



Guías Prácticas Clínicas

PARA EL DIAGNÓSTICO Y

TRATAMIENTO

DE LA

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2016

Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com
www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta octubre 2016.

Conflicto de intereses

El desarrollo de esta guía de práctica clínica ha sido desarrollado por trabajo no remunerado de un grupo de médicos de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante de ser posteriormente discutida en forma periódica en la Sociedad Chilena de Hematología, y que deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

Dr. Javier Pilcante Sanhueza
Dra. Carmen Cao Pochintesta

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:

Dra. Patricia Fardella Bello y Dra. María de los Angeles Rodríguez



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, candidatos a recibir quimioterapia. La Leucemia Linfoblástica Aguda es una enfermedad maligna que se clasifica según CIE-10, con el código C91.0.

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda mayores de 15 años, candidatos a recibir quimioterapia específica.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre las indicaciones principales de quimioterapia en pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda, basadas en la mejor evidencia científica disponible, en el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile de esta patología en particular, mejorando el conocimiento y la posibilidad de acceso a las terapias más actualizadas a los pacientes afectados.



TABLA DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADULTOS

3.- TRATAMIENTO DE LA LLA EN ADULTOS

4.- TRATAMIENTO DE LA LLA REFRACTARIA/RECAÍDA

5.- TRATAMIENTO DE LA LLA PH (+)

6.- ALGORITMOS

7.- BIBLIOGRAFÍA

8.- ANEXOS



1.-INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una patología hematológica oncológica heterogénea, caracterizada por la proliferación y expansión clonal de células inmaduras de estirpes linfocitarias B o Tⁱ. En niños, la LLA es la leucemia más frecuente, siendo 5 veces más que LMA en número de casos, con una incidencia de 7.7/00.000 entre los 1-4 años de edadⁱⁱ. El 60%-70% de los pacientes diagnosticados con la enfermedad son menores de 20 años.

En adultos, la LLA corresponde al 20% del total de las leucemias, siendo más frecuente en mayores de 60 años de edadⁱⁱⁱ, con un incremento de hasta 1.8/100.000 en mayores de 85 años, con un promedio global de casos de LLA en adultos de 1.47/100.000. La mediana de edad para la LLA en adultos está entre 25-30 años; con tratamientos actuales, es posible lograr tasas de remisión completa de hasta 85%-90%, pero con supervivencia libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) a 3 años de sólo un 30%-40%^{iv, v}.

Los resultados con quimioterapia de rescate en el evento de la recaída de LLA en adultos son malos, con un rango de respuesta del 10%-30%; de éstos muy pocos logran llegar al trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico (TPH-alo)^{vi, vii}, la única alternativa real de curación de estos pacientes.

Tabla N°1: Clasificación OMS- 2016 Revisión de leucemias agudas

Leucemia/linfoma linfoblástico B
Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera
Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento KMT2A
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3); TCF3-PBX1
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3); TCF3-PBX1
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1-like
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21
Leucemia/linfoma linfoblástico T
Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK



2.-CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de LLA se basa en los criterios revisados por la Organización Mundial de la Salud (WHO) del año 2008 (**Anexo N°1**), los cuales son concordantes con la nueva revisión de criterios diagnósticos realizada el 2016.

➤ Criterios morfológicos:

Basta con aspirado medular o muestra de sangre periférica en casos de manifestarse con leucocitosis y blastos circulantes en sangre periférica. Debe haber presencia de blastos de estirpe linfoide (B o T) que comprometan en > 20% la médula ósea, independiente de la presencia de blastos en algún otro sitio comprometido (piel, ganglios linfáticos, SNC) para considerarlo diagnóstico. Cabe recalcar que la presencia de blastos <20% hace que la enfermedad sea considerada linfoma linfoblástico (B o T).

➤ Criterios inmunofenotípicos de la LLA: Tabla N°2

LLA línea B	LLA estirpe T
Pro-B: CD19+, CD22+, CD79a+	Pro-timocito: CD7+, CD2-, CD5-
Pre-B: CD19+, CD22+, CD79a+, CD10+, clg+	Inmadura: CD7+, CD2 o CD5+, CD3-
Pre-B común: TdT+, HLA-DR+, CD19+, CD79a+, CD10+, Ig- (s y c)	Tímica cortical: CD3c+, CD3s+, CD7+, CD1a+, TdT+, CD2+, CD5±, CD4 y CD8±
Madura: slg+, CD19+, CD22+, CD79a+, CD20+/-	Madura: CD7+, CD2+, CD5±, CD3c+, CD3s+, CD y CD8±

Los marcadores inmunofenotípicos de línea mieloide se encuentran ausentes en este tipo de leucemia en la gran mayoría de los casos (p.ej. CD33, CD13, CD15, CD16, HLA-DR). Sin embargo se detecta la expresión antigénica de CD13 y/o CD33 en el 14%-16% de los casos, respectivamente.

➤ Marcadores citogenéticos y moleculares

Existen algunas alteraciones moleculares y citogenéticas características de la enfermedad, las que pueden ser detectadas por técnicas de biología molecular y análisis cromosómico (cariotipo). Algunas de estas alteraciones tienen valor pronóstico, como se verá más adelante.



Alteraciones citogenéticas y moleculares en LLA-B

Tabla N°3

Citogenética	% niños	% adultos	Alteración molecular	Método de detección
Hiperdiploidía (50 cromosomas)	25	6	---	---
t(12;21)(p13;q22)	20-25	<1	TEL-AML1	RT-PCR
t(9;22)(q34;q11)	3	30	BCR-ABL	RT-PCR
t(4;11)(q21;q23)	60	5	MLL-AF4	RT-PCR
t(1;19)(q23;p13.3)	5	---	E2A-PBX1	RT-PCR
t(8;14)(q24;q32.3) t(2;8)(q12;q24) t(8;22)(q24;q11)	2	5	cMYC-IgH	FISH
t(17;19)(q22;p13)	<1	<1	E2A-HFL	RT-PCR
t(11;19)(q23;p13)	<1	<1	MLL-ENL	RT-PCT
Hipodiploidía	1	4	---	---
	10	10	JAK1-2-3	Secuenciación

Alteraciones citogenéticas y moleculares en LLA-T

Tabla N°4

Citogenética	% niños	% adultos	Alteración molecular	Método de detección
Receptor célula T				
t(7;10)(q34;q24) t(10;14)(q24;q21)	7	31	HOX11-TCR β HOX11-TCR α/δ	RT-PCR
t(5;14)(q35;q32)	20	13	HOX11L2-TCR α/δ	RT-PCR FISH
t(1;14)(p32;q11) y t(1;7)(p32;q34)	3	3	TAL1-TCR α/δ	RT-PCR
inv(7)(p15;q34) t(7;7)	5	5	HOXA-TCR β	FISH RT-PCR
Genes de fusión				
del1p32	9-30	9-30	SIL-TAL1	RT-PCR
t(10;11)(p13;q14)	10	10	CALM-AF10	FISH
t(9;9)(q34;q34)	6	6	NUP214-ABL1	FISH
t(9;14)(q34;q34)	<1	<1	EML1-ABL1	FISH
Otras mutaciones				
Mutaciones de NOTCH1	50	50	NOTCH1	Secuenciación
Mutaciones de JAK1	18	18	JAK1	Secuenciación

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Exámenes complementarios al diagnóstico de LLA:

Tabla N°5

Exámenes de rutina:
➤ Hemograma/VHS
➤ Perfil bioquímico, función hepática y renal
➤ Marcadores de lisis tumoral (LDH, calcemia, ácido úrico, kalemia, fosfemia)
➤ Marcadores de CID (dímero D, fibrinógeno, TP, TTPA)
➤ Imágenes (Rx, CT) en busca de compromiso tumoral secundario
➤ Microbiológico: viral (VIH, HTLV-1, EBV, VHC, HBsAg, CMV), bacteriano (hemocultivos, urocultivos, cultivo de secreciones) u hongos (β D glucano, galactomanana, cultivo de hongos), éstos últimos en caso de presentarse el paciente con neutropenia febril
➤ Estudio de LCR completo (citoquímico, citológico, inmunofenotipo, LDH), asociado a imágenes del SNC si amerita
Exámenes especiales:
➤ Estudio de HLA en pacientes que son candidatos a trasplante de células hematopoyéticas
➤ Estudio de función cardíaca en pacientes con patología cardiovascular
➤ Evaluación odontológica completa
➤ Consejería de fertilidad en pacientes jóvenes en edad fértil

1. **Manifestaciones clínicas:**

Los síntomas son variables e inespecíficos (cansancio, fatiga, baja de peso) o sugerentes de patología medular (palidez, sangrado, equimosis/petequias). La LLA-T da más síntomas de masa tumoral (síndrome vena cava superior 1/3 de los casos). Al examen físico destaca fiebre (50% de los casos, la mayoría por infecciones), hepatomegalia (40%), esplenomegalia (60%), adenopatías (30%). 1-3, hasta 10% compromete al debut SNC y <1% otros sitios (testículos, mamas, piel, mucosas)

2. **Laboratorio general:** 90% de los casos de LLA demuestran alteración del hemograma (anemia, trombocitopenia), con media de leucocitos(o GB) de $19.000/\text{mm}^3$ al debut (70% de los casos); 30% debuta con leucocitos $>30.000/\text{mm}^3$. o (hiperleucocitosis $>100.000/\text{mm}^3$. en un 20%). La eosinofilia es extremadamente infrecuente, y si está presente es en relación a la presencia de t(5;14) o de gen de fusión IL-3/IGVH. La LDH está frecuentemente elevada en caso de SLT, asociada a alteraciones electrolíticas sugerentes (hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalcemia). Los exámenes de coagulación habitualmente son normales al diagnóstico, pudiendo haber hipergammaglobulinemia en el 25% de los casos^{viii}.

3. **Estudio medular:** >20% de blastos en aspirado medular, donde se pueden ver células de tamaño variable, cromatina laxa y nucléolos prominentes. La médula es hiper celular casi en el 100% de los casos, con una gran infiltración por leucemia (100%) Algunos blastos

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



presentan vacuolas o bien gránulos azurófilos gruesos (Phi+), o bien ser similares a células vistas en linfomas agresivos (Burkitt). La punción “seca” es infrecuente (<1%).

FACTORES PRONÓSTICOS DE LA LLA EN ADULTOS

En la actualidad se sabe que existen factores que inciden en el pronóstico de la enfermedad, los cuales tienen relación con el paciente (edad), la presencia de enfermedad mínima residual y ciertos marcadores genéticos y/o moleculares propios de la leucemia. **Tabla N°6**

Tabla N°6

Factores pronósticos	Favorable	Adverso
Edad	<35 años	>60 años
Leucocitos ($\times 10^9$)	<30 (LLA-B) <100 (LLA-T)	>30 (LLA-B) >100 (LLA-T)
Inmunofenotipo	LLA-T tímica	LLA-T inmadura
Genotipo	---	BCR-ABL1, MLL-AF4 Hipodiploidía
Enfermedad mínima residual (EMR)	<0.01%	>1%

3.- TRATAMIENTO DE LA LLA EN ADULTOS

El tratamiento de la LLA se ha mejorado en las últimas décadas, lográndose tasas de respuesta (TR) > 90% en niños y adultos, pero con una supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG) a 5 años entre el 35-45% de los casos, aún en adultos. Es importante considerar que en el caso de pacientes adultos la detección de las alteraciones genéticas no siempre se correlaciona bien con el pronóstico, salvo algunas en excepciones como la presencia del Cromosoma Philadelphia (Phi) o t(9;22) o alteraciones del gen MLL, que confieren mal pronóstico demostrado. Uno de los puntos de quiebre cromosómico más frecuentes en las leucemias humanas se ubica en el cromosoma 11 banda q23, donde reside el gen de Linaje Leucémico Mixto (*Mixed Lineage Leukemia* o MLL, también llamado ALL-1 o HRX), el cual constituye una de las excepciones dentro de las asociaciones específicas; se ha descrito su presencia en más de 60 genes fusionados, por lo que se dice que es un oncogen “promiscuo”. Estas translocaciones se pueden observar en una amplia gama de patologías malignas hematológicas, principalmente en LLA y LMA, así como también en síndromes mielodisplásicos y en el Linfoma de Burkitt .



Objetivos del tratamiento de **Inducción** de LLA

- ✓ Lograr rápida respuesta de la enfermedad, restaurando la función de la MO a su normalidad; usando poliquimioterapia capaz de erradicar los subclones resistentes.
- ✓ Reducir el número de células malignas detectables por las distintas metodologías actuales de evaluación de enfermedad residual mínima.
- ✓ Uso de profilaxis en sistema nervioso central (SNC)

Quimioterapia de **Inducción** en LLA

- La base del tratamiento de la LLA en adultos proviene de los esquemas creados para la población pediátrica, los cuales no se han comparado entre sí en cuanto a eficacia. Todos los protocolos tienen dentro de sus esquemas las siguientes drogas: corticoides, vincristina y una antraciclina.
- Con adicionar drogas como L-asparaginasa, 6-mercaptopurina metotrexato, citarabina o etopósido, no se ha logrado mejorar la tasa de remisión completa (RC) (>80% en todos los esquemas utilizados), pero sí se reduce el tiempo para lograr la RC.
- El principal problema del tratamiento de la LLA en adultos radica en que la tasa de recaída (TR) con QT estándar es frecuente, en cuyo caso la respuesta es de sólo del 20%-30%, con una SG de 3%-24% en varias series.

Descripción de fármacos usados en inducción en LLA

- **Corticoides:** El mecanismo de acción sería mediante su receptor citoplasmático, el cual al unirse migra hacia el núcleo (elementos de respuesta a los corticoides en DNA), activando genes que inducen una disminución de los blastos linfoides por el mecanismo de apoptosis. La mayoría de los esquemas de inducción incluyen esteroides (prednisona y dexametasona). En adultos no se sabe cuál es mejor en LLA, aunque hay estudios en niños que señalan que la dexametasona tendría mejor llegada al SNC, logrando una mayor supervivencia libre de recaídas (SLR), menor aparición de complicaciones trombóticas y de infecciones^{ix}.
- **Vincristina:** Del grupo denominado “alcaloides de la vinca”, su mecanismo de acción es interrumpir la formación del huso mitótico, mediante unión a las subunidades α y β de la tubulina, especialmente en la fase M del ciclo celular (inhibición celular en metafase). Además, interfiere con la síntesis de DNA mediante el bloqueo de la utilización del ácido glutámico.



- **Antraciclinas:** Inhiben la topoisomerasa II, dado que se unen a DNA y producen error en la replicación, formando un complejo antraciclina-Topo II-DNA, inhibiendo la ligación de la doble hebra del DNA fraccionado, lo que gatilla la apoptosis celular. El año 1984 el grupo CALGB incluyó protocolo de LLA con daunorrubicina (CALGB 7612) a 99 pacientes adultos con LLA, randomizados, promedio 38 años (GB <30.000) → Daunorrubicina logró una RC del 83% vs 47%, con una mediana de duración 18 meses vs 5 meses y SG de 20 meses vs 15 meses^x. Otras antraciclinas o análogos se han estudiado (doxorubicina, mitoxantrona, amsacrina) con resultados similares.

- **Asparaginasa:** Es una enzima que cataliza la conversión del aminoácido asparagina en ácido aspártico, reduciendo los niveles de este elemento en sangre. Los blastos linfoides carecen de la enzima asparagina sintetasa, por lo que su metabolismo y síntesis proteica se ve comprometida, así como la síntesis de DNA y RNA. Existen distintas formulaciones (nativa de *E. coli*, forma pegilada de *E. coli* y *Erwinia asparaginasa*), algunas no disponibles en nuestro medio, y todas cumplen su función específica. Se ha estudiado la asparaginasa en diferentes escenarios clínicos en pacientes con LLA:
 - ✓ En **estudios pediátricos** se ha demostrado que el uso de este fármaco aumenta la RC y su duración: (25.000U/m²/semanal por 20 semanas a LLA-T y linfoma linfoblástico; RC a 4 años 71.3% vs 57.8% grupo control)^{xi}, lo que también fue demostrado por los estudios del grupo italiano (protocolo BFM-type, dosis 20.000U/m²; DFS 87.5% vs 78.7%; SG a 10 años 93.7% vs 88.6%)^{xii} y del Dana Farber Cancer Institute (Protocolo 91-01, uso asparaginasa <25 semanas vs >25 semanas, EFS a 5 años 73 vs 90%, respectivamente)^{xiii}.
 - ✓ En **adultos jóvenes** se sabe que tratando al paciente con esquemas pediátricos se logran mayores tasas de SG y SLE (estudio CCG vs CALGB, SLE y SG a 7 años en adultos jóvenes (16-20 años): 67% y 63% vs 46% y 34%, respectivamente)^{xiv}, con una dosis acumulada de asparaginasa de hasta 318.000 U/m². Un estudio del grupo francés mostró mejor supervivencia libre de enfermedad (DFS) en pacientes adultos (22-55 años) en los que se elevaron las dosis acumuladas de asparaginasa (20.000U en LALA-94 a 132.000 U/m²)^{xv}.
 - ✓ En **adultos** hay un estudio del CALGB (9511), en donde se estudiaron 85 pacientes con LLA, mediana de edad 36 años, y se demostró que había mayor mediana de SG (31 vs 13 meses) en pacientes que lograban reducir niveles de asparagina^{xvi}. Aún falta literatura en cuanto a real efectividad de este fármaco en adultos >30 años.

- **Ciclofosfamida(Cy):** Alquilante, tipo de mostaza nitrogenada, su mecanismo de acción es la realización de crosslink con hebras del DNA, favoreciendo el daño genético y la muerte celular. Hay estudios que muestran beneficio similar en el uso o no de este fármaco



(GIMEMA ALL 0288, 778 pacientes, randomizados para inducción V + P + D + L-asparaginasa con o sin ciclofosfárido; CR 81 y 83%, EFS 8 años 34 y 31%)^{xvii}. Otros estudios han probado que agregar ciclofosfárido al esquema asegura mayor rapidez de lograr remisión completa, lo que impactaría en la supervivencia libre de eventos.

- **Rituximab en LLA:** El CD20 es una proteína transmembrana que funciona como canal de calcio, y cumple un rol en la mantención de la actividad celular proliferativa (NF- κ B y ERK1/2) y aumento de las proteínas antiapoptóticas (Bcl-2 y genes relacionados). Hay dos trabajos interesantes con R en LLA en adultos. El primero es un estudio realizado en pacientes con LLA-B, Phi(-), tratados con HyperCVAD + R vs HyperCVAD solo, el cual demostró RC 95%, con duración de la RC a 3 años del 60%, y SG a 3 años de 50%, beneficio especialmente notorio en pacientes <60 años (70 vs 38%, $p < 0.01$, RC y OS, respectivamente), sin claro beneficio en personas mayores de 60 años (72 vs 68%, $p = \text{NS}$; 64 vs 65%, $p = \text{NS}$)^{xviii}. Otro estudio es el realizado por el grupo francés (GRAALL), donde se analizaron 209 pacientes con LLA no tratados previamente, los cuales se randomizaron para recibir esquemas basados en quimioterapia pediátrica con y sin rituximab (16-18 dosis) desde inducción hasta mantención, logrando supervivencia libre de eventos mayor en grupo con R (HR 0.66, 95% CI: 0.45-0.98, $p = 0.04$), con supervivencia libre de eventos a dos años de 65% vs 52% en grupo control^{xix}.

- **Profilaxis del SNC:** La profilaxis de SNC es muy importante, dado que al momento del diagnóstico, el 10% de los pacientes tienen compromiso neurológico, que aumenta entre el 35%-75% si no se realiza la profilaxis durante el primer año, y que disminuye al 5%-20% con la terapia. Dado que al diagnóstico se realiza en muestra obtenida por punción lumbar (PL), es importante enviar la muestra a estudio inmunofenotípico para determinar la existencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), de preferencia por citometría de flujo. (El estudio del LCR por citología no es tan recomendable; sí se podría inferir que si los GB > 5 células/mm³ habría presencia de blastos linfoides)^{xx}

Esquemas de quimioterapia de **Inducción** en LLA

1. CALGB 8811/9111 ALL^{xxi}
2. BFM
3. GRAALL 2003¹⁵
4. HyperCVAD^{xxii}
5. CALGB 10403



Respuesta de la inducción

Lograr erradicar la mayor cantidad de células neoplásicas leucémicas en sangre periférica y médula ósea, junto con la restauración de la hematopoyesis normal, es el objetivo primordial de la terapia de inducción en LLA (**Anexo N°2**). Un estudio del 2005 demostró que la SG cambia radicalmente en pacientes con Enfermedad Residual Mínima (ERM) al término de la inducción vs aquellos que no la tenían → **International ALL Trial MRC UKALL XII/ECOG2993**: RC 45% vs 5% a 5 años^{xxiii}.

Hoy se sabe que la mejor estratificación de riesgo y la mejor optimización de la terapia post inducción se logra con la medición de ERM desde el punto de vista molecular. Hay varios estudios que demuestran que la disminución de la ERM, entre los días 11 y 35, en pacientes con LLA adultos en RC, mejoran las tasas de SLR y SG, pero con rangos de mediciones y técnicas empleadas; algunas aún no estaban estandarizadas^{xxiv, xxv, xxvi, xxvii}.

Los métodos más usados para la medición de la ERM actualmente son la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y la citometría de flujo (CF), con los cuales es posible detectar enfermedad hasta 10^{-4} o menos.

TERAPIA POST REMISIÓN EN LLA: GENERALIDADES

Tres opciones:

- quimioterapia de **consolidación**
- quimioterapia de **mantención** estándar
- **TPH** autólogo y **TPH** alogénico (TPH-auto-TPH-alo)

La decisión se basa en considerar los riesgos inherentes de cada alternativa, la probabilidad de recaída de cada tratamiento y la posibilidad de usar terapia de rescate ante situaciones que lo amerite.

➤ Considerar para la elección de la terapia los criterios de LLA de alto riesgo ya conocidos:

LLA-B: Edad >60 años, GB >30.000/mm³, t(9;22) o t(v11q23), hipodiploidía (<44 cromosomas), mutaciones del gen IKAROS, MLL o t(4;11), inmunofenotipo precoz (CD19, CD79a, CD22 citoplasmático, CD10(-))

LLA-T: Leucocitos >100.000/mm³, edad >35 años, sexo femenino, cariotipo complejo, mutación genes PTEN y KRAS

Ambas LLA: Presencia de ERM > 10^{-4} , sin considerar otros factores de mal pronóstico^{xxviii}

➤ Se han estudiado modelos de pronóstico para predecir el riesgo de recaída en pacientes con LLA, como el estudio de 400 pacientes con LLA sin trasplante, donde se encontraron los



siguientes predictores favorables con un “outcome” a largo plazo: edad <30 años, inmunofenotipo T (con o sin marcadores mieloides), GB <30.000/mm³., masa mediastínica y Cromosoma Phi(-).

0 factores de riesgo → 91% de estar vivo a 3 años

Supervivencia a 3 años <30 años: 66%; >30 hasta 50 años: 36%

4 factores de riesgo → 0% vivo a 3 años

- Pacientes que logran remisión al día 8º en niños tienen valor pronóstico (25% o menos de blastos tiene mayor supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años: 74% vs 62%)^{xxix}. Otros factores de buen pronóstico son la presencia de hiperdiploidía, del(9p) y t(12;21), más común en niños y adolescentes.
- Adultos mayores son factor de riesgo dada la frecuencia de alteraciones genéticas de mal pronóstico (50% de las LLA en >60 años son Ph+), y debido a la reducción en la tolerancia a los protocolos de quimioterapia intensiva.

Quimioterapia **post remisión** riesgo estándar

- No hay claridad en cuanto al mejor esquema, los que logran RC 40-60%. Mortalidad asociada a quimioterapia <5%. No hay estudios randomizados que comparen quimioterapia y TPH-alo en riesgo estándar. La recomendación es a participar en ensayos clínicos.
- Los protocolos de consolidación incluyen ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, citarabina, vincristina y doxorubicina, asociada a profilaxis SNC, incluidos en los protocolos **CALGB 9111**, **BFM standard** y aumentado, **HyperCVAD**, **GRAALL 2003**.
- En pacientes sin donante compatible o sin opción de TPH-alo, se ha intentado ofrecer TPH-auto, especialmente en adultos mayores. Sin embargo, no hay efecto GVL, por lo que las recaídas son muy frecuentes, siendo la SLR y SG incluso iguales o menores a las ofrecidas por quimioterapia^{xxx, xxxi} (ejemplo, estudio francés LALA-87 → SG TPH vs QT: 34% vs 29%; estándar LLA 49% vs 40% o alto riesgo 16% vs 10%). La terapia de mantención a 2 años post TPH-auto logró una SG a 10 años del 53%^{xxxii}.

Terapia **post remisión** riesgo alto

- Estos pacientes tienen SG a 10 años con quimioterapia exclusiva del 10% o menor, por lo que la estrategia de consolidación debe ser más agresiva. En este escenario, el TPH-alo logra SG de 45% a 10 años, especialmente en pacientes jóvenes, por lo cual las recomendaciones son:



- a. Pacientes jóvenes con LLA alto riesgo, con donante compatible en RC1, se benefician de TPH-alo como consolidación.
 - b. Pacientes con LLA alto riesgo, sin donante compatible o sin opción de TPH en RC1 por comorbilidades, se benefician de terapia de consolidación o bien TPH-alo con condicionamiento reducido (RIC)
- El estudio **MRC/ECOG ALL** con >1400 pacientes, demostró que aquellos con <55 años se asignaron para TPH-alo con donante compatible, otros para TPH-auto y otros para QT durante 2,5 años. Los que tenían donante compatible lograron mayor SG a 5 años (53% vs 45%) como grupo; en el riesgo estándar (562 pacientes) presentaron recaídas a 10 años 29% vs 49% no TPH-alo; la mortalidad no por enfermedad a 2 años fue 19% vs 6% y SG 62% vs 52%.
 - En el estudio de metaanálisis de 2962 pacientes con LLA en RC1, randomizados por genética, se estudiaron para evaluar impacto de TPH-alo con donante compatible. Se logró menor TR y mayor SG en los TPH-alo, especialmente en pacientes <35 años, pero con mayor mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) (OR 2.36), especialmente en pacientes >35 años^{xxxiii}.

TERAPIA DE MANTENCIÓN EN LLA ADULTOS

- La mantención es estándar en los esquemas de quimioterapia, con una duración de 2-3 años, excepto para los pacientes trasplantados (TPH-alo) Phi(-). El esquema clásico de tratamiento es: POMP (6-mercaptopurina, vincristina, metotrexato y prednisona). No hay ensayos en adultos que evalúen cabalmente la efectividad de la mantención en LLA.
- Existen estudios que han mostrado menor SLE acertada, principalmente por omitir la mantención: CALGB 8513^{xxxiv} (duración de la RC 11 meses vs 21 meses en estudio previo con 3 años de mantención, estudio CALGB 8011^{xxxv}).
- En niños un estudio de metaanálisis de 12.000 pacientes con LLA, en quienes se comparó mantención prolongada (5 años) vs corta (2 años), se encontró que no aportaba mayor beneficio la mantención larga, pero sí había diferencia entre los que tenían 2 años vs 3 años de mantención, en cuanto a riesgo de recaída y mortalidad (23% vs 28%).

Recomendación de mantención: 2 a 3 años con esquema POMP, con intervalos de estudio medular regulares para detección de ERM. No hay evidencia a favor de ningún tipo de seguimiento (mensual el primer año, luego menos seguido hasta los 5 años de seguimiento).



4.- TRATAMIENTO DE LA LLA REFRACTARIA/RECAÍDA

- 80% de los pacientes responden a la terapia de **inducción**, sin embargo, más de la mitad de los casos recaerán de la LLA, sin considerar que aproximadamente el 20% va a tener enfermedad refractaria.
- La evaluación cada 3 meses es para demostrar la recaída de la leucemia, tanto desde el punto de vista clínico, de laboratorio y por estudio medular, por los siguientes 2 años.
- Sitios de recaída en 30% de los casos: SNC, testículos, piel, pleura^{xxxvi}.
 - ✓ **Recaída LLA:** reaparición de la enfermedad en médula ósea y/o sangre periférica, tras haber logrado RC.
 - ✓ **Refractariedad en LLA:** falla en obtención de la RC (blastos >5% en médula ósea, sin lograr restauración de la hematopoyesis normal o aumento del 25% de la celularidad normal)
- La evaluación pre tratamiento de la recaída o refractariedad de la LLA es similar que la realizada en el inicio de la inducción. Especial atención a los sitios santuarios que pueden verse afectados en la recaída (SNC, testículos, piel).

Esquemas de tratamiento **de recaída/ refractariedad** en LLA

Concepto importante^{xxxvii}: recaída >2 años: **reinducción** con el mismo esquema inicial; recaída <2 años: **reinducción** con nuevas drogas.

- Esquemas con citarabina: HAM^{xxxviii}, FLAG-IDA^{xxxix}, HyperCVAD^{xl}, con RC entre 23%-44% según el protocolo utilizado (> resultado con FLAG-IDA):
 - a. **HAM:** AraC 3g/m² días 1-5 + Mitoxantrona 80 mg/m²; 55 pacientes. **RC 23%**, 100% mortalidad a los 23 meses.
 - b. **FLAG-IDA:** 23 pacientes, media 32 años, LLA-B mayoría, Ph+ 8 pacientes. **RC 39.1%**; sin respuesta 56%, SG y DFS aproximadamente 4-6 meses, DFS en trasplantados, 10 meses. La mayor toxicidad es I-II: infecciones, mucositis, alteraciones de las pruebas hepáticas.
 - c. **HyperCVAD:** 66 pacientes, comparados con 66 controles que recibieron HAM con o sin factores de estimulación granulocitaria (G-CSF): RC 44% vs 38%, supervivencia prolongada 42 vs 20 semanas (50 vs 20 semanas si se consideran pacientes en primera recaída solamente).
- No hay experiencia con alquilantes en recaída en LLA



- **Clofarabina** es un análogo de purina (desoxiadenosina) aprobada por la FDA para el manejo de las recaídas en LLA pediátricos, que han fallado a 2 líneas previas de QT. En la célula se metaboliza a clofarabina 5-trifosfato, y produce apoptosis ya que compite con los nucleótidos para la síntesis de DNA (enzima ribonucleótido reductasa). Por otro lado, la clofarabina compite con la DNA polimerasa, causando daño en el DNA durante la reparación.
 - ✓ Estudio de Fase I/II, 25 adultos, dosis única 40 mg/m² por 5 días: Tasa de respuesta (TR) 17%.
 - ✓ Clofarabina (40 mg/m²) días 2^o-6^o más citarabina (1.000 mg/m²) días 1^o-5^o, respuesta hematológica insuficiente, RG del 38%
- **Vincristina liposomal**: Fase II logró RC del 11%, media de SG de 4.5 meses, con respuesta media de 23 semanas.
- **Compromiso del SNC**: 20-30% de los pacientes que recaen de LLA lo harán en el SNC, en quienes hay que utilizar quimioterapia intratecal más radioterapia como medida terapéutica principal (2400 cCy en 12 dosis; 6 dosis QT IT con metotrexato). Algunos estudios usan rituximab intratecal intercalado con metotrexato^{xli}.

Trasplante en recaída o refractariedad en LLA

- La mitad de los pacientes recaídos lograrán nuevamente RC2, pero la mayoría morirá de la leucemia. El TPH-alo logra a 3 años de SLR de 12%-23%.
- La presencia de enfermedad es un predictor importante de DFS post TPH-alo (RC1: 57% DFS a 3 años; RC2: 40%; RC3 o recaído/refractario: 20%)^{xlii}. Muchos pacientes no alcanzan a trasplantarse debido a la toxicidad de la reinducción y a la recaída precoz.
- CIBMTR registry: 2255 pacientes entre 1994-2004, 25% refractarios primarios, 12% primera recaída, 43% primera recaída refractaria o segunda recaída 19%. SG 16%, con aGVHD 52%, severa de 27%^{xliii}.
- La evidencia no apoya el uso de TPH-auto en LLA, con resultados de recaídas muy elevadas y sin sobrevivientes en aquellos trasplantados en CR2^{xliiv}. Podría tener rol en pacientes con LLA Phi+ en RC2 sin ERM detectable por citometría de flujo o PCR.

Pronóstico de la LLA recaída/refractaria

- En recaída media supervivencia <1 año, 25% de los pacientes vivos a 3 años. Hasta 44% de los pacientes en recaída logrará RC2 con una segunda línea de QT, y casi el 18% logrará RC3 con una tercera línea de terapia.



- Estudio **UKALL XII/ECOG 2993**: SG a 5 años 38% en LLA de reciente diagnóstico y 18% en recaída. Predictores de mejor “outcome” en este estudio fueron: la edad (SG 5 años 12 vs 3% en <20 y >50, respectivamente); RC larga (11 vs 5% > o < 2 años);

5.- TRATAMIENTO DE LA LLA PH (+)

- La LLA Phi+ se trata con combinación de quimioterapia asociada a un inhibidor de tirosinkinasa (ITK), con lo cual se logra RC del 90%-95%^{xlv,xlvi}. El 5% de los pacientes eventualmente pudiera morir durante la inducción, y aquellos pacientes no tratados con ITK, recaerán precozmente, con una media de supervivencia de 9 meses con esquemas de poli-quimioterapia convencional.
- El estudio **UKALL XII/ECOG 2993** analizó 441 pacientes con LLA Phi+: 266 tratados en la era pre-imatinib, 86 tratados con imatinib de forma tardía y 89 tratados con imatinib durante la reinducción; todos trasplantados posteriormente. Imatinib logró > RC (92% vs 82%), mayor cantidad de pacientes candidatos a TPH (41% vs 31%) y > SG a 4 años (38% vs 22%).
- Otros estudios de series menores no randomizados se evaluaron con otros ITK; no hay comparación entre imatinib y algún otro inhibidor (p.ej.: dasatinib). El estudio de Ravandi del MD Anderson mostró beneficio en usar dasatinib en su Fase II con esquema dasatinib + HyperCVAD^{xlvii} (25 pacientes; RC = 94%).
- Uso de ITK y corticoides en LLA: es una buena alternativa de tratamiento en pacientes que no pueden tolerar quimioterapia intensiva (p.ej.: adultos mayores). Un estudio Fase II del grupo italiano (GIMEMA) demostró en 30 adultos > de 60 años con LLA Phi+, que la inducción con prednisona como prefase (10 a 40 mg/m²) seguido de imatinib (800 mg/d. vo) adicionado a prednisona (40 mg/m² al día por 45 días), logró RC en casi todos los pacientes con media de supervivencia de 20 meses^{xlviii}

Terapia post remisión en LLA Phi+

La mayoría de los pacientes recaerán a pesar del uso de ITK durante los siguientes meses a semanas. Con la terapia postremisión se logra una supervivencia a 5 años de 40%-60%. Existen 3 opciones de terapia post remisión:

- TPH-alo
- TPH-auto



- Quimioterapia de consolidación y mantención.

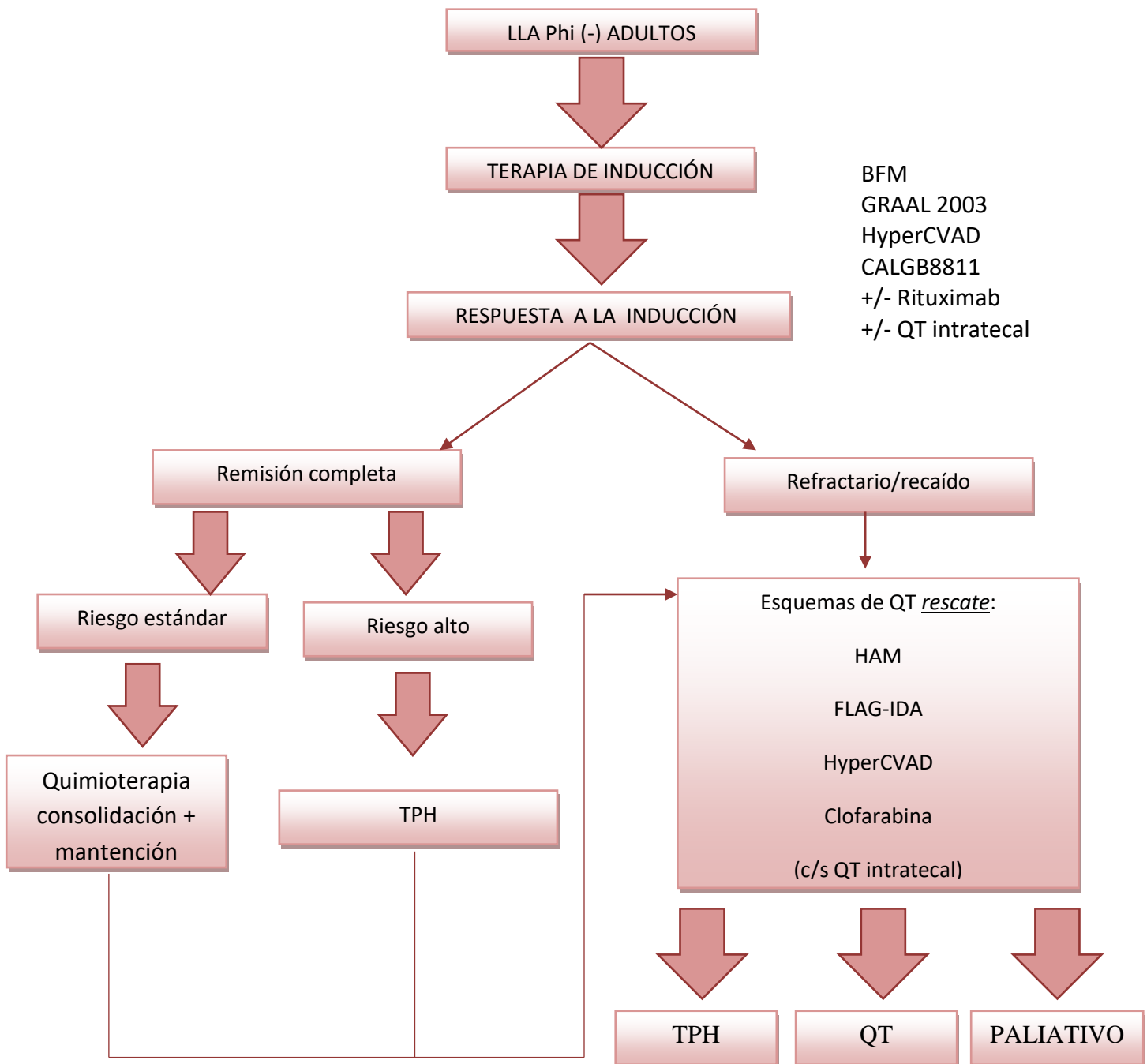
La recomendación es TPH-alo de donante compatible relacionado, o bien TPH-alo de donante no relacionado o cordón umbilical).

Evaluación de la respuesta y **mantención** en LLA Ph+

- Se prefiere seguir el transcripto BCR-ABL1 por métodos de biología molecular (RT-PCR), y a pesar de que con el tratamiento se logre negativizar el transcripto, este hecho no asegura que el paciente no recaerá de su leucemia, por lo cual la terapia debe ser continuada.
- La **mantención** postTPH no se recomienda de rutina; sí se puede utilizar ITK postTPH como medida de profilaxis, lo cual ha demostrado que mejora el “outcome”. Todavía hay estudios en curso que tratarán de determinar en qué momento se benefician los pacientes postTPH para iniciar ITK como mantención; algunos estudios lo recomiendan por 2 años post TPH.
- La **mantención** post quimioterapia de consolidación standard es igual a los pacientes con LLA Ph-, con la diferencia que se recomienda el uso de ITK junto con el esquema clásico de terapia. Aún no está claro si el ITK se debe suspender con el término de la quimioterapia o permanecer indefinido, por lo que la decisión de suspender un ITK es individual y analizada caso a caso.

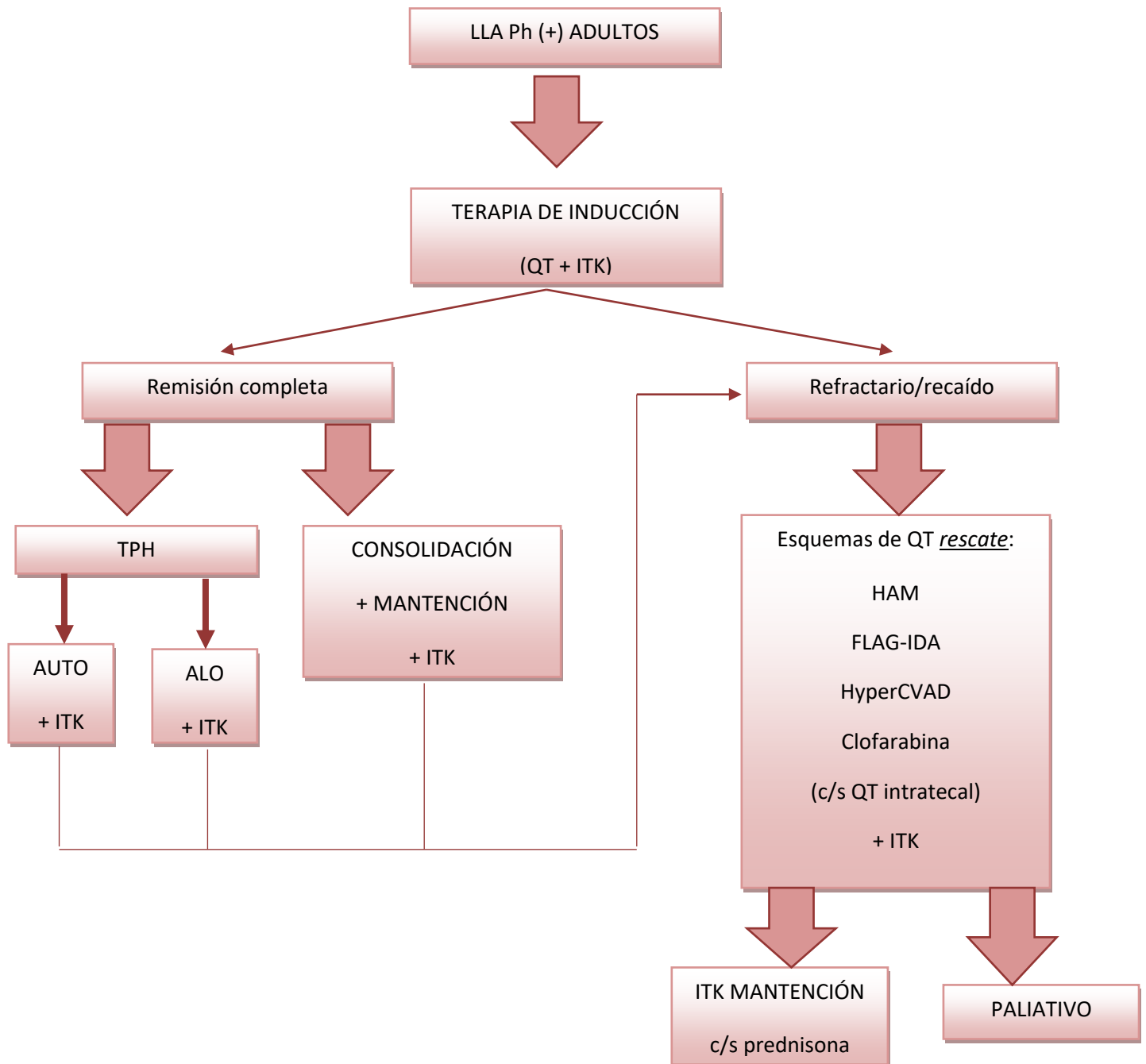


ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA Phi (-) EN ADULTOS





ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA Phi (+) EN ADULTOS





7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Jain, Nitin (2012). Hematology. Basic Principles and Practice. Saunders. Capítulo 65. 960-980.
2. Ward, e; DeSantis, C; Robbins, A; Kohler, B; Jemal, A. Childhood and adolescent cancer Statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014; 64(2): 83-103
3. Dias, A; Kenderian, S; Westin, G; Litzow, M. Novel Therapeutic Strategies in Acute Lymphoblastic Leukemia. 2016. Curr Hematol Malig Rep. 2014; 11(4): 253-64
4. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. Blood. 1998;92(5):1556-64.
5. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. 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(12): 2788-801
6. Tavernier E, Boiron JM, Hugué F, GET-LALA Group, Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. Leukemia. 2007;21(9):1907-14.
7. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. Cancer. 1999;86(7):1216-30
8. Sanz, M; Carreras, E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 2015. 5ta edición. Editorial Antares.
9. Caruso, V; Iacoviello, L; Di Castelnuovo, A; Storti, S; Mariani, G; de Gaetano, G; Donati, MB. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood. 2006; 108(7): 2216-22
10. Gottlieb, AJ; Weinberg, V; Ellison, RR; Henderson, ES; Terebello, H; Rafta, S; Cuttner, J; Silver, RT; Carey, RW; Levy, RN. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by cancer and leukemia group B. Blood. 1984; 64(1): 267-74
11. Amylon, MD; Shuster, J; Pulien, J; Berard, C; Link, MP; Wharam, M; Katz, J; Yu, A; Ravindranath, Y; Kurtzberg, J; Desai, S; Camitta, B; Murphy, SB. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. Leukemia. 1999; 13(3): 335- 42
12. Pession, A; Valsecchi, MG; Maserà, G; Kamps, WA; magyarosy, E; Rizzari, C; van Wering, ER; Lo Nigro, L; van der Does, A; Locatelli, F; Basso, G; Arico, M. Long-term results of a randomized trial on extended use of high-dose L-asparaginase for standard risk Childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2005; 23(28): 7161-7
13. Silverman, LB; Gelber, RD; Dalton, VK; Asselin, BL; Barr, RD; Clavell, LA; Hurwitz, CA; Moghrabi, A; Samson, Y; Schorin, MA; Arkin, S; Declerck, L; Cohen, HJ; Sallan, SE. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium protocol 91-01. Blood. 2001; 97(5): 1211-8
14. Stock, W; La, M; Sanford, B; Bloomfield, CD; Vardiman, JW; Gaynon, P; Larson, RA; Nachman, J; Children's Cancer Group; Cancer and Leukemia Group B studies. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood 2008; 112(5): 1646-54
15. Hugué, F; Leguay, T; Raffoux, E; Thomas, X; Beldjord, K; Delabesse, E; Chevalier, P; Buzyn, A; Delannoy, A; Chalandon, Y; Vernant, JP; Lafage-Pochitaloff, M; et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. J Clin Oncol. 2009; 27(6): 911-8
16. Wetzler, M; Sanford, BL; Kurtzberg, J; DeOlivera, D; Frankel, SR; Powell, BL; Kolitz, JE; Bloomfield, CD; Larson, RA. Effective asparaginase depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. Blood. 2007; 109(10): 4164-7
17. Annino, L; Vegna, ML; Camera, A; Specchia, G; Visani, G; Fioritoni, G; Ferrara, F; Peta, A; Ciolli, S; Deplano, W; Fabbiano, F; Sica, S; Di Raimondo, F; et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. Blood. 2002; 99(3): 863-71

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



18. Thomas, DA; O'Brien, S; Fadel, S; Garcia-Manero, G; Ferrajoli, A; Wierda, W; Ravandi, F; Verstovsek, S; Jorgensen, JL; Bueso-Ramos, C; Andreeff, M; Pierce, S; Garris, R; Keating, MJ; Cortes, J; Kantarjian, HM. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28(24): 3880
19. Maury, S; Chevret, S; Thomas, X; Heim, D; Leguay, T; Hugué, F; Chevallier, P; Hunault, M; Boissel, N; Escoffre-Barbe, M; Hess, U; Vey, N; Pignon, JM; Braun, T; et al. Rituximab in B-lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 375(11); 1044-53
20. Surapaneni, UR; Cortes, JE; Thomas, D; O'Brien, S; Giles, FJ; Koller, C; Faderl, S; Kantarjian, H. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2002; 94(3): 773-9
21. Larson, LA; Dodge, RK; Burns, CP; Lee, EJ; Stone, RM; Schulman, P; Davey, FR; Sobol, RE; Frankel, SR; et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood.* 1995; 85(8): 2025-37
22. Kantarjian, HM; O'Brien, S; Smith, TL; Cortes, J; Giles, FJ; Beran, M; Pierce, S; Huh, Y; Andreeff, M; Koller, C et al. Results of the treatment with Hyper-CVAD, a dose intensive regimen, in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2000; 18(3): 547-61
23. Rowe, JM; Buck, G; Burnett, AK; Chopra, R; Wiernik, PH; Richards, SM; Lazarus, HM; Franklin, IM; Litzow, MR; Ciobanu, N; Prentice, HG; Durrant, J; Tallman, MS; Goldstone, AH; ECOG; MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the International ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood.* 2005; 106(12): 3760-7
24. Brüggemann, M; Raff, T; Flohr, T; Gökbuget, N; Nakao, M; Droese, J; Lüschen, S; Pott, C; Ritgen, M; Scheuring, U; Horst, HA; Thiel, E; Hoelzer, D; Bartram, CR; Kneba, M. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood.* 2006; 107(3): 1116
25. Vidriales, MB; Pérez, JJ; López-Berges, MC; Gutiérrez, N; Ciudad, J; Lucio, P; Vazquez, L; García-Sanz, R; del Cañizo, MC; Fernández-Calvo, J; Ramos, F; Rodríguez, MJ; Calmuntia, MJ; Porwith A; Orfao, A; San-Miguel, JF. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukemia leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value. *Blood* 2003. 101(12): 4695
26. Holowiecki, J; Krawczyk-Kulis, M; Giebel, S; Jagoda, K; Stella-Holowiecka, B; et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br. J Haematol.* 2008; 142(2): 227
27. Cimino, G; Elia, L; Rapanotti, MC; Sprovieri, T; Mancini, M; Cuneo, A; Mecucci, C; Fioritoni, G; Carotenuto, M; Morra, E; Liso, V; Annino, L; Saglio, G; De Rossi, G; Foa, R; Mandelli, F. A prospective study of minimal-disease monitoring of the ALL1/AF4 transcript in patients with t(4;11) acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2000; 95(1):96
28. Beldjord, K; Chevret, S; Asnafi, V; Hugué, F; Boulland, ML; Leguay, T; Thomas, X; Cayuela, JM; Grardel, N; Chalandon, Y; Boissel, N; Schaefer, B; Delabesse, E; Cavé, H; Chevallier, B, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014; 123(24): 3739-49
29. Hann, I; Vora, A; Harrison, G; Harrison, C; Eden, O; Hill, F; Gibson, B; Richards, S; UK Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. Determinants of outcome after intensified therapy of Childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. *Br J Haematol.* 2001; 113(1): 103-14
30. Thiebaut, A; Vernant, JP; Degos, L; Hugué, FR; Reiffiers, J; Sebban, C; Lepage, E; Thomas, X; Fié, D. Adult acute lymphoblastic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14(6): 1353-66
31. Goldstone, AH; Richards, SM; Lazarus, HM; Tallman, MS; Buck, G; Fielding, AK; Burnett, AK; Chopra, R; Wiernik, PH; Forni, L; Paietta, E; Litzow, MR; Marks, DI, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the international ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111(4): 1827-33
32. Powles, R; Sirohi, B; Treleaven, J; Kulkarni, S; Tait, D; Singhal, S; Mehta, J. The role of posttransplantation maintenance chemotherapy in improving the outcome of autotransplantation in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2002; 100(5): 1641-7



33. Gupta, V; Richards, S; Rowe, J; Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2013; 121(2): 339-50
34. Cuttner, J; Mick, R; Budman, DR; Mayer, RJ; Lee, EJ; Henderson, ES; Weiss, RB; Paciucci, PA; Sobol, R; Davey, F, et al. Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphocytic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone: a CALGB Study. *Leukemia*. 1991; 5(5): 425-31
35. Ellison, RR; Mick, R; Cuttner, J; Schiffer, CA; Silver, RT; Henderson, ES; Woliver, T; Royston, I; Davey, FR; Glicksman, AS, et al. The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized clinical trial by Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 1991; 9(11): 2002-15
36. Thomas, DA; Kantarjian, H; Smith, TL; Koller, C; Cortes, J; O'Brien, S; Giles, FJ; Gajewski, J; Pierce, S; Keating MJ. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer*. 1999; 86(7): 1216-30
37. Woodruff, RK; Lister, TA; Paxton, AM; Whitehouse, JM; Malpas, JS. Combination chemotherapy for haematological relapse in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *AM J Hematol*. 1978; 4(2): 173-7
38. Rosen, PJ; Rankin, C; Head, DR; Boldt, DH; Luthardt, FW; Pugh, RP; Norwood, T; Karanes, C; Appelbaum, FR. A phase II study of high dose ARA-C and mitoxantrone for treatment of relapsed or refractory adult care acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2000; 24(3): 183-7
39. Specchia, G; Pastore, D; Carluccio, P; Liso, A; Mestice, A; Rizzi, R; Ciuffreda, L; Pietrantonio, G; Liso, V. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2005; 84(12): 792-5
40. Koller, CA; Kantarjian, HM; Thomas, D; O'Brien, S; Rios, MB; Kornblau, S; Murphy, S; Keating, M. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1997; 11(12): 2039-44
41. Jaime-Perez, JC; Rodriguez-Romo, LN; Gonzalez-Llano, O; Chapa-Rodriguez, A; Gomez-Almaguer, D. Effectiveness of intrathecal rituximab in patients with acute lymphoblastic leukaemia relapsed to the CNS and resistant to conventional therapy. *Br J Haematol*. 2009; 144(5): 794-5
42. Rowlings PA. 1996 IBMTR/ABMTR summary slides. *ABMTR Newsletter*, November 1996
43. Duval, M; Klein, JP; He, W; Cahn, JY; Cairo, M; Camitta, BM; Kamble, R; Copelan, E; de Lima, M; Gupta, V; Keating, A; Lazarus, HM; Litzow, MR; Marks, DI; Maziarz, RT; Rizzieri, DA; Schiller, G; Schultz, KR; Tallman, MS; Weisdorf, D. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure.
44. Weisdorf, DJ; Billett, AL; Hannan, P; Ritz, J; Sallan, SE; Steinbuch, M; Ramsay, NK. Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1997; 90(8): 2962-8
45. Lee, S; Kim, YJ; Min, CK; Kim, HJ; Eom, KS; Kim, DW; Lee, JW; Min, WS; Kim, CC. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of alloegeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005; 105(9): 3449-57
46. Thomas, DA; Faderl, S; Cortes, J; O'Brien, S; Giles, FJ; Kornblau, SM; Garcia-Manero, G; Keating, MJ; Andreeff, M; Jeha, S; Beran, M; Verstovsek, S; Pierce, S; et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004; 103(12): 4396-407
47. Ravandi, F; O'Brien, S; Thomas, D; Faderl, S; Jones, D; Garris, R; Dara, S; Jorgensen, J; Kebriaei, P; Champlin, R; et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010; 116(12): 2070-7
48. Vignetti, M; Fazi, P; Cimino, G; Martinelli, G; Di Raimondo, F; Ferrara, F; Meloni, G; Ambrosetti, A; Quarta, G; Pagano, L; Rege-Cambrin, G; Elia, L; Bertieri, R; Annino, L; Foa, R; Baccarani, M; Mandelli, F. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without adicional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Mollatie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007; 109(9): 3676-8