawkins J, Hoffbrand A. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia*. 1991; 5:196-199.
- Vignetti M, Fazi P, Cimino G, 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’Adu. *Blood* 2007;109:3676-3678.
- Frey N V, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126:589-597.