



RECOMENDACIONES CLÍNICAS MÍNIMAS PARA DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Incidencia

La incidencia de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del adulto en Chile se estima en 1.4-2.0/100.000 habitantes al año con una edad media al diagnóstico de 34 años al diagnóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico debe basarse en los siguientes exámenes:

- Aspirado de medula ósea y/o biopsia, si el aspirado es seco, con presencia de linfoblastos mayor a 20%.
 - Estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo que muestre presencia de blastos linfoides de estirpe B o T.
 - Examen de citogenética para detectar alteraciones cromosómicas estructurales recurrentes y/o numéricas.
 - Examen de biología molecular para detectar alteraciones genéticas clonales recurrentes.
 - Estudio de genética molecular o FISH es opcional.
- Además se requiere:
- Hemograma, perfil bioquímico con función renal y hepática
 - Uricemia, calcemia
 - Estudio de hemostasia
 - Cultivos bacterianos y micóticos de sangre, orina y secreciones
 - Radiografía de tórax
 - Serología viral para VIH, VHB, VHC.
 - Estudio de líquido cefalorraquídeo
 - Ecocardiograma doppler en pacientes con factores de riesgo cardiovascular
 - Estudio HLA en pacientes a los que se planifique realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos.
 - Evaluación odontológica

Evaluación pronóstica

Realizado el diagnóstico de LLA el pronóstico depende de los siguientes factores:

- Edad: el mejor pronóstico está en menores de 35 años. Personas mayores de 60 años tienen menor probabilidad de lograr remisión completa y mayor riesgo de mortalidad.
- Citogenética y biología molecular: revisten buen pronóstico: hiperdiploidia >52 cromosomas y t(12;21), en cambio t(9;22) y t(4;11), son alteraciones citogenéticas adversas.
- Recuento de leucocitos: se asocian a peor pronóstico leucocitosis >30.000 xmm³ en LLA de estirpe B y >100.000 en LLA de estirpe T.
- Mala respuesta a prednisona: >1.000 blastos día 8 de tratamiento con prednisona.
- Falta de remisión completa (>5% blastos) el día 30 de la quimioterapia de inducción.



Tratamiento

La estrategia de tratamiento depende de la edad del paciente y los factores de riesgo al diagnóstico. La presencia de t(9;22) o del gen bcr/abl, o LLA ph(+), imprime inmediatamente un pronóstico ominoso.

El tratamiento se basa en:

- Medidas generales como hidratación, antibioterapia, soporte transfusional y medidas de apoyo psicológico al paciente y la familia.
- Tratamiento específico con quimioterapia, como esquemas tipo BFM o HyperCVAD. La quimioterapia incluye las etapas de inducción, consolidación de la remisión o intensificación y mantención, además profilaxis de sistema nervioso central y de infección por pneumocystis jirovecii. El tratamiento total dura alrededor de 3 años.
- El trasplante de progenitores hematopoyéticos está indicado en primera remisión completa, en pacientes jóvenes con alto riesgo de recaída.
- Los pacientes con LLA ph(+) tienen mayor opción de una remisión prolongada, con quimioterapia que incluye imatinib simultáneamente con quimioterapia. Si tienen menos de 40 años y un donante HLA compatible, se recomienda Trasplante de médula ósea alogénico en primera remisión.

Pacientes mayores de 60 años

En personas con un estado fisiológico aceptable, es posible intentar un tratamiento curativo como el descrito anteriormente. En caso contrario, es posible realizar quimioterapia con drogas no mielotóxicas como vincristina, prednisona y drogas orales o simplemente un tratamiento paliativo con transfusiones.

Tratamiento de la recaída

El pronóstico depende de la duración de la remisión completa. Si ésta es menor a 18 meses, el pronóstico es sombrío, en cambio si está entre 18 y 32 meses, es posible lograr una segunda remisión completa y luego proceder a un trasplante. Si es mayor a 32 meses, el procedimiento es el mismo, con mejores expectativas.

Seguimiento

Después de terminado el tratamiento de mantención debe controlarse con hemograma cada 3 meses por 2 años, cada 6 meses por 3 años y luego anualmente. No está indicado realizar mielogramas de rutina.

Fecha de actualización

Santiago, 1 de Junio de 2010

Referencias

1. Ministerio de Salud. Guía Clínica Leucemia en personas de 15 años y más. Santiago: Minsal, 2007.
2. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Review. Lancet 2008;371:1030-43.
3. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood. 2007;109:3189-3197.



4. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood*. 2008;111:2563-2572.
5. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005;105:3434-3441.
6. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R, et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (Supl 2): S79 .
7. Gökbüget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, Ganser A, Kneba M, Langer W, Lipp T, Ludwig WD, Maschmeyer G, Rieder H, Thiel E, Weiss A, Messerer D. Treatment of Adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:1307-25.
8. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, Bueso-Ramos CE, Pierce S, Shan J, Koller C, Beran M, Keating M, Freireich EJ. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-801.
9. Nachman JB, La MK, Hunger SP, Heerema NA, Gaynon PS, Hastings C, Mattano LA Jr, Sather H, Devidas M, Freyer DR, Steinherz PG, Seibel NL. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2009;27:5189-94.
10. Fielding AK. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematol* 2010; 95:8-12.

Autores

Los siguientes especialistas han contribuido con la elaboración de las guías clínicas con recomendaciones mínimas de la Sociedad Chilena de Hematología.

- Dr. Jorge Alfaro Lucero
- Dr. Pablo Bertin Cortes-Monroy
- Dra. María Elena Cabrera Contreras
- Dra. Carmen Cao Pochintesta
- Dr. Guillermo Conte Lanza
- Dra. Patricia Fardella Bello
- Dr. Milton Larrondo Lillo
- Dr. Federico Liendo Palma
- Dra. Vivianne Lois Varela
- Dra. Sandra Mellado Villa
- Dr. Mauricio Ocqueteau Tacchini
- Dr. Jaime Pereira Garcés
- Dra. María de los Ángeles Rodríguez Siclari
- Dra. Gloria Rubio Arancibia
- Dra. Carmen Salgado Muñoz