

Título: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.

Autores:

Dra. Ibis Karina Pardo Ramírez.
Especialista de 1er. Grado en Hematología.

Dr. Calixto Hernández Cruz
Especialista de 2º Grado en Hematología, Profesor e Investigador Auxiliar.

Dra. Kali Cepero Llauger.
Especialista de 1er. Grado en Medicina General Integral, Especialista de 2º Grado en Hematología, Máster en Urgencias Médicas. Instructora.

Servicio de Hematología
Email: hemato@hha.sld.cu

Introducción

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es una enfermedad maligna clonal de la médula ósea en la cual los precursores linfocíticos inmaduros proliferan y reemplazan las células hematopoyéticas normales. La LLA puede diferenciarse de otras neoplasias linfocíticas por el inmunofenotipo de las células leucémicas, que es similar al de los precursores de los linfocitos B y T. Los marcadores inmunohistoquímicos, citogenéticos y citoquímicos también ayudan a la categorización del clon linfocítico maligno.

Las células malignas de la LLA son células precursoras linfocíticas (linfoblastos) que están detenidos en una etapa precoz del desarrollo. Esta detención es causada por la expresión anormal de genes, generalmente como resultado de translocaciones cromosómicas. Los linfoblastos reemplazan los elementos hematopoyéticos medulares, provocando una disminución marcada de la producción de células sanguíneas normales, lo que se traduce por la aparición de

anemia, trombocitopenia y neutropenia, en grados variables. Los linfoblastos también proliferan en órganos diferentes a la médula ósea, particularmente el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos.

La incidencia anual de todas las leucemias es de 8 a 10 /100,000. La incidencia relativa de la LLA es de 11%. Es mucho más frecuente en niños que en adultos.

En la mayoría de los casos no se encuentra la causa y no se detectan factores de riesgo. Hay un incremento de la prevalencia de LLA entre los sobrevivientes de las bombas de Hiroshima y Nagasaki. Sin embargo, la mayoría de las leucemias agudas entre los sobrevivientes son de extirpe mieloide. Alrededor del 25 –30% de los adultos con LLA tienen un cromosoma Philadelphia positivo, se han realizado importantes investigaciones en la búsqueda de un agente viral pero hasta el momento no se ha encontrado.

Los resultados del tratamiento en adultos continúan siendo poco satisfactorios a diferencia de los del niño, el 80% de los pacientes logran la remisión completa después del tratamiento de inducción con tres o cuatro drogas, pero la mayoría recae, la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo es solo del 30- 35%.

Objetivos

1. Confirmar o realizar el diagnóstico preciso de esta enfermedad según criterios morfológicos, citogenéticos y moleculares.
2. Determinar el pronóstico en cada paciente según factores de riesgo.
3. Establecer en cada caso la estrategia terapéutica más adecuada que nos permita lograr la curación o una sobrevida prolongada.
4. Lograr niveles de respuesta terapéutica ajustados a estándares Internacionales.

Desarrollo

Recursos humanos

Médicos especialistas de primer y segundo grado en Hematología

Médicos Residentes de Hematología en rotación por el servicio

Técnicos del laboratorio de hematología especial

Especialistas de histopatología hemolinfopoyética

Enfermeros especializados en oncohematología intensiva

Especialistas en imaginología y microbiología

Recursos materiales

Unidad de aislamiento protector por tratamiento aplasante

Drogas citostáticas según protocolos de tratamiento

Antibióticos para cobertura terapéutica de amplio espectro por neutropenia febril.

Coordinaciones con otros Servicios

Se establecerán las coordinaciones con los distintos servicios para la realización de las investigaciones que permitan diagnosticar la enfermedad, establecer el riesgo y planificar la estrategia terapéutica .

INGRESOS

Los pacientes se ingresaran en el servicio de Hematología y procederán de los otros servicios del hospital, de los hospitales del segundo nivel de atención y de la consulta intrahospitalaria.

Se consideran las siguientes etapas:

1. Diagnóstico de certeza y clasificación
2. Determinación de variables pronósticos.
3. Definición y aplicación de la estrategia terapéutica
4. Evaluaciones periódicas posteriores a la terapia de inducción y post inducción.

Criterio de inclusión

Pacientes menores de 60 años ingresados en nuestro centro sin tratamiento de quimioterapia previa.

Criterio de exclusión

Pacientes mayores de 60 años , diagnóstico de variante morfológica FAB L3.

Clasificación

Las leucemias agudas en general pueden ser clasificadas por una variedad de formas incluyendo la morfología, la citoquímica, los marcadores de superficie, la citogenética y la expresión de oncogenes. Lo más importante es la distinción entre LMA y LLA ya que difieren en aspectos clínicos, pronóstico y respuesta al tratamiento.

La LLA era dividida, de acuerdo con los criterios morfológicos del grupo FAB, en los sub grupos L1, L2 y L3. Sin embargo, en la actualidad solo tienen un valor histórico debido a que las variedades L1 y L2 no definen un subgrupo biológicamente relevante y su valor pronóstico es muy limitado. Además, la categoría L3, inmuno-fenotípicamente reconocida como LLA-B, en la actualidad es

considerada como la fase leucémica del linfoma de Burkitt. La clasificación actual de la LLA se basa fundamentalmente en el inmunofenotipo.

Desde el punto de vista práctico, relacionado con la decisión terapéutica, lo más importante es diferenciar entre LLA de células B maduras y LLA de precursores B. La línea T también puede ser subclasificada de acuerdo a las etapas de diferenciación de los timocitos. Las leucemias agudas que expresan marcadores de más de una línea han sido reconocidas desde los inicios de los años 80 y existen controversias para su diagnóstico y clasificación. Se ha propuesto un criterio estricto simple (la expresión de dos o más marcadores de la línea opuesta) para identificar estos casos como LMA con antígenos linfoides positivos o LLA con antígenos mieloides positivos; con la línea primaria establecida sobre la base de marcadores restringidos de líneas celulares. En la actualidad se considera que este tipo de LLA no conlleva un peor pronóstico y que responde bien a la terapéutica seleccionada sobre la base del riesgo. Se considera que el verdadero valor de estos antígenos está en que definen un fenotipo leucémico que puede ser usado en la detección de la enfermedad residual mínima.

Citogenética y biología molecular

En la mayoría de los casos de LLA hay alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales (Tabla 1), y tienen un importante papel pronóstico. Aproximadamente el 20% de los casos tienen hiperdiploidia y el 10- 15% tienen la t(9,22). Otras alteraciones específicas son la t (4,11) de la LLA neonatal, la t(8,14) de la LLA L3 y la t(1,19) de la LLA pre-B.

Tabla 1. Anomalías citogenéticas frecuentes en la LLA del adulto

Anomalia	Genes afectados	Sobrevida libre de enfermedad a los 3 años
t(10;14)(q24;q11)	HOX11/TCRA	75%
6q	Desconocido	47%
14q11	TCRA/TCRD	42%
11q23	MLL	18-26%
9p	Desconocido	22%
12	TEL	20%
t(1;19)(q23;p13)	PBX1/E2A	20%
t(8;14)(q24;q23) t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11)	c-myc/IGH IGK/c-myc c-myc/IGL	17%
t(9;22)(q34;q11)	bcr-abl	5-10%
t(4;11)(q21;q23)	AF4-MLL	0-10%

Tabla 2. Alteraciones cromosómicas numéricas y efecto sobre el pronóstico

Número de cromosomas	Sobrevida libre de enfermedad a los 3 años
Cerca de la tetraploidia	46-56%
Cariotipo normal	34-44%
Hiperdiploidia >50	32-59%
Hiperdiploidia 47-50	21-53%
Pseudodiploidia	12-25%
Hipodiploidia	11%

Tabla 3. Clasificación de la LLA por el inmunofenotipo de las células leucémicas en la LLA de la línea B (80% de los casos de LLA del adulto)

Células de LLA	TdT	CD19	CD10	IgC*	IgS†
LLA pro-B (LLA de precursores B precoces o tempranas)	+	+	-	-	-
LLA común	+	+	+	-	-
LLA pre-B	+	+	+/-	+	-
LLA - B	-	+	+/-	-	+

*Inmunoglobulina

†Inmunoglobulina

de

citoplasmática

superficie

Tabla 4. Inmunofenotipo de las células leucémicas en las LLA de la línea T (20% de los casos de LLA del adulto)

Células de LLA	TdT	CD7	CD2
LLA de precursores T precoces o tempranos	+	+	-
LLA - T (tímica madura)	+	+	+

Diagnóstico

El diagnóstico de una leucemia aguda se basa en los resultados del medulograma y la biopsia de médula ósea que generalmente son hiper celular, con la presencia de 30 a 100% de células blásticas.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico de la LLA generalmente no es complicado pero en ocasiones es necesario descartar algunas enfermedades

- Linfoma no Hodgkin de células pequeñas hendidas
- Linfomas cutáneos de células T
- Reacciones leucemoides linfoides

- Mononucleosis infecciosa y otras infecciones virales

Factores pronósticos

Factores	Pronostico Favorable	Pronóstico desfavorable
Conteo de leucocitos	< 30,000/mm ³	≥ 30,000/mm ³
Edad	< 35 años	≥ 35 años
FAB	L1,L2	L3
Sexo	Femenino	Masculino
Estudios citogenéticos (*) y de biología molecular	Hiperdiploidia Trisomia 4 y 10 t(12,21)	Hipodiploidia t(9;22), t(8;14), t(1;19), t(4;11) r11q23; - 7, + 8 reordenamiento MLL/AF4 reordenamiento BCR/ABL
Inmunofenotipaje	LLA T (tímica madura) LLA común	LLA pro T
Estudio del LCR	Ausencia de blastos	Presencia de blastos
Tiempo en alcanzar RC1	< 4 semanas	> 4 semanas
Enfermedad residual mínima		Valores elevados de ERM tras inducción o consolidación

* Ver tablas 1 y 2

Estudios complementarios

- Estudios mínimos inmediatos para determinar si existe una “urgencia leucémica”(CID, hiperleucocitosis, lisis tumoral)

Hemograma completo

Creatinina, Uratos, Ionograma, Calcio, Fosforo

Coagulograma + PDF + Fibrinógeno

Gasometría

- Estudios microbiológicos (bacteriológicos y micológicos): hemocultivo, urocultivo, exudado nasal, exudado faríngeo, coprocultivo, cultivo de lesiones o secreciones

- Otros estudios

Citoquímica en sangre periférica y médula ósea

Muramidasa en sangre y orina

Cuantificación de inmunoglobulinas

Eritrosedimentación

Química sanguínea: Glicemia, Bilirrubina, TGP, TGO, FAS, LDH,

Radiografía de tórax

Ultrasonido Abdominal

Serologías: VDRL, HIV, HTLV-I, VHB, HBC

Electrocardiograma

Ecocardiograma

Citurgia

Marcadores inmunológicos en sangre y médula ósea

Cariotipo en médula

Estudio molecular del gen BCR-ABL en la LLA

Estudio molecular del gen PMAL-RAR α en la M3

Estudio del LCR (citológico, microbiológico, citoquímico) en la LLA con inyección simultánea de la primera dosis de quimioterapia intratecal.

Tratamiento

- Se utilizará el protocolo IC-BFM-2002 con algunas modificaciones. principalmente en pacientes menores de 40 años y en pacientes mayores de 40 años recomendamos usar el esquema Hyper - CVAD.
- Los pacientes serán clasificados en riesgo standard(RS) y riesgo alto(RA), teniendo en cuenta los siguientes aspectos:
 - Riesgo standard (deben cumplirse todos los siguientes criterios):
 - *ausencia de las translocaciones (4,11) y (9,22) por citogenética, o de sus respectivos reordenamientos MLL/AF4 y BCR/ABL por estudio molecular.
 - *conteo absoluto de blastos $<1000 /\text{mm}^3$ al día 8^{vo} de tratamiento esteroideo.
 - *médula ósea en M₁ al día 33.
 - *masa mediastínica o toma testicular inicial que no ofrezcan elementos de actividad de la enfermedad al día 33, demostrable por métodos invasivos o no.
 - Riesgo alto (presencia de cualquiera de los anteriores criterios):
 - *estudio citogenético o molecular positivo de translocaciones (4,11)/ (9,22) o de reordenamientos MLL/AF4 o BCR/ABL.
 - *respuesta no satisfactoria al tratamiento esteroideo inicial o a la inducción.
- Las medidas generales de tratamiento durante la inducción serán similares a la LMA pero los pacientes no será sometidos a aislamiento protector sí el conteo de neutrofilos se mantiene por encima de $500 \times \text{mm}^3$

- Al final de la Fase 5 de los RS, y de la Fase 10 de los RA, todos los pacientes que tengan condiciones serán evaluados para trasplante de médula ósea.
- Los pacientes considerados de riesgo alto no realizarán la **Fase 2: Intensificación**, pasando a la realización de Bloques de quimioterapia intensiva RA-1, 2 y 3, que deben comenzar tan pronto se constata la recuperación hematológica y en un tiempo no mayor de 2 semanas.

1-GRUPO DE RIESGO STANDARD

Fase 1: Inducción (4 semanas)

-Prednisona (P): a la dosis de 60 mg/m² día vía oral dividida en tres dosis del día 1 al 28 oral o EV. Comenzar con el 25 % de la dosis y alcanzar el 100% a más tardar el 4^{to} día. En los enfermos con gran visceromegalia o hiperleucocitosis (>100x10⁹ /l) la dosis inicial debe ser de 0.2-0.5 mg x Kg/día para evitar el síndrome de lisis tumoral, pero esta dosis debe aumentar rápidamente para alcanzar una dosis acumulativa de 210 mg/m² el séptimo día, lo cual es válido para todos los pacientes. A partir del día 28 se reduce la mitad de la dosis cada tres días hasta suspender en 9 días.

-Vincristina (VCR): 1,5 mg/m² EV los días 8, 15, 22 y 29. La dosis máxima es 2 mg. Debe tomarse en cuenta la posible neurotoxicidad y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

-Daunorubicina (DNM): 30 mg/m² EV los días 8, 15, 22 y 29. Debe efectuarse ECG y Ecocardiograma basal.

-L-Asparaginasa (L-Asa) de E. coli: 5000 U/m²/día IM los días 18, 21, 24, 27, 30 y 33. En caso de reacciones alérgicas pueden emplearse los otros dos preparados Erwinase o PEG L-Asa como fue señalado anteriormente. La L-Asa es hepatóxica al igual que la VCR así que debe esperarse 12 h entre la administración de una y otra. La hiperglicemia que puede causar en la asociación con la Prednisona debe controlarse con insulina. Deben controlarse los estudios de coagulación durante la administración de este medicamento. La única justificación para suspender definitivamente la aplicación de esta droga es la ocurrencia de pancreatitis documentada.

-Tratamiento profiláctico o terapéutico de la leucemia meníngea:

El tratamiento intratecal (TIT) se hará los días 1, 12 y 33. Las PL serán sólo con MTX (12 mg) y solución salina (3 ml). En los casos de pacientes con SNC-2 se administrarán 2 dosis adicionales y en los SNC-3 además de éstas, hasta que el LCR sea negativo.

Fase 2: Intensificación (4 semanas)

Requerimientos para comenzar esta fase

- Buen estado general
- No infección severa
- Niveles de creatinina dentro del rango normal.
- Valores hematológicos mínimos :

Leucocitos $2 \times 10^9 \times l$

Neutrófilos $0,5 \times 10^9 \times l$

Plaquetas $50 \times 10^9 \times l$

Regulaciones terapéuticas

Los requerimientos mínimos para comenzar cada bloque de Ara-C son:

- Leucocitos $0,5 \times 10^9 \times l$
- Plaquetas $30 \times 10^9 \times l$

No debe interrumpirse un bloque de Ara-C después de comenzado. Sin embargo si se suspendiera debe suspenderse también la 6-MP y posteriormente reiniciarla hasta alcanzar la dosis total acumulativa planificada de $1680 \text{ mg} \times \text{m}^2$ de SC.

Para administrar la segunda dosis de ciclofosfamida (CFM) los requerimientos mínimos son:

- Leucocitos $1 \times 10^9 \times l$
- Neutrófilos $0,3 \times 10^9 \times l$
- Plaquetas $50 \times 10^9 \times l$
- Creatinina con valores normales

-CFM: 1000 mg/m^2 día EV por una hora los días 1 y 28. Debe mantenerse una diuresis adecuada aportando 3000 ml/m^2 de líquidos en 24 horas. Debe emplearse Uromitexan (MESNA) $400 \text{ mg} \times \text{m}^2$ de SC x 3 dosis a las 0, +4 y +8 horas de la infusión de CFM. Pueden utilizarse diuréticos si fuera necesario. Hay que recordar que la CFM puede también producir un SIADH y si se presentara deben emplearse las medidas recomendadas para su tratamiento.

-6-MP: 60 mg/m^2 /día vía oral desde el día 1 al 27. Debe tomarse en la tarde /noche con un estómago vacío sin leche o derivados lácteos.

-Ara-C: $75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ EV en cuatro bloques de cuatro días cada uno.

Tratamiento intratecal: MTX $12 \text{ mg}+$ Solución salina 3 ml, al iniciar el segundo y el cuarto ciclo de Ara-C.

Fase 3: Fase M (8semanas)

Esta fase comienza dos semanas después de finalizar la Fase 3 y dura 8 semanas.

Las condiciones para comenzar lo son:

- buen estado general
- sin infecciones
- ALAT/ASAT hasta 5 veces los valores normales
- Perfil renal normal
- Leucocitos $> 1500 \text{ x mm}^3$
- Granulocitos $> 500 \text{ x mm}^3$
- Plaquetas $> 50,000 \text{ x mm}^3$

-6-MP: 25 mg/m^2 /día oral por 8 semanas, días 1-56, por la tarde con estomago vacío. Si hubiera atrasos en la infusión de MTX debe suspenderse también la 6-MP y reiniciarse después. La dosis acumulativa total de 6-MP en esta fase es de 1450 mg/m^2 .

-MTX en infusión: 3 g/m^2 día durante 24 horas EV los días 8, 22, 36 y 50. Debe mantenerse un pH urinario superior a 7 antes, durante y hasta 48 horas después de la infusión de MTX aportando Bicarbonato de sodio de forma parenteral. 1/10 de la dosis se administrará en 30 minutos y el resto en infusión de 23 horas y media. Debe mantenerse una buena diuresis desde -4 h hasta $+72 \text{ h}$ del inicio de la infusión.

-Leucovorina: (rescate) 15 mg/m^2 EV a las horas 42, 48 y 54 del comienzo de la infusión de MTX.

-Tratamiento intratecal: MTX 12 mg+ Solución salina 3 ml, 1 h después de comenzar cada infusión de MTX.

Fase 4: Re-inducción (4 semanas)

Esta fase comenzará 2 semanas después de terminada la protocolo Fase 3.

Requerimientos para el comienzo de la misma:

- Que el paciente se mantenga en remisión completa continua (RCC)
- Tener buen estado general
- Ausencia de infecciones importantes
- Valores hematológicos en ascenso de por lo menos:
 1. Leucocitos $> 2500 \text{ x mm}^3$
 2. Granulocitos $> 1000 \text{ x mm}^3$
 3. Plaquetas $> 100,000 \text{ x mm}^3$

Regulaciones de la terapéutica:

- En caso de neuropatía severa puede omitirse la VCR
- En caso de granulopoyesis insuficiente (leucocitos $< 0,5 \text{ x } 10^9/\text{l}$ o granulocitos $< 0,2 \text{ x } 10^9/\text{l}$) las dosis de doxorubicina (ADR) y VCR pueden ser pospuestas.

DMT: 10 mg/m^2 día VO en tres tomas del día 1 al 21, a partir del día 22 disminuir la mitad de la dosis cada tres días hasta suspender en 9 días. Debe recordarse que la DMT tiene un efecto 5-6 veces mayor que la Prednisona. No es infrecuente la ocurrencia de hiperglicemia sobre todo por la asociación con L-Asa.

VCR: 1.5 mg/m^2 día EV (máximo 2 mg) los días 8, 15,22 y 29.

Doxorubicina (ADR): 30 mg/m² día EV en infusión de 1 hora los días 8 ,15 ,22 y 29. Debe realizarse EKG y Ecocardiograma previo a la 1^{ra} y a la 3^{era} dosis, si hubieran alteraciones suspenderla.

L-Asa (E.coli): 10,000 U/m² día IM los días 8, 11, 15 y 18. Las reacciones alérgicas pueden ocurrir en 30% de los pacientes en esta etapa sobre todo con la primera dosis. Es conveniente en este caso realizar una prueba de sensibilidad con 0,2 U x Kg de peso en infusión EV en 15 minutos. Si hubiera una reacción alérgica severa pueden emplearse PEG-L-Asa y con una dosis de 1000 U x m² de SC se sustituirían las 4 dosis de la reinducción. Otra posibilidad sería el empleo de la Erwinase a 10,000 U x m² de SC x 7 dosis IM los días 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20.

TIT: Los días 1 y 18 en los pacientes con compromiso inicial del SNC.

Fase 5: Re-intensificación (2 semanas)

Debe comenzar una semana después de concluir la reinducción. Para comenzar esta fase los requisitos son:

- Tener buen estado general
- No infecciones
- Perfil renal normal
- Valores hematológicos con tendencia al ascenso con :
 1. Leucocitos > 2000 x mm³
 2. Granulocitos > 500 x mm³
 3. Plaquetas > 50 x 10⁹ /l

Regulaciones de la terapéutica:

Los requerimientos mínimos para comenzar cada bloque de Ara-C son tener leucocitos $> 0,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $>30 \times 10^9/l$. Cuando se comience el bloque éste no debe ser suspendido, si esto ocurriera debe suspenderse también la 6-tioguanina (6-TG). La dosis total acumulativa de este medicamento debe ser 840 mg/m^2 .

CFM: 1000 mg/m^2 día 1, EV en una hora. Mantener un aporte de líquidos de 3000 ml/m^2 en 24 horas.

MESNA: 400 mg/m^2 dosis x 3 a la hora 0 ,+4 y + 8 de haber administrado la CFM. Pueden emplearse diuréticos si fuera necesario.

6-TG: 60 mg/m^2 día oral durante 14 días. Debe tomarse en la tarde.

Ara-C: 75 mg/m^2 día e.v. en dos bloques de 4 días cada uno en los días 1-4 y 9-12.

TIT: El primer día de cada bloque de Ara-C.

Fase 6: Mantenimiento (18 meses)

Comienza dos semanas después de finalizado la etapa de reinducción.

Requisitos para comenzar el mantenimiento:

- Estado general satisfactorio
- No infecciones severas
- Hematopoyesis en recuperación con:
 1. Leucocitos $> 1,000 \text{ x mm}^3$
 2. Granulocitos $> 200 \text{ x mm}^3$
 3. Plaquetas $> 50 \times 10^9 \text{ x l}$

6-MP: 50 mg/m² día o debe ser administrada por la noche con el estómago vacío y no con leche.

MTX: 20 mg/m² una vez por semana siempre el mismo día y por la noche con el estómago vacío y no con leche.

2. Grupo de riesgo alto.

Fases 1: Iguales al riesgo standard.

Fases 3, 4 y 5: Correspondientes a los Bloques de quimioterapia intensiva RA-1, 2 y 3 respectivamente. Debe comenzar el primero 2 semanas después de concluida la Fase 2; a partir del día 6 de cada uno, deben separarse 2 semanas del siguiente.

Para comenzar cada bloque los requisitos son:

- Tener buen estado general.
- No infecciones severas.
- Tener membranas mucosas intactas.
- Tener un flujo urinario libre.
- No tener disfunción orgánica.
 1. Aclaración de creatinina dentro de los límites normales.
 2. ALAT/ASAT hasta 5 veces los valores normales.
- Valores hematológicos con tendencia al ascenso con:
 1. Granulocitos > 200 x mm³
 2. Plaquetas > 50 x 10⁹ /l
- Parámetros de estudios de coagulación aceptables.
- Oximetría de pulso > 94%.

Bloque RA-1

DMT: 20 mg/m² día oral o e.v. en tres subdosis los días 1 al 5.

VCR: 1.5 mg/m² día (dosis máxima 2 mg.) e.v. los días 1 y 6. La dosis del día 1 debe ser administrada 1 h antes de la dosis del MTX e.v y la dosis del día 6 deberá administrarse 12 h antes de la L-Asa.

AD MTX: 3 g/m² día el día 1 en infusión similar a la fase M. Realizar rescate con leucovorina. Debe alcalinizarse la orina para mantener pH urinario >7 y tener una buena hidratación desde -4 h hasta + 72 h de administrar el medicamento.

Leucovorin: 15 mg/m² dosis EV a las horas 42,48,54 .igual que en el Protocolo M

CFM: 200 mg/m² EV en 1 hora los días 2 al 4 (en total 5 dosis) cada 12 horas. Mantener buen aporte de líquidos y emplear diuréticos y **MESNA** si fuera necesario. Comenzar 7 h después de terminar la **AD MTX**. La hidratación empleada con el MTX se continuará con otras sin NaH CO₃ a 3000ml x m² EV en 24h.

Altas dosis de Ara-C (AD ARA-C): 2 g/m² día EV en infusión de 3 horas el día 5, dos dosis, cada 12 horas. Si se presentara ataxia o nistagmus se debe suspender la infusión y se reaparecen al resumirla debe suspenderse definitivamente. Debe realizarse protección ocular con gotas o pomada que contenga DMT y prevención de la neurotoxicidad con vitamina B₆ 150 mg/m² cada 12 h.

L-Asa: 25,000 U/m² día EV en 2 horas los días 6 y 11. Debe realizarse la prueba cutánea descrita con anterioridad. En casos de reacciones alérgicas puede alternativamente utilizarse la PEG-L-Asa a 1000 U/m² en infusión de 1h solamente el día 6 o Erwinia L-Asa a 10000 U/m² IM en días alternos x 6 dosis los días 6,8,10,12,14,16.

TIT: Todas la PL de este grupo en lo adelante llevarán Triple Terapia Intratecal con: MTX 12 mg, ARA-C 30 mg, Prednisona 10 mg y Solución salina 0,9% 3 ml. En este caso se aplicará 2 horas después de comenzada la infusión de AD-MTX.

G-CSF: 5 mcg x Kg de peso SC diario a partir del día 11, hasta que se obtenga un conteo de neutrófilos > de 5×10^9 x l. Antes del comienzo del siguiente bloque debe suspenderse el G-CSF. Es recomendable que haya un intervalo de 24 horas entre la suspensión del factor estimulante y el inicio del siguiente bloque.

Bloque RA-2

DMT: 20 mg/m² oral o EV los días 1 al 5.

Vinblastina (VBL): 6 mg/m² EV lenta (dosis máxima 10 mg) los días 1 y 6.

AD-MTX: 3g/m² dosis en la forma habitual y rescate con **leucovorina** el día 1 de igual forma que en el bloque RA-1.

Ifosfamida (IFO): 800 mg/m² dosis en infusión de una hora los días 2 al 4. Son 5 dosis con intervalos de 12 horas. Comenzar 7 h después de terminar la **AD-MTX**. Hidratación 3000 ml/m². La CFM y la IFO son equivalentes pero ésta última es mucho más neurotóxica y urotóxica por lo que debe utilizarse **MESNA**. Vigilar estrechamente la diuresis, el estado de hidratación y puede ser necesario el empleo de diuréticos de asa.

MESNA: 300 mg/m² dosis EV a las 0, +4 y +8 h de la infusión de IFO.

DNM: 30 mg/m² dosis en infusión de 24 horas el día 5. Si existen alteraciones en el electrocardiograma o en ecocardiográficas, como acortamiento significativo de la fracción de eyección, debe suspenderse.

L-Asa: 25,000 U/m² e.v. en 2 horas el día 6 y el 11 con las mismas características que en el bloque RA-1.

TIT: el día 1

G-CSF: igual que en el bloque RA-1.

Bloque RA-3

DMT: 20 oral o EV en tres tomas los días 1 al 5.

L-Asa: 25,000 U/m² día EV en 2 horas los días 6 y 11 con las mismas consideraciones que para los otros dos bloques.

AD-Ara-C: 2 g/m² dosis EV en infusión de tres horas cada 12 horas (4 dosis en total) los días 1 y 2. Tomar las mismas precauciones que en bloque RA-1. Suspender si hay toxicidad neurológica.

Etopósido (VP-16): 100 mg/m² dosis en infusión de una hora, cinco dosis, con intervalos de 12 horas los días tres a cinco en una disolución de 1:50 con NaCl 0,9%.

TIT: el día 5

G-CSF: igual que en el bloque RA-1 y RA-2.

Fase 6: Igual a la Fase 4 del RS.

Fase 7: Igual a la Fase 5 del RS.

Fase 8: Mantenimiento intermedio (4 semanas)

6-MP: 50 mg/m² día, debe ser administrada por la noche con el estómago vacío y no con leche.

MTX: 20 mg/m² una vez por semana siempre el mismo día y por la noche con el estómago vacío y no con leche.

Fase 9: Igual a la Fase 4 del RS.

Fase 10: Igual a la Fase 5 del RS.

Fase 11: Mantenimiento final (duración de 16 meses). El resto será igual a la Fase 6 del RS.

ESQUEMA Híper - CVAD.

El esquema Híper – CVAD consiste en un total de 8 ciclos, 4 ciclos del esquema A y 4 ciclos del esquema B, administrados de forma alterna. Cada ciclo se inicia después de la recuperación hematológica, generalmente a las 3 semanas.

Esquema A (CVAD): CICLOS 1, 3, 5, 7

CICLOFOSFAMIDA: 300 mgs / m² SC vía EV a durar 3 hrs. c /12 hrs días 1 al 3 (6 dosis)(Dosis total: 1, 800 mgs / m²)

MESNA: 600 mgs. / m² SC vía EV en infusión continua de 24 hrs. días 1 al 3
(Se comienza 1 hora antes de la CICLOFOSFAMIDA y continúa por 12 hrs.
después de la última dosis de CICLOFOSFAMIDA).

ADRIAMICINA: 25 mgs. / m² SC vía EV en infusión continua de 24 hrs días 4 y 5

VINCRISTINA: 1 mg. vía EV en infusión continua de 24 hrs días 4 y 5

(La ADRIAMICINA y la VINCRISTINA comienzan después de terminada la última dosis de CICLOFOSFAMIDA)

DEXAMETASONA: 40 mgs. diarios vía oral días 1 al 4 y 11 al 14.

VINCRISTINA: 2 mgs vía EV directo día 11.

G - CSF: 5 µgs. / kg de peso vía SC diariamente

(Se comienza a las 24 hrs. de concluida la última dosis de la ADRIAMICINA y se continúa hasta que el conteo de granulocitos sea >30,000 / µl o, en su defecto, hasta el día 21).

Esquema B (Metotrexate/ AraC/ Metilpred): CICLOS 2, 4, 6, 8:

Se comienza un día después de completar el tratamiento con G - CSF.

METOTREXATE: (Día 1)

200 mgs. / m² SC vía EV a pasar en 2 hrs, seguido de

600 mgs. / m² SC vía EV a pasar en 22 hrs.

LEUCOVORIN: 50 mgs. vía EV u oral

(Comenzar a las 12 hrs. de terminada la infusión de METOTREXATE

y se continúa con 15 mgs .vía EV u oral c / 6 hrs. a completar 8 dosis).

CITOSAR: 3 gr. / m² vía EV a pasar en 2 hrs. c / 12 hrs. días 2 y 3 (4 dosis).

METILPREDNISOLONA: 50 mgs. vía EV c / 12 hrs. días 1 al 3 (6 dosis).

G - CSF: 5 µgs. / kg de peso vía SC diariamente (Se comienza a las 24 hrs. de concluida la última dosis de la ADRIAMICINA y se continúa hasta que el conteo de granulocitos sea >30,000 / µl o, en su defecto, hasta el día 21 , día que comienza con el ciclo 3).

Colirio esteroideo oftálmico: Diariamente.

Frecuencia: Se alternan los esquemas A y B cada 3 semanas hasta completar 8 ciclos (4 de cada uno)

PROFILAXIS DEL SNC:

METOTREXATE: 12 mgs. vía IT día 2 de c / ciclo.

CITOSAR: 70 mgs .vía IT día 8 de c / ciclo.

Todos los pacientes: Recibirán profilaxis durante los 4 primeros ciclos (8 dosis).

Los pacientes con riesgo alto de infiltración del SNC: Recibirán profilaxis durante los 8 ciclos de tratamiento (16 dosis).

PROFILAXIS ANTIBIOTICA:

CIPROFLOXACINA: 500 mgs. vía oral diario.

FLUCONAZOL: 200 mgs .vía oral diario.

ACYCLOVIR: 200 mgs vía oral 2 v / día.

CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DEL STATUS DEL SNC.

SNC 1 (negativo)

- No evidencia clínica de enfermedad del SNC, ausencia de parálisis de pares craneales que sean atribuibles a la leucemia.
- No evidencias imagenológicas (TAC y/o RMN) que sean inequívocamente atribuibles a la leucemia.
- Fondo de ojo normal.
- Líquido cefalorraquídeo sin blastos en ausencia de ninguna otra evidencia de leucemia del SNC.

SNC 2 (dudoso, posiblemente negativo)

- Aparición de blastos identificados en preparaciones de citocentrífuga con una relación de hematíes (GR), leucocitos (GB) de 100:1 y un conteo celular de 5

células x mm³ como máximo. En esta situación la PL es considerada no traumática y el LCR negativo.

- Aparición de blastos identificados en preparaciones de cito-centrífuga con una relación de GR: GB > 100:1. Con esta correlación se considera la PL traumática y el LCR contaminado con sangre.
- El LCR está contaminado con sangre con una PL traumática y se combina con un conteo inicial de leucocitos > 50 x 10⁹ x l.

SNC 3 (positivo)

- Presencia de una lesión tumoral en el cerebro o las meninges por TAC o RMN.
- Presencia de una parálisis craneal que no tenga otro origen preciso, aún si el LCR no tiene blastos y no pueda detectarse ninguna lesión expansiva en el neurocráneo por TAC o RMN.
- Toma retiniana aislada con LCR negativo.
- Una PL no traumática con un LCR con un conteo de células > 5 x mm³ y mayoría de blastos en el preparado de la cito-centrífuga.
- Si existen dudas de la contaminación con sangre el diagnóstico de la infiltración meníngea puede todavía realizarse combinando los siguientes hallazgos :

-Recuento celular >5xmm³ (cámara)

-Mayoría de blastos (cito-centrífuga)

-Relación GR: GB 100:1

-Recuento celular > 5x mm³ (cámara)

-% mayor de blastos en LCR que en SP

CRITERIOS PARA LA APLICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA

Será aplicada de forma profiláctica y terapéutica, después de finalizar la Fase 4 el RS y al final de la Fase 10 para los RA, siempre a nivel craneal.

- Profiláctica: Aplicable potencialmente a ambos grupos de riesgo, pero solo se indicará a aquellos que no tengan criterio de TCPH, a una dosis de 12 Gy.
- Terapéutica: Siempre se indicará a los que debuten con infiltración inicial del SNC (SNC-3), a una dosis de 18 Gy.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

- Remisión completa: médula ósea con granulopoyesis, eritropoyesis y megacariopoyesis normal, con menos de 5% de blastos, sin evidencias de leucemia extramedular. No evidencias de anomalías al examen físico.
- Remisión parcial: médula ósea con más de 5% de blastos pero menos de 25%.
- Leucemia del SNC: según criterios señalados anteriormente.
- Recaída: Se define por la presencia de blastos > de 5% en médula ósea, alteraciones que indiquen toma meníngea o testicular, o infiltración leucémica de cualquier otro órgano extramedular.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES QUE NO OBTENGAN REMISIÓN LUEGO DE CONCLUIR FASE 4 (PACIENTES RA).

- Utilizar uno de los siguientes esquemas:

- Altas dosis de Ara-C: Citosina arabinosido 1 gm/m²/ cada 6 horas x 6 dosis
- - Rubidomicina: 30 mg/m² / diario x 3
- VAD: Vincristina : 0.5 mg/infusión continúa/ diario x 4 días
- Adriamicina: 9mg/m²/infusión continua diario x 4 días
- Dexametasona:
- Hiper C-VAD
- Si se obtiene remisión con el primer ciclo se completaran un total de 4 y posteriormente se valorará la posibilidad del trasplante

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON RECAIDA PRECOZ (DURANTE LAS FASES DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA <1-5 DE LOS RS Y 1-10 DE LOS RA>)

- Tratamiento igual que los casos que no obtengan remisión completa

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON RECAIDA TARDIA (DURANTE O DESPUES LA FASE 6 DE LOS RS O DE LA 11 DE LOS RA)

- Tratamiento de inducción como en la Fase 1
- Si se obtiene remisión completa evaluar para trasplante

TRATAMIENTO DE LA RECAIDA EXTRAMEDULAR

- Tratamiento según la localización:
 - SNC: Triple terapia intratecal (6 dosis), radioterapia craneal si es posible y quimioterapia sistémica (Fase 1)
 - Testículo: Radioterapia local y quimioterapia sistémica
- Si se obtiene la remisión completa evaluar para trasplante

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

- Se incluirán pacientes menores de 45 años con un donante HLA idéntico para trasplante alogénico y menores de 55 años para el autólogo.
- La decisión del trasplante se tomará después de la Fase 5 para ambos grupos de riesgo, en los casos con condiciones clínicas para someterse al proceder y que mantengan la remisión completa.
- También serán evaluados los pacientes que obtengan remisión con un esquema de segunda línea y los que obtengan remisión después de una recaída medular o extra-medular.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON RIESGO STANDARD

FASE	DURACIÓN	DROGAS	DÍAS	DOSIS	PL	MO
1-Inducción	4 semanas	Rubidomicina	8,15,22,29	30 mg/m ²	1,12,33 (18 y 27 además, si SNC-2)	Al dgtco y al día 33
		Vincristina	8,15,22,29	1,5 mg/m ²		
		Prednisona	1-28	60 mg/m ²		
		L-Asparaginasa	18,21,24,30, 33	5000 ud /m ²		
Esperar 1 semana						
2-Intensificación	4 semanas	Ciclofosfamida (Apoyo con MESNA)	1 y 28	1 gr/m ²	Al inicio de 2 ^{do} y 4 ^{to} bloque de ARA-C	
		6-MP	1-27	60 mg/m ²		
		ARA-C	1-4,9-12, 17-20, 25-28	75 mg/m ²		
Esperar 2 semanas						
3-Fase M	8 semanas	AD-MTX (Rescate con Leucovorin)	8,22,36,50	3 gr/m ²	1 ^{er} día de la infusión de MTX	
		6-MP	1-56	25 mg/m ²		
Esperar 2 semanas						
4-Reinducción	4 semanas	Dexametasona	1-21	10 mg/m ²	Días 1 y 18(Si toma inicial del SNC)	Antes de comenza r esta fase
		Vincristina	8,15,22,29	1,5 mg/m ²		
		Adriamicina	8,15,22,29	30 mg/m ²		
		L-Asparaginasa	8,11,15,18	10000 ud/m ²		

Esperar 1 semana						
5-Reintensificación	2 semanas	Ciclofosfamida (Apoyo con MESNA)	1	1 gr/m ²	1 ^{er} día de c/ bloque de ARA-C	
		6-TG	1-14	60 mg/m ²		
		ARA-C	1-4, 9-12	75 mg/m ²		
Esperar 2 semanas						
6-Mantenimiento	19 meses	6-MP	Diario	50 mg/m ²		Antes de comenzar esta fase y cada 6 meses
		MTX	Semanal	20 mg/m ²		

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON RIESGO ALTO

FASE	DURACIÓN	DROGAS	DÍAS	DOSIS	PL	MO
1-Inducción	4 semanas	Rubidomicina	8,15,22,29	30 mg/m ²	1,12,33 (18 y 27 además, si SNC-2)	Al dgcto y al día 33
		Vincristina	8,15,22,29	1,5 mg/m ²		
		Prednisona	1-28	60 mg/m ²		
		L-Asparaginasa	18,21,24,30, 33	5000 ud/m ²		
Al comprobarse recuperación hematológica no mas de 2 semanas						
3-Bloque RA-1	11 días	Dexametasona	1-5	20 mg/m ²	Al inicio del MTX	Antes de comenzar el bloque
		Vincristina	1 y 6	1,5 mg/m ²		
		AD-MTX(rescate con Leucovorín)	1	3 gr/m ²		
		Ciclofosfamida	2-4(5 dosis)	200 mg/m ²		
		AD-ARA-C	5(2 dosis)	2 gr/m ²		
		L-Asparaginasa	6 y 11	25000 ud/m ²		
		FSC-G	A partir del 11	5 ug/kg		
Esperar 2 semanas						
4- Bloque RA-2	11 días	Dexametasona	1-5	20 mg/m ²	Al inicio del MTX	Antes de comenzar el bloque
		Vinblastina	1 y 6	6 mg/m ²		
		AD-MTX(rescate con Leucovorín)	1	3 gr/m ²		
		fosfamida	2-4(5 dosis)	800 mg/m ²		
		Rubidomicina	5	30 mg/m ²		
		L-Asparaginasa	6 y 11	25000 ud/m ²		

		FSC-G	A partir del 11	5 ug/kg		
Esperar 2 semanas						
5-Bloque RA-3	11 días	Dexametasona	1-5	20 mg/m ²	Día 5	
		L-Asparaginasa	6 y 11	25000 ud/m ²		
		AD-ARA-C	1 y 2(4 dosis)	2 gr/m ²		
		VP-16	3-5(5 dosis)	100 mg/m ²		
		FSC-G	A partir del 11	5 ug/kg		
Esperar 2 semanas						
6-Primera reinducción	4 semanas	Dexametasona	1-21	10 mg/m ²	Días 1 y 18(Si toma inicial del SNC)	

Esperar 1 semana						
7-Primera re-intensificación	2 semanas	Ciclofosfamida (Apoyo con MESNA)	1	1 gr/m ²	1 ^{er} día de c/ bloque de ARA-C	
		6-TG	1-14	60 mg/m ²		
		ARA-C	1-4,9-12	75 mg/m ²		
8-Mantenimiento intermedio	4 semanas	6- MP	Diario	50 mg/m ²		
		MTX	Semanal	20 mg/m ²		
9-Segunda reinducción	4 semanas	Dexametasona	1-21	10 mg/m ²	Días 1 y 18(Si toma inicial del SNC)	Antes de comenzar esta fase
		Vincristina	8,15,22,29	1,5 mg/m ²		
		Adriamicina	8,15,22,29	30 mg/m ²		
		L-Asparaginasa	8,11,15,18	10000 ud/m ²		
Esperar 1 semana						
10-Segunda re-intensificación	2 semanas	Ciclofosfamida (Apoyo con MESNA)	1	1 gr/m ²	1 ^{er} día de c/ bloque de ARA-C	
		6-TG	1-14	60 mg/m ²		
		ARA-C	1-4,9-12	75 mg/m ²		
Esperar 2 semanas						
11-Mantenimiento final	16 meses	6- MP	Diario	50 mg/m ²		Antes de comenzar esta fase y cada 6 meses
		MTX	Semanal	20 mg/m ²		

Consulta de seguimiento

Los pacientes serán evaluados ambulatoriamente en la consulta de hemopatías malignas del servicio de hematología. La quimioterapia se le administra en el área designada para este fin en el hospital incluyendo medidas de soporte transfusional y procedimientos diagnósticos terapéuticos específicos.

Después de cada esquema terapéutico serán evaluados realizándose medulograma y biopsia de cresta iliaca, según lo establecido en el protocolo de tratamiento para confirmar el logro o mantenimiento de la remisión completa.

INDICADORES

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de personal calificado disponible para la aplicación del PA	> 95%
Recursos materiales	% de disponibilidad de estudios de laboratorio e imagenológicos para el diagnóstico y evaluación inicial de los pacientes incluidos en el PA	> 95%
	% de disponibilidad de estudios inmunológicos, citogenéticos y de biología molecular	> 70%
	% de disponibilidad de estudios de laboratorio e imagenológicos para el seguimiento evolutivo	> 95%
	% de disponibilidad de medicamentos para la aplicación del PA	> 95%
Recursos organizativos	% de pacientes con el documento de recolección de datos actualizado	100%
	% de pacientes incorporados a la base de datos	100%
Indicadores de procesos		Estándar
% de pacientes con diagnóstico de certeza de LLA en los que se realicen todos los estudios señalados en el PA para determinar el grupo pronóstico.		> 80%

% de pacientes diagnosticados según criterios FAB , con marcadores inmunológicos citogenéticos y de biología molecular	> 70%
% de pacientes que cumplen todo el plan terapéutico inicial programado en el PA	> 95%
% de pacientes que inician tratamiento de inducción sin sepsis asociada	> 70%
% de pacientes para ser tratados según grupo de riesgo	> 70%
% de pacientes con estudio de histocompatibilidad familiar posterior al tratamiento de inducción	>70%
% de pacientes con criterio de trasplante alogénico o autólogo de células progenitoras hematopoyéticas sometidos a este proceder	>70%
% de pacientes que tendrán seguimiento en la consulta especializada de hematología durante al menos cinco años	> 80%
Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes que lograron remisión completa con el tratamiento de inducción.	> 70%
% de pacientes en remisión hematológica que completaron la terapéutica post inducción.	> 80 %
% de pacientes fallecidos durante la terapia de inducción.	<30%
% de pacientes en remisión fallecidos durante la terapia post inducción	< 20%
% de pacientes en recaída que logran segunda remisión hematológica	>30%
% de sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de todos los pacientes incluidos en el PA	> 30%
% de sobrevida global a los 5 años de todos los pacientes incluidos en el PA	> 35 %

Información a pacientes y familiares

Al ingreso se le informará al paciente y familiares sobre los procedimientos a los cuales será sometido con el fin de arribar al diagnóstico y/o estadio o extensión de la enfermedad. Cuando estos procedimientos impliquen algún riesgo se le informará detalladamente a paciente y familiares, y se solicitará el consentimiento para la realización del mismo. Concluidos los estudios se le brindará una información sobre la enfermedad, el tratamiento a seguir, el pronóstico y el correspondiente seguimiento. Esta información se hará con la mayor claridad y prudencia.

Bibliografía

Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) Health

Professional Version PDQ Adult Treatment Editorial Board.

Published online: January 19, 2017.

Armstrong, S.A., A.T. (2005): Look Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*; 23: 6306-15.

Bassan R, Hoelzer D. (2011) Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*; 29: 532-543.

Duval, M., J.P. Klein, W. He *et al.* (2010): Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*; 28:3730.

Emily Curran and Wendy Stock et al. (2017) How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. University of Chicago Medicine and University of Chicago Comprehensive Cancer Center, Chicago, IL. From www.bloodjournal.org by guest on March 20, 2017.

Federico Lussana¹ and Alessandro Rambaldi¹ et al.(2014) Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 6(1): e2014065, DOI: 10.4084/MJHID.2014.065

Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, et al. (2008) 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 UKALLXII/ECOG E2993).*Blood*; 111: 1827-1833

Hoelzer, D., E. Thiel, H. Loffler, T. Büchner, A. Ganser, G. Heil *et al.*(2010) Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*; 71:123-31.

Moorman, A.V., L. Chilton, J. Wilkinson *et al.* (2010): A population- based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*; 115:206.

National Comprehensive Cancer Network. Adolescent and Young Adult Oncology Guidelines version 2.2015, September 18, 2014.

Nicolas Boissel, MD, PhD¹ and Leonard S. Sender, MD *et al* (2015) .Best Practices in Adolescent and Young Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Focus on Asparaginase. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*; Sep 1; 4(3): 118–128.

O'Brien, S., D. Thomas, F. Ravandi *et al.* (2008): Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. *Cancer*; 113:3186

Pui, C.H. (2005): Leucemia linfoblástica aguda. En: BeutleLichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams: Hematología. 6 ed. Madrid, España: Marbán Libros S.L., pp. 1141-61.

Rowe, J.M., A.H. Goldstone How (2007): I treat acute-lymphocytic leukemia in adults. *Blood*; 110:2268-75.

Weiss, M.A., T. B. Aliff, M.S. Tallman *et al.* (2002): A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*; 95:581.

