



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Leucemia Linfoblástica Aguda

Acute Lymphoblastic Leukemia

Autora

Elena González Estella

Director

Joaquín Soria Navarro

Subdirector

Alberto Valero Torres

Facultad de Medicina Zaragoza

Año: 2017-18

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
GLOSARIO DE GENES.....	3
RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS	6
CASO CLÍNICO.....	6
INTRODUCCIÓN	8
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.....	8
▪ EPIDEMIOLOGÍA	8
▪ ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	9
▪ CLASIFICACIÓN	11
▪ CLÍNICA.....	14
▪ DIAGNÓSTICO	15
▪ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	19
▪ FACTORES PRONÓSTICOS	21
▪ TRATAMIENTO	22
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXO I ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE LLA	35

ABREVIATURAS

- Ac: anticuerpos
- AcMo: anticuerpos monoclonales
- Ag: antígeno
- Alo-TPH: alotrasplante progenitores hematopoyéticos.
- AYA: adolescentes y adultos jóvenes
- CAR: chimeric antigen receptor
- CAR T-cells: linfocitos T quiméricos
- CF: citometría de flujo
- CMV: citomegalovirus
- CRS: cytokine release síndrome
- CVAD: ciclofosfamida, sulfato de vincristina, doxorubicina (Adriamicina) y dexametasona.
- DNA: ácido desoxirribonucleico
- EMR: enfermedad mínima residual
- FAB: grupo cooperativo Franco-Americano-Británico
- FISH: hibridación fluorescente *In Situ*
- FDA: Food and Drugs Administration
- HLA: antígeno leucocitario humano
- HTLV I: virus linfotrópico de células T humanas tipo uno
- HTLV II: virus linfotrópico de células T humanas tipo dos
- HCVD: hiper, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona
- IgM: inmunoglobulina M
- Igs: inmunoglobulinas
- IHQ: inmunohistoquímica
- InO: inotuzumab ozogamicina
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- LDH: lactato deshidrogenasa.
- LLA: leucemia linfoblástica aguda
- LLC: leucemia linfática crónica
- LMA: leucemia mieloide aguda
- LMC: leucemia mieloide crónica
- MGG: May Grünwald-Giemsa
- MO: médula ósea
- NGS: técnicas de secuenciación de nueva generación
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PAS: reacción del ácido peryódico de Schiff
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa

- PETHEMA: protocolo español para hemopatías malignas
- Ph: Filadelfia
- RC: remisión completa
- RNA: ácido ribonucleico
- SLE: supervivencia libre de enfermedad
- SNC: sistema nervioso central
- SMD: síndrome mielodisplásico
- TdT: terminal desoxirribonucleotidil transferasa
- TKI: inhibidor Tirosin-Kinasa
- TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos
- VEB: virus de Epstein Barr
- VHC: virus de la hepatitis C
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humano
- VM-26: Teniposido.
- VP-16: Etoposido.

GLOSARIO DE GENES

- ABL1: v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
- ABL2: v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2
- BCR: Break cluster región
- E2A: factor de transcripción 3
- EBF1M: connective tissue growth factor
- ETEV6: ets variant 6
- IKZF1: IKAROS family zinc finger 1
- JAK2: Janus kinase 2
- KRAS: Kirsten RAS viral
- MLL: myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia
- NRAS: Neuroblastoma RAS viral
- MYC: v-myb myeloblastosis viral oncogene homolog
- PAX5: paired box 5
- PBX1: pre-B-cell leukemia homeobox1
- PDGFRB: platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide
- RUNX1: runt-related transcription factor 1
- TAC: tomografía axial computarizada
- TCF3: transcription factor 3
- TLX1: homeobox 1
- TP53: Tumor protein p53

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda está caracterizada por la proliferación de blastos de estirpe linfoide. Aunque tiene gran incidencia en la población infantil, la respuesta de este colectivo a los tratamientos actuales es elevada. Existen una serie de factores que predisponen al padecimiento de la misma: factores genéticos, exógenos y endógenos.

El signo distintivo son las anomalías cromosómicas y alteraciones génicas implicadas en la diferenciación y proliferación de los precursores linfoides. Se clasifican atendiendo a características morfológicas, citogenéticas, fenotípicas y moleculares dando lugar a distintos subtipos. Los grandes avances que han tenido lugar en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se deben: al desarrollo científico y tecnológico de técnicas como la citometría de flujo que han permitido el establecimiento del diagnóstico y la detección temprana de enfermedad mínima residual para identificar a los pacientes con alto riesgo de recidiva, a la aplicación de protocolos pediátricos en adultos jóvenes y a la aplicación de la inmunoterapia como terapia adyuvante o sustitutiva de la quimioterapia. Así, los recientes ensayos clínicos con linfocitos CAR T-cells, modificados genéticamente y dirigidos frente a dianas específicas como CD19, han mostrado tasas de remisión completa elevadas en casos refractarios y recidivantes.

No obstante, la base de la terapia sigue siendo la quimioterapia con opción a alotrasplante de progenitores hematopoyéticos para pacientes de alto riesgo.

Es necesario seguir investigando en el campo de CAR T-cells con el objetivo de que esta terapia se pueda utilizar más ampliamente.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, citometría de flujo, remisión completa, enfermedad mínima residual, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, CAR T-cells, trasplante de progenitores hematopoyéticos.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia is characterized by lymphoid blasts proliferation. Although there is a high incidence of this disease in children, their response to current treatments is considered to be elevated. There are several predisposing factors to this condition: genetic factors, exogenous and endogenous.

Its distinctive signs are the chromosomal anomalies and genetic alterations involved in lymphoid precursors' differentiation and proliferation. They are classified according to morphological, cytogenetic, phenotypic and molecular features giving rise to different subtypes. The great advances that have taken place in the treatment of acute lymphoblastic leukemia are due to: the scientific and technological development of techniques such as flow cytometry which have conducted to the establishment of a certain diagnosis and early detection of minimal residual disease in order to identify patients with high risk of recurrence; the application of pediatric protocols in young adults and to the application of immunotherapy as adjuvant therapy or as a substitute for chemotherapy. Thus, recent clinical trials with genetically modified CAR T lymphocytes, and directed against specific targets such as CD19, have led to high rates of complete remission in refractory and recurrent cases.

However, chemotherapy remains as the main basis of its treatment, plus the possibility of a hematopoietic progenitors allograft for high-risk patients.

It is necessary to continue researching in the field of CAR T-cells with the aim of this therapy becoming more widely used.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, flow cytometry, complete remission, minimal residual disease, immunotherapy, monoclonal antibodies, CAR T cells, hematopoietic stem cell transplantation.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de la revisión bibliográfica es comprender y conocer la leucemia linfoblástica aguda a propósito de una estrecha relación personal con el caso clínico expuesto. Este trabajo engloba los elementos más relevantes para comprender la enfermedad objeto de estudio. No se busca agotar el tema, puesto que es demasiado extenso, y resultaría excesivo recoger la totalidad de conceptos expresados en relación con la enfermedad. Considerando lo anterior, la revisión se orienta a entender la enfermedad, cómo afecta a la población, cuáles son los puntos básicos en los cuales se presentan las alteraciones que desencadenan el desarrollo de la hemopatía, los pronósticos basados en el riesgo y una breve revisión de los conceptos actuales de terapia.

Como bases de datos se han utilizado las siguientes fuentes: Pubmed, Embase, Science Direct y Medline. Se han consultado diferentes artículos científicos de publicación reciente: libros, revistas de divulgación científica, revisiones bibliográficas con el fin de obtener la información más actualizada posible.

La búsqueda bibliográfica se ha acotado a los artículos publicados en los últimos 10 años a excepción de la bibliografía consultada para la realización de la clasificación.

CASO CLÍNICO

Mujer de 18 años de edad sin antecedentes de interés que ingresa en el Servicio de Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet, en octubre de 2005, por dolor y pseudobloqueo de rodilla izquierda. En resonancia magnética se detectó afectación difusa de la medula ósea en los huesos de la rodilla sugiriéndose infiltración de la misma por hemopatía. Entre las pruebas realizadas se incluyó un aspirado medular. En el mielograma aparece una infiltración ósea por células blásticas de estirpe linfoide (93%) compatible con leucemia linfoblástica aguda tipo L1 según la clasificación FAB y en la biología molecular se especifica un fenotipo compatible con leucemia linfoblástica aguda Pro-B, cuantificación de DNA con escasa proporción de blastos en fase proliferativa (0,7%) y t(9;22) negativa.

Tras el diagnóstico, el 27-10-05 inició fase de inducción según protocolo PETHEMA (Leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo) con esquema CVAD así como quimioterapia triple intratecal como profilaxis neuromeningea. El 20-1-06 se realiza un nuevo aspirado de médula y por citometría de flujo se evidencia una infiltración por células blásticas del 0,07% con inmunofenotipo similar al del diagnóstico. En situación de remisión completa, se inicia el tratamiento de consolidación con los siguientes fármacos: Metotrexato y L-Asparaginasa seguido de mantenimiento con Metotrexate y Mercaptopurina durante dos años.

En Noviembre de 2010 ingresa de nuevo tras acudir al Servicio de Urgencias por cuadro de dolor óseo en columna vertebral, caderas y extremidades inferiores. Se realiza TAC en el que no se aprecian alteraciones y punción lumbar con líquido cefalorraquídeo normal. Se amplió estudio con mielograma que mostraba una infiltración blástica del 94%. Se trata según el esquema CVAD pautado con anterioridad. El aspirado medular realizado en el días más 14 post inicio de tratamiento mostraba un descenso de la infiltración blástica al 17%. El 18 de enero de 2011 se realizó nuevo aspirado medular en el que se detecta que se ha alcanzado remisión completa, y es valorada la enfermedad mínima residual mediante citometría de flujo paramétrica (<0,06%). Además se inicia trámites para realización de alotrasplante de progenitores hematopoyéticos mientras sigue con el esquema terapéutico del 2005.

El 2-08-2011 ingresa en el Hospital Universitario Marques de Valdecilla para realizar alotrasplante de sangre periférica de donante no emparentado. En el estudio genético de donante y receptora únicamente presentan disparidad alélica en DRB1 y ABO mayor (receptor O+, donante B+) siendo el resto de los antígenos analizados (A,B,C y DQB1) idénticos. El día 11 de Agosto de 2011 recibe la infusión de progenitores hematopoyéticos. En la actualidad se encuentra asintomática y libre de enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son un conjunto de enfermedades neoplásicas malignas clonales de la célula hematopoyética. Se caracterizan por el acúmulo de células de estirpe neoplásica en la médula ósea (MO), en la sangre periférica e infiltración en los órganos hematopoyéticos.

Según el grado de diferenciación celular, las leucemias se clasifican en:

- Leucemias agudas: son enfermedades invasivas cuya transformación clonal ocurre en estadios precoces de diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, por lo que las proliferaciones neoplásicas son indiferenciadas e inmaduras.
- Leucemias crónicas: son enfermedades menos invasivas cuya característica es la conservación de la diferenciación celular en las proliferaciones neoplásicas.

A su vez, según la estirpe celular proliferante se clasifican en Leucemias Linfoblásticas Agudas (LLA), Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMA), Leucemia Linfoblástica Crónica (LLC) y Leucemias Mieloblásticas Crónicas (LMC).

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

“La LLA forma parte de un grupo de entidades oncohematológicas de rápida evolución, clínica y biológicamente heterogéneas, caracterizadas por la expresión fenotípica de la transformación neoplásica celular de células linfoides normales o sus precursores, mediante un proceso de acumulación de mutaciones sucesivas en los genes que dirigen y regulan las funciones celulares de reproducción, diferenciación, supervivencia y muerte celular. Estas mutaciones ocasionan un defecto de maduración, una proliferación aumentada y un exceso de supervivencia de la estirpe linfóide inmadura que produce un acúmulo de células indiferenciadas e hiperlongevas en la médula ósea y en la sangre periférica, con obliteración de la hematopoyesis normal¹”.

▪ EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, la LLA es la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, constituyendo entre el 75-80% de todas las leucemias agudas. La incidencia sigue una distribución bimodal, el primer pico ocurre en la infancia y un segundo pico ocurre alrededor de los 50 años², observando una disminución de su incidencia en la adolescencia y en la edad adulta joven. Debido a los tratamientos actuales, en las últimas décadas, la supervivencia en los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente. Así, se ha alcanzado una supervivencia libre de enfermedad (SLE) en la edad infantil entorno al 90% en los países más desarrollados³; sin embargo, entre un 10% y un 15% de los pacientes recidivan⁴. Además, existen diferencias geográficas notables en esta enfermedad: mientras que en los países menos desarrollados predomina las LLA de estirpe T, en los países industrializados, la LLA de estirpe B es más frecuente. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca⁵.

▪ ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Dentro de los agentes etiológicos se incluyen factores genéticos, factores exógenos (virales y ambientales) y factores endógenos. Dentro de los factores genéticos los síndromes hereditarios o alteraciones genéticas familiares como la anemia de Fanconi, Down, Nijmegen, Seckel, Bloom, Noonan y Li-Fraumeni, inmunodeficiencias o la neurofibromatosis se han correlacionado con la aparición de LLA. Entre los agentes mutagénicos externos encontramos factores ambientales como los agentes infecciosos, sobre todo virus (CMV, VEB, VIH, HTLV I, HTLV II y VHC), los fármacos antineoplásicos como los inhibidores de la topoisomerasa II y los agentes alquilantes con gran potencial mutagénico de las células hematopoyéticas, favoreciendo la aparición de leucemias secundarias al tratamiento previo de quimioterapia por otra neoplasia maligna; agentes químicos como el benceno y agentes físicos como las radiaciones ionizantes se han relacionado con el desarrollo de esta hemopatía^{4,6}. La edad es el factor endógeno más importante. El envejecimiento conlleva mayor probabilidad de sufrir mutaciones en cualquier célula de nuestro organismo. Sin embargo, en la mayoría de los casos de LLA, aparece como una malignidad de novo en individuos previamente sanos.

La patogénesis de la LLA implica la proliferación anormal y la diferenciación de una población clonal de células linfoides. Es una enfermedad multiclonal que en el momento del diagnóstico suele tener un clon dominante más expansivo, pero alberga subclones que pueden reaparecer, o mutar a lo largo de su evolución, generando recidivas y resistencias a los tratamientos¹.

Anomalías cromosómicas detectables:

Las grandes anomalías cromosómicas son visibles, mediante dos técnicas citogenéticas clásicas como son el **cariotipo** o mediante **hibridación fluorescente *in situ*** (FISH), en las células leucémicas del aspirado medular. Con estas técnicas se aprecian las siguientes anomalías:

Las **traslocaciones cromosómicas balanceadas** que son típicas de las leucemias agudas de novo, normalmente se aprecian en pacientes jóvenes y dentro de las anomalías estructurales, las traslocaciones son las más frecuentes. Tiene lugar un intercambio de zonas enteras entre dos cromosomas distintos sin que se pierda ni se gane material cromosómico, lo que provoca la generación de dos cromosomas anómalos con una zona de material genético que no les corresponde denominados cromosomas derivativos. A su vez, sus dos parejas homólogas permanecen normales.

Uno de los ejemplos más conocidos es la t(9;22)(q34;q11), donde los neogenes de fusión generados codifican una proteína de fusión BCR-ABL1. Ocurre cuando hay un intercambio recíproco entre la banda q34 del cromosoma 9 y la banda q11 del cromosoma 22. Así, el oncogen ABL del cromosoma 9 se trasloca al gen BCR del cromosoma 22 para formar el gen de fusión BCR-ABL1 que codificará una proteína con actividad Tirosin Kinasa que inhibe la apoptosis celular. El cromosoma 22 alterado que contiene este gen de fusión, se denomina cromosoma Filadelfia (Ph), y se observa en el 25% de los pacientes adultos con LLA. Otras traslocaciones características en la LLA son la t(12;21) cuyo gen implicado es ETEV6-RUNX1, la t(1;19) donde el gen implicado es TCF3-PBX1, la sobreexpresión del gen MYC en la t(8;14) y el reordenamiento de MLL^{1,7}. La traslocación t(12;21) es frecuente en los niños, y el cromosoma Ph t(9;22)

en los adultos. En los últimos años, se ha identificado una variante con un perfil de expresión génica similar a la LLA Ph positiva pero sin la reordenación BCR-ABL, se conoce como Ph-like.

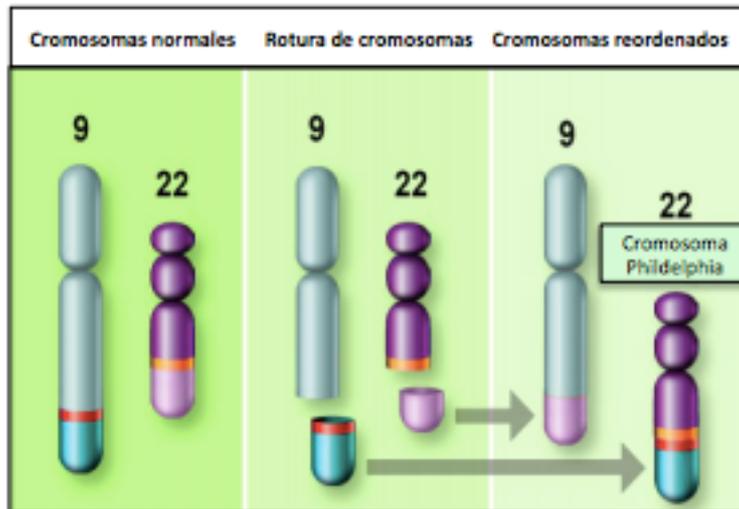


Figura 1: Esquema de la traslocación t(9;22)(q34;q11).

Las **alteraciones numéricas cromosómicas** son un grupo de alteraciones detectables con estas técnicas. Dan lugar a deleciones o ganancias de zonas cromosómicas. Las deleciones suele conllevar la pérdida de genes supresores de tumores y la ganancia induce la sobreexpresión de genes. Estas alteraciones son típicas de las leucemias de pacientes en edad avanzada y muchas veces son secundarias a hemopatías o quimioterapia previa.

Anomalías subcitogenéticas. Mutaciones:

A partir de la utilización de técnicas moleculares como la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** se observan múltiples mutaciones en patrones de combinación que son detectables en el 100% de las leucemias agudas¹. Estas técnicas han permitido detectar aquellas mutaciones en los genes implicados en la proliferación, diferenciación, mantenimiento del genoma, supervivencia y apoptosis favoreciendo la transformación celular neoplásica. Dichas mutaciones se denominan conductoras y se clasifican en:

Mutaciones de clase I: son aquellas que afectan a los genes implicados en la regulación de la proliferación celular. Estas afectan a genes codificantes de proteincinasas que traducen intracelularmente las señales extracelulares de activación de la proliferación. Las mutaciones en el gen de fusión BCR-ABL que genera una proteína p190 con actividad Tirosin Kinasa permanente es la responsable de la transformación neoplásica. Otro ejemplo de estas mutaciones son las LLA del grupo Ph-like, similar al BCR-ABL, pero sin expresión de la proteína de fusión. Otras mutaciones que se conocen son ABL1, ABL2, JAK2, PDGFRB y genes de la vía de señalización de Ras (NRAS, KRAS)^{8,9}.

Mutaciones de clase II: mutaciones involucradas en la diferenciación y maduración celular, observándose una afectación de los genes reguladores de la transcripción. En más del 80% de los casos de la LLA tipo Ph-like posee deleciones en factores clave de la transcripción implicados en el desarrollo de células B, como son el factor de transcripción E2A, EBF1M, PAX5 e IKZF1⁶.

Mutaciones de clase III: las alteraciones epigenéticas contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Las mutaciones en la metilación del ácido desoxirribonucleico (DNA) o la modificación postraduccional de histonas afecta a los genes epigenéticos y suelen observarse ante una hematopatía previa¹⁰.

De relevante importancia es la mutación de TP53 del gen regulador de la apoptosis que presagia resistencia a la terapia. Además, recientemente se han descrito mutaciones que afectan a genes del *splicing* del ácido ribonucleico (RNA), a la organización de la cromatina, al complejo cohesina y a la reparación del DNA.

El descubrimiento de todas estas alteraciones genómicas ha supuesto un enorme avance tanto en la clasificación como en la determinación del pronóstico y, es de gran interés a nivel terapéutico ya que ha permitido el descubrimiento de nuevas dianas para el desarrollo de nuevas terapias.

▪ CLASIFICACIÓN

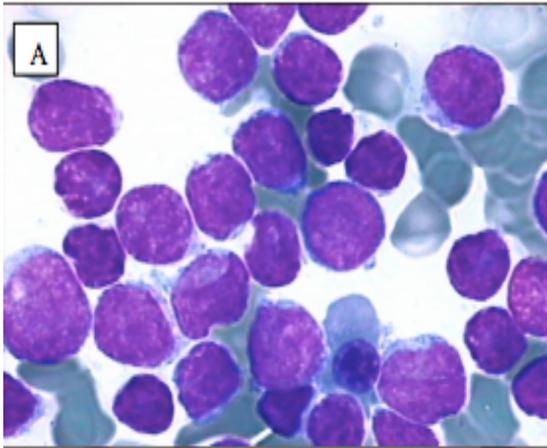
Existen distintas formas de clasificar las LLA:

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

La clasificación morfológica del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (**FAB**) de 1976 se basaba en criterios de morfología óptica convencional y tinciones citoquímicas: en función del tamaño celular, el citoplasma, los nucléolos, la vacuolización y la basofilia. Esta clasificación distingue tres subtipos: L1, L2, L3 que se expone en la Tabla 1¹¹.

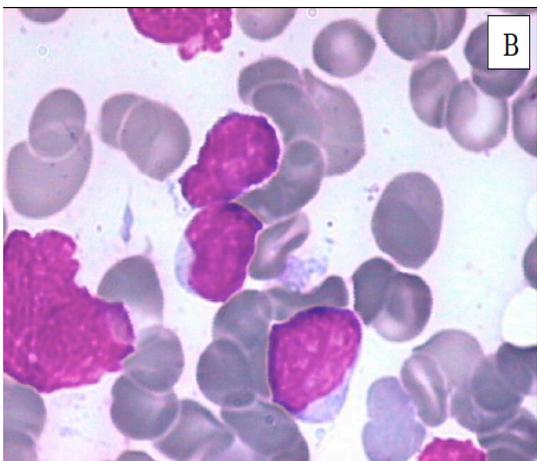
Tabla 1

Clasificación morfológica del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico¹			
Tipo	Tamaño celular	Núcleo	Citoplasma
L1	Homogéneo Células pequeñas	Redondo, regular Sin nucléolo	Escaso Ligera basofilia
L2	Heterogéneo Células grandes	Irregular, con escotaduras Uno o más nucléolos	Moderadamente abundante Basofilia variable
L3	Homogéneo Células grandes	Redondo u ovalado Nucléolos prominentes	Abundante Intensa basofilia y vacuolas



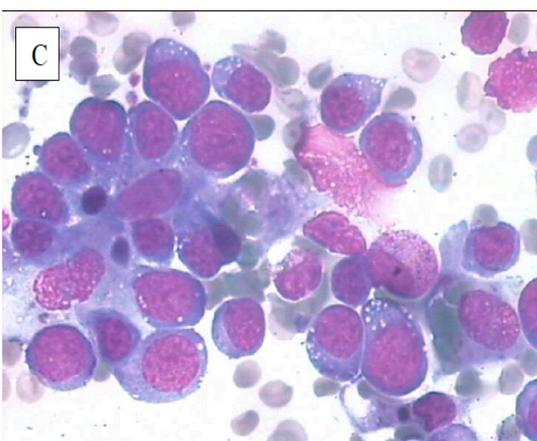
A) FAB Subtipo L1, vista microscópica: se aprecia linfoblastos pequeños. Las características nucleares y citoplásmicas son uniformes con escaso citoplasma y la forma nuclear es regular. La cromatina está parcialmente condensada con nucléolos apenas visibles y alta relación nucleocitoplásmica.

Figura 2: aspirado de médula ósea (Giemsa)¹².



B) FAB Subtipo L2, vista microscópica: los linfoblastos son de tamaño variable con contornos nucleares irregulares, el citoplasma es moderadamente abundante y débilmente basófilo. La cromatina es heterogénea y la relación nucleocitoplásmica es variable. En esta imagen se muestran muchos linfoblastos con morfología LLA-L2 y un linfoblasto (lado derecho) con gránulos citoplásmicos azurófilos. gruesos.

Figura 3: aspirado de médula ósea (Giemsa)¹².



C) FAB Subtipo L3 (Burkitt), vista microscópica: se observan linfoblastos bastante grandes y homogéneos con cromatina nuclear granular con nucleolos prominentes. El citoplasma presenta vacuolas en su interior. Ahora la mayoría de LLA-3 se reconoce como linfoma no Hogkin. La clasificación FAB fue clínicamente útil ya que permitió el reconocimiento del probable linfoma de Burkitt en fase leucémica.

Figura 4: aspirado médula ósea (Giemsa)¹².

Posteriormente han surgido nuevas clasificaciones que tienen en cuenta el inmunofenotipo, la citogenética y la genética molecular. Como se recoge en la clasificación inmunofenotípica y la clasificación genética (Clasificación Organización Mundial de la Salud 2016) y que han sustituido a la FAB 1976.

CLASIFICACIÓN INMUNOFENOTÍPICA

La aparición de los anticuerpos monoclonales (AcMo) y los últimos avances en las técnicas de citometría de flujo (CF) y de PCR han permitido esta clasificación, que divide según el grado de diferenciación de los blastos linfoides en leucemias de estirpe B y en las leucemias de estirpe T. A su vez, las subclasifica en subgrupos según el estado madurativo de los linfocitos B y T. Esta clasificación tiene valor clínico y pronóstico, correlacionándose con las alteraciones genéticas¹³.

Leucemias linfoblásticas B.

LLA de precursor B (80%, morfología L1 y L2) Expresa CD19, CD22, CD79a (al menos dos):

LLA Pro-B: (B1) Son los precursores linfoides más inmaduros. Expresan CD19 y CD34. Tienen reordenados los genes de la cadena pesada μ y no tiene inmunoglobulinas (Igs) ni en el citoplasma ni en la superficie.

LLA común: (B2) Expresan el CD10+ (CALLA: Antígeno Común de la LLA) y no tienen Igs. Es frecuente la presencia del cromosoma Ph, t(9,22) especialmente en las leucemias de los adultos. Representan el 50% de las leucemias linfoblásticas.

LLA pre-B: (B3) Expresan CD19 y el CD10. IgM citoplasma +.

LLA-B madura (5%, morfología L3) (B4) Expresa Ig de superficie o cadenas ligeras citoplasmáticas (λ o κ).

LLA de precursor B: la mayoría expresan terminal desoxirribonucleotidil transferasa (TdT) excepto B4 y son HLA-DR positivo.

Leucemias linfoblásticas T

LLA de precursor T (15%, morfología L2) Expresan CD3 en citoplasma o membrana y CD7.

LLA pro-T: CD7+ en ausencia de otros marcadores T de superficie.

LLA pre-T precoz: CD3+ citoplasma, CD7+, CD5+/-, CD2 +/-.

LLA T cortical: CD3+ citoplasma y membrana, CD7+, CD1a+.

LLA-T madura: CD3+ membrana y CD4+ o CD8+.

LLA de precursor T: la mayoría son TdT positivo y HLA-DR negativo.

CLASIFICACIÓN CITOGENÉTICA

En los últimos años han tenido lugar grandes avances tanto de las técnicas como en conocimientos de la biología molecular, lo que ha permitido identificar prácticamente el cien por cien de las anomalías citogenéticas de las células blásticas, ya sean alteraciones numéricas o estructurales. Éstas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura.

En las siguientes tablas se exponen las alteraciones cromosómicas más frecuentes junto con los genes implicados y su fenotipo predominante, así como la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016, revisión de la clasificación anterior del 2008, y que incorpora un elevado valor diagnóstico y terapéutico^{6,14}.

Tabla 2

CLASIFICACIÓN CITOGENÉTICA ¹		
Alteración cromosómica	Genes implicados	Fenotipo predominante
Hiperdiploidía (>51 cromosomas)	Varios	LLA B
Hiperdiploidía (<51 cromosomas)	Varios	LLA B
t(12;21)(p13;q22)	TEL-AML1/ETV6-RUNX1	LLA B
Deleciones: del (6q), del (9p), del (12p)	Varios	LLA B
Hipodiploidía (<44 cromosomas)	Varios	
t(8;14)(q24;q32)	C-MYC-IgH	LLA B madura
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL	LLA B
Cariotipo normal Ph-like	IKZF1, ABL, JAK2, CSFR1, CRLF2, PDGFB	LLA B
t(4;11)(q21;q23)	MLL-AF4	LLA B
t(1;19)(q23;p13)	E2A-PBX1/TCF3-PBX1	LLA pre B
t(11;14)(p15;q11)	LMO1-TCR	LLA T
9q34	NOTCH1	LLA T
10q24	TLX1	LLA T

La clasificación OMS 2016 integra características clínicas, morfológicas, fenotípicas, genéticas y moleculares.

Table 1. WHO classification of acute lymphoblastic leukemia ^a
<p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified</p> <p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma, with recurrent genetic abnormalities</p> <p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy</p> <p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy</p> <p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2)[BCR-ABL1]</p> <p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23)[MLL rearranged]</p> <p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22)[ETV6-RUNX1]</p> <p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3)[TCF3-PBX1]</p> <p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32)[IL3-IGH]</p> <p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21)^b</p> <p>B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with translocations involving tyrosine kinases or cytokine receptors ('BCR-ABL1-like ALL')^{b,14}</p> <p>T-cell lymphoblastic leukemia/lymphomas</p> <p>Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia^b</p>
<p>Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; WHO, World Health Organization. ^aOn the basis of The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.²³ ^bProvisional entity.</p>

En los adultos, la LLA de células B representa el 75% de los casos mientras que la LLA de células T representa el 25%^{6,15}.

CLÍNICA

La LLA se puede manifestar de distintas formas, en muchas ocasiones de forma inespecífica, con una combinación de síntomas generales y signos característicos de la insuficiencia medular y de la infiltración de órganos.

Insuficiencia medular: la acumulación y proliferación de blastos linfoides, y las producción de factores inhibidores de la hematopoyesis por los mismos, inducen a una disminución de los precursores de la serie eritroide, granulocítica y megacariocítica normales. Esta disminución provoca un descenso de las cifras en sangre periférica de eritrocitos, granulocitos y plaquetas que conlleva a la aparición de anemia, infecciones debidas a la neutropenia y trombocitopenia.

Las infecciones más habituales en el momento del diagnóstico se localizan en la faringe, piel, vías urinarias y en los tejidos perirectales. En muchas ocasiones la fiebre es el único signo de infección debido a la falta de focalización clínica.

Las hemorragias son debidas a la trombocitopenia. Es usual la presencia de hematomas espontáneos, gingivorragias, púrpura petequeal o epistaxis.

Infiltración de órganos: Es frecuente la presencia de adenopatías al diagnóstico, al igual que una hepatoesplenomegalia moderada asintomática. Además, la infiltración medular masiva por los blastos puede ocasionar dolores osteoarticulares.

También existe la posibilidad de infiltración del sistema nervioso central (SNC) que se produce por invasión blástica del espacio subaracnoideo originando un síndrome meníngeo. Raramente se infiltra el parénquima cerebral que ocasiona déficits neurológicos variados. La afectación del SNC en el momento del diagnóstico ocurren en el 5-8% de los pacientes¹⁶. Puede aparecer infiltración testicular, particularmente en las recidivas.

En las LLA de células T es frecuente que debuten como una masa mediastínica y un recuento leucocitario al diagnóstico mayor.

Otras manifestaciones: Estos pacientes suelen presentar síntomas generales como astenia, debilidad, anorexia, pérdida de peso, sudores nocturnos, fiebre, etc. Cuando la cifra de blastos linfoides es superior al $100 \times 10^9/L$ puede producirse el síndrome de leucostasis.¹

▪ **DIAGNÓSTICO**

Ante un paciente con sospecha de LLA lo primero a realizar es una correcta anamnesis tratando de identificar los signos y síntomas relacionados con el fracaso hematopoyético o con la infiltración extramedular. Igual de importante es la realización de una exploración física exhaustiva en busca de la presencia de adenopatías, hepatoesplenomegalia, palidez de mucosas y de piel, equimosis, petequias, etc. Es importante también realizar una exploración física neurológica y, en los varones, palpar los testículos. A continuación se realiza un hemograma que ayudará a confirmar la sospecha de la presencia de una LLA. En la mayoría de los casos se observa anemia normocítica y normocrómica arregenerativa. El número de leucocitos es variable dependiendo del grado de expresión leucémica en la sangre periférica: alto, normal o bajo. La neutropenia suele ser constante e intensa ($< 0,5 \times 10^9/L$). También se observa trombopenia. Existe la posibilidad de que no se evidencie blastos circulantes en la sangre periférica, en cuyo caso se denominan *Leucecias aleucémicas*.

El diagnóstico preciso se realiza mediante el análisis morfológico, fenotípico, citogenético y molecular del aspirado de la MO¹⁷. En el aspirado medular se observa una hiperplasia con infiltración blástica y disminución de los precursores hematopoyéticos normales. Se realizará biopsia de MO en casos de hipocelularidad, presencia de mielofibrosis asociada o empaquetamiento medular. Según la OMS, la presencia de un 20% o más de blastos en la MO o en sangre periférica se admite como criterio diagnóstico de leucemia aguda.

Las pruebas diagnósticas esenciales son: la citología, los marcadores celulares, la biología molecular y el análisis citogenético. Estas pruebas no sólo caracterizan de forma específica la enfermedad sino que permiten establecer un pronóstico. Dentro de estos estudios destaca la CF de la MO, el cariotipo y la FISH dirigida a las alteraciones citogenéticas más frecuentes.

Existen diferentes estudios citológicos que identifican el tipo de célula leucémica:

Morfología y tinciones citoquímicas: en los estudios morfológicos se aprecia la presencia de blastos inmaduros. Principalmente las tinciones utilizadas para el estudio son la tinción de May Grünwald-Giemsa (MGG) y la tinción de reacción del ácido peryódico de Schiff (PAS), esta última será positiva en las células blásticas linfoides y negativa en los linfocitos maduros

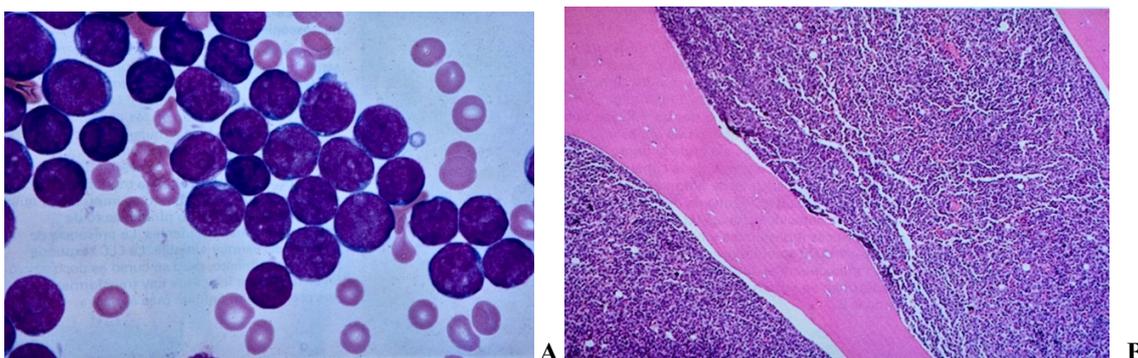


Figura 5: Imágenes de LLA, vista microscópica. A) Aspirado medular: los leucocitos leucémicos de la imagen son inmaduros con núcleos grandes que contienen múltiple nucléolos. **B) Biopsia MO:** se observa médula ósea entre trabéculas óseas de color rosa. La médula es hiperplásica y está poblada por células leucémicas linfoblásticas que prácticamente han sustituido la hematopoyesis normal. Además, hay una ausencia casi completa de adipocitos¹⁸.

Inmunofenotipo: El estudio del fenotipo celular permite reconocer los antígenos específicos o asociados a cada una de las líneas hematopoyéticas normales. Así como los cambios que se producen en los distintos estados madurativos y en las alteraciones fenotípicas de las células leucémicas. Se consigue mediante el empleo de anticuerpos (Ac) que reconocen los antígenos presentes mediante la reacción antígeno-anticuerpo.

Existen dos tipos de técnicas esenciales que determinan el inmunofenotipo: la **inmunohistoquímica** (IHQ) y la CF.

IHQ: La IHQ es una técnica de laboratorio en la que se utilizan anticuerpos (Ac) para identificar antígenos de localización celular en la muestra del aspirado medular o biopsia medular. Los Ac están unidos a una enzima o a un tinte fluorescente. La enzima o el tinte se activan cuando los Ac se unen al antígeno (Ag), tiene lugar un cambio colorimétrico y de esta manera se puede visualizar el antígeno mediante microscopía óptica.

En resumen, la IHQ es un estudio fenotípico de un solo anticuerpo que detecta antígenos en cualquier localización subcelular, respetando la arquitectura del tejido, y que puede identificar alteraciones moleculares específicas.

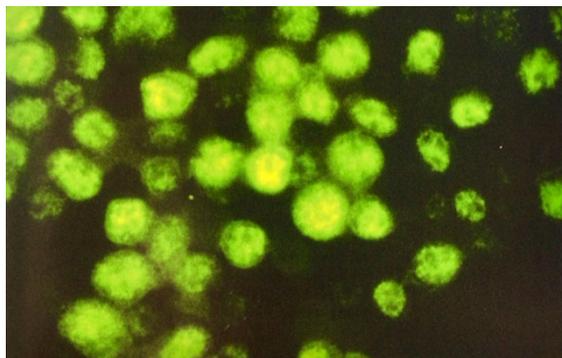


Figura 6: Imagen de IHQ: se observa la técnica de inmunofluorescencia para la terminal desoxirribonucleotidil transferasa (TdT) de una LLA de células pre-B. La TdT es una polimerasa de ADN especializada que se expresa tan solo en los linfoblastos B y T¹⁸.

CF: es una técnica precisa de análisis celular donde se identifican y caracterizan células que se encuentran suspendidas en un fluido. Una de sus claras ventajas es que permite el análisis simultáneo de varios antígenos sobre células individuales permitiendo el análisis de características funcionales y caracterizar e identificar subpoblaciones celulares que se encuentren a una muy baja frecuencia. Los citómetros de flujo emplean uno o varios láseres, que al incidir sobre las células permiten medir, para cada célula, sus características de dispersión de luz (reflejo del tamaño y complejidad interna/granularidad) y la emisión de fluorescencia asociada a la reacción antígeno-anticuerpo, si dicho antígeno está presente en la célula.

La obtención de resultados mediante este estudio inmunofenotípico es más rápido y permite a los facultativos orientar la patología del paciente a las pocas horas, sirviendo de ayuda en la toma inmediata de decisiones en la terapia¹⁹.

Lo primero que se debe identificar a través del estudio fenotípico es la línea implicada que prolifera descontroladamente, ello se consigue mediante el marcaje específico de línea en el citoplasma, CD79a o CD22 en la estirpe B y CD3 en la estirpe T. También se incluyen anticuerpos dirigidos a antígenos que se observan en las células inmaduras como son el CD34 y TdT y a antígenos en células inmaduras blásticas en cada una de las líneas (CD7 para los linfocitos T, CD19 y CD20 para los linfocitos B)²⁰.

En los últimos años ha aparecido una nueva modalidad, la CF multiparamétrica, que identifica células leucémicas presentes a muy baja frecuencia en la muestra obtenida. Su empleo se dirige fundamentalmente al análisis de la enfermedad mínima residual (EMR).

De lo expuesto anteriormente se concluye que el estudio fenotípico en este tipo de homeopatías tiene una gran relevancia clínica. Permite indicar la línea que prolifera descontroladamente y en qué estado madurativo se encuentra y además orienta sobre la existencia de posibles alteraciones citogenéticas y moleculares subyacentes, identificando fenotipos anómalos que no se detectan en células normales. Asimismo, el estudio fenotípico permite definir la EMR tras el tratamiento²¹.

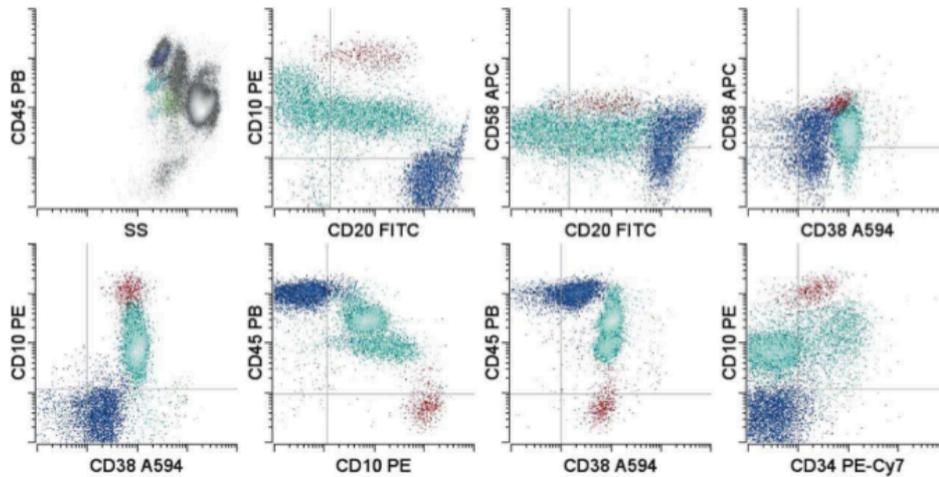


Figura 7: CF de un aspirado de médula ósea posterior a la terapia. Anticuerpos dirigidos contra CD45, CD19, CD20, CD34, CD38, CD58 y CD10. Esta combinación permite el reconocimiento de las etapas de maduración de células B inmaduras (cian) y células B maduras (azul). Además, permite la identificación de una población anormal de células B inmaduras (rojo) que representa la EMR caracterizada por expresión anormal de CD10 (aumentado), CD58 (aumentado), CD45 (ausente) y CD34 (levemente disminuido)²¹.

Citogenética: las técnicas citogenéticas clásicas son el **cariotipo** y la **FISH** en las células leucémicas del aspirado medular. En la actualidad, el análisis de los cromosomas es obligado en el estudio de MO y sangre en las LLA.

El **cariotipo** permite la detección de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales como son las inversiones y las traslocaciones balanceadas. El cariotipo tiene una resolución para detectar ganancias, pérdidas o cambios de posición de entre 5-10 Mb de material genético²².

La técnica de **FISH** se basa en el marcaje con fluorocromo de sondas que identifican secuencias específicas del DNA, permitiendo la observación del núcleo celular cuando está en interfase o en metafase de la pérdida, ganancia o fusiones entre distintos genes²³.

Desde hace bastante años, estas técnicas han servido para clasificar y definir la genética de las distintas entidades clínicas así como precisar el posible pronóstico²⁴ permitiendo la identificación de prácticamente el 100% de las anomalías citogenéticas de los blastos leucémicos.

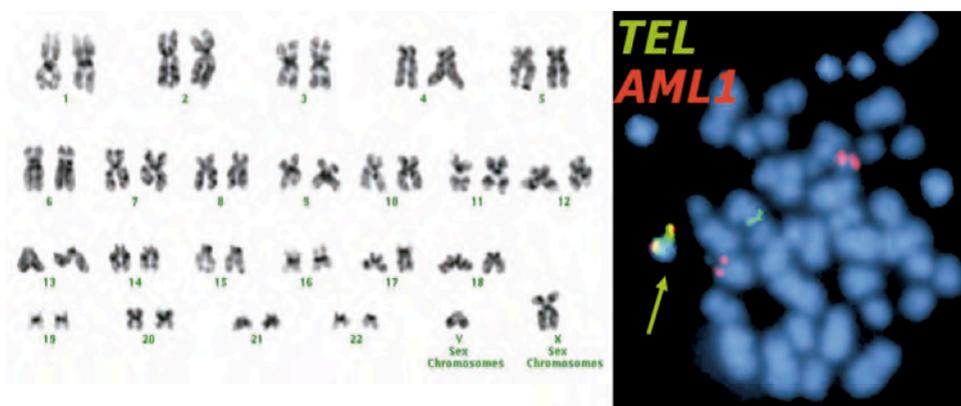


Figura 8: Imagen de cariotipo e FISH: Paciente con LLA-B con $t(12;21)(13;q22)$ TEL-AML1, ETV6-CBFA2²⁵.

En la actualidad, las nuevas técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) para el estudio genético han demostrado que las mutaciones no se acumulan al azar sino en patrones o perfiles que determinan el fenotipo leucémico, el pronóstico y las posibles dianas terapéuticas²⁵. Estas técnicas reconocen secuencias de DNA, RNA y micro-RNA analizando las regiones promotoras de genes mediante la técnica CHIP-seq. A nivel clínico se utilizan paneles específicos de genes que con más frecuencia se ven alterados en las distintas hemopatías.

Además se realizará un estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) en toda LLA al diagnóstico, para descartar afectación del SNC. En el LCR se determinará la glucosa, proteínas, citología, morfología, inmunofenotipo y cultivo. Asimismo, el estudio se puede completar con una radiografía de tórax para comprobar la existencia o no de una masa mediastínica.

En el Anexo I, se muestra un algoritmo del proceso de diagnóstico de LLA²⁶.

▪ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las LLA debe realizarse principalmente con las siguientes entidades: las reacciones leucemoides, la infiltración de la MO por metástasis de tumores no hematológicos, la aplasia medular, linfoma de Burkitt y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Reacciones leucemoides: es un síndrome clínico, se produce una intensa leucocitosis con neutrofilia o a expensas de cualquier leucocito como los linfocitos B y T, y afloran formas inmaduras en sangre periférica sin la existencia de “hiatus leucémico” (presencia de elementos intermedios madurativos). Se presenta en distintas infecciones bacterianas y víricas, alergias, procesos autoinmunes como la anemia hemolítica o estados inflamatorios agudos. Este síndrome no suele acompañarse de anemia ni trombopenia. El tiempo de evolución suele ser de aparición rápida, transitoria y relacionado con una causa, por lo que no se observa en pacientes con LLA. En caso de duda, la diferencia entre reacción leucemoide y leucemia aguda se realiza en base a estudios histopatológicos de MO.

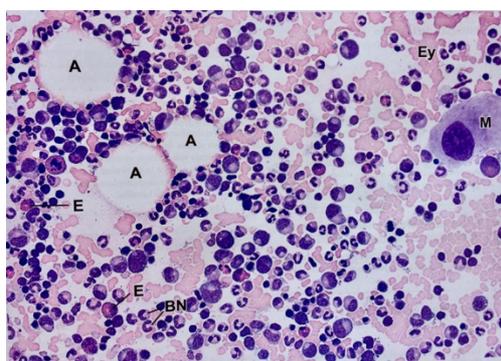


Figura 9: El estudio morfológico en el aspirado medular no se encuentra proliferación anómala de linfoblastos en las reacciones leucemoides, siendo normal. Frotis de médula ósea (Giemsa, 180x): A (adipocitos) BN(neutrófilo en cayado), E (eosinófilos), Ey(eritrocitos), M(megacariocitos)²⁷.

Infiltración de la MO por enfermedades no hematológicas: la MO puede estar infiltrada por metástasis de tumores no hematológicos. En los estudios de CF e IHQ, las células son negativas para el antígeno leucocitario común (CD45), pero pueden presentar positividad para antígenos presentes en células hematológicas como CD7, CD57, CD56 y CD117, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial. El empleo de Ac frente a citoqueratina para determinar la presencia de células epiteliales metastásicas en MO dará el diagnóstico.

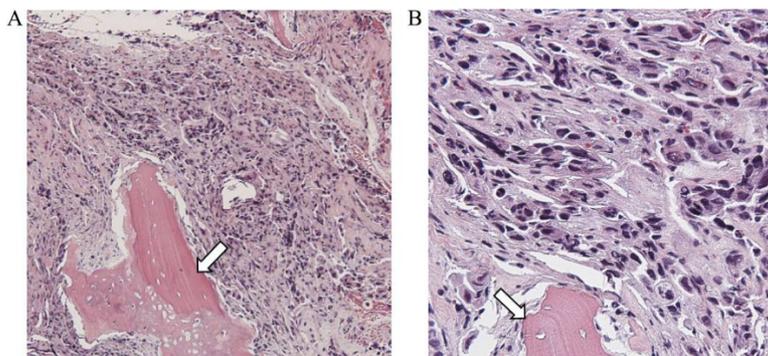


Figura 10: Tinción con hematoxilina-eosina: biopsia de médula ósea de la cresta ilíaca posterior de una paciente con cáncer de mama con carcinomatosis diseminada de la médula ósea. Las células tumorales se han infiltrado en la médula ósea y los componentes hematopoyéticos se han reemplazado en gran medida por células tumorales infiltrantes. Flechas (trabéculas óseas)²⁸.

Aplasia medular: Puede manifestarse como un cuadro clínico similar pero al realizar una biopsia mostrará una médula sin blastos, con reducción de progenitores hematopoyéticos e hipocelularidad, y con un alto porcentaje de adipocitos. Para el diagnóstico diferencial será imprescindible la realización de una biopsia medular.

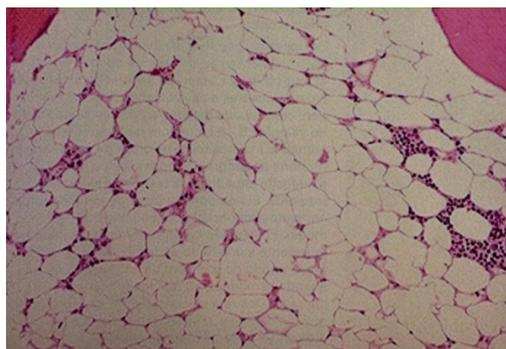


Figura 11: Biopsia MO. Vista microscópica: Aplasia medular. Reducción significativa de los elementos hematopoyéticos y sustitución del tejido hematopoyético por tejido adiposo. En las esquinas superiores de la muestra se observan trabéculas óseas de color rosa¹⁸.

Linfoma de Burkitt: Actualmente, la leucemia de células Burkitt ya no se considera una entidad separada del linfoma de Burkitt constituyendo la misma entidad.

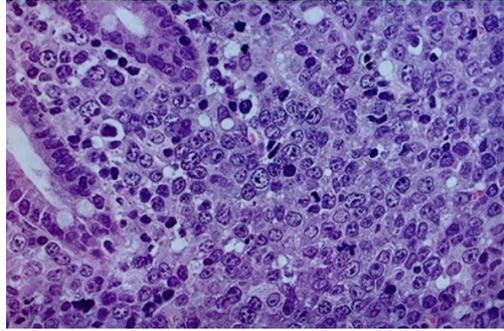


Figura 12: Vista microscópica: Linfoma de Burkitt intestinal. Muestra de mucosa de intestino delgado en el que se observan distintas mitosis y apoptosis, con restos celulares fagocitados por grandes macrófagos, que producen un patrón “en cielo estrellado”¹⁸.

Síndromes mielodisplásicos: son hemopatías clonales caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz con citopenia en sangre periférica asociado a un incremento del riesgo de progresión a una LMA. Al realizar un aspirado medular se observa una MO normal o hiper celular y células hematopoyéticas displásicas cuyo porcentaje de blastos medulares en los SMD será inferior al 20%. La MO se evalúa mediante tinción MGG, para recuento de blastos mieloides, y porcentaje de células con rasgos displásicos dentro de la serie mieloide y linfoide.

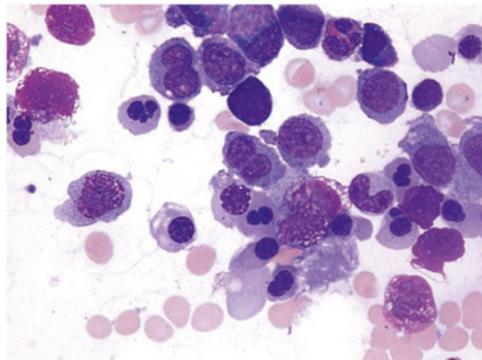


Figura 13. Vista microscópica: SMD. En la imagen se observan células hematopoyéticas displásicas, cambios citomorfológicos en los megaloblastos (falta de maduración nuclear con aglomeración de cromatina anormal en relación con el citoplasma), multinucleación, cariorrexis y vacuolación citoplasmática (PAS positivo)²⁹.

▪ FACTORES PRONÓSTICOS

Existen una serie de factores que repercuten notablemente en el pronóstico por lo que deberán ser correctamente evaluados. Al principio del diagnóstico de la enfermedad, los factores pronósticos más importantes son la edad y la presencia de alteraciones tanto citogenéticas como moleculares. En la mayoría de las ocasiones guían el tratamiento.

En la tabla 3 se recogen los factores pronósticos adversos clásicos más importantes de la LLA según el protocolo PTHEMA (Protocolo Español para Hemopatías Malignas).

Tabla3

FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS ¹	
Clínicos	
Edad	<1 o >10 años en niños y > de 60 años en adultos.
Estado general	Comorbilidades, mal estado general.
Tipo evolutivo	Crisis blástica de LMC, Leucemias secundarias a SMD o recidivas.
Infiltración extramedular	SNC, testículo.
Leucocitosis	>50 x 10 ⁹ /L
Subtipo FAB	L2 y L3
Inmunofenotipo	Pro-B en niños. B madura.
Biología	
Citogenética	t(9;22), t(8;14), t(4;11), t(11;14), t(1,19) e hipodiploidía.
Alteraciones moleculares	<i>MLL</i> mutado, genotipo <i>Ph-like</i> , mutación TP53 Delección de <i>Ikaros</i> , mutaciones de <i>NOTCH1</i>
Respuesta al tratamiento	Lento
Enfermedad mínima residual	Persistente tras tratamiento de inducción y consolidación.

En la actualidad, tanto en la LLA infantil como en la LLA del adulto tiene un enorme valor pronóstico la cuantificación de la EMR. La evaluación de la EMR está superando rápidamente a otros factores pronósticos clásicos, como la edad,³⁰ puesto que permite identificar pacientes que presentan elevada probabilidad de recidiva aun habiendo sido catalogados en el grupo de bajo riesgo³¹.

La importancia de la evaluación del pronóstico en cada paciente es fundamental para la elección del tratamiento más apropiado. La estratificación del riesgo permite a los facultativos determinar el régimen de tratamiento inicial con la doble finalidad de intensificar los tratamientos en aquellos pacientes con riesgo elevado de recaída por la agresividad de su leucemia y minimizar los efectos secundarios y la toxicidad de quimioterapias innecesarias en aquellos paciente de menor riesgo, así como considerar la posibilidad de un alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH).

▪ **TRATAMIENTO**

En la actualidad, el tratamiento con quimioterapia intensiva sigue siendo la base fundamental de la terapia.

El tratamiento quimioterápico tiene como finalidad dos objetivos principales:

- **Alcanzar la Remisión Completa (RC).** La RC se define como la ausencia de blastos (< 5% en el examen citomorfológico) en MO y en sangre periférica con presencia de hematopoyesis normal, con precursores de las líneas mieloide y linfoide, incluyendo la ausencia de afectación tanto del SNC como extramedular.

- **Eliminar la EMR para evitar la recidiva leucémica.** La EMR constituye una medida de la cantidad de enfermedad oculta que existe en los pacientes en RC. Puede determinarse por inmunofenotipo (CF multiparamétrica), por técnicas de biología molecular y mediante NGS³².

La LLA es una enfermedad heterogénea con distintos subgrupos de ahí que la respuesta al tratamiento quimioterápico es variable. Por tanto, el tratamiento dirigido debe ser individualizado basándose en los factores pronósticos más relevantes como son la edad, subtipo inmunológico, genética y adaptado al riesgo de los pacientes. Por ello, se administra un tratamiento más intensivo al paciente que tiene más riesgo de recaída al diagnóstico.

El tratamiento se basa en protocolos quimioterápicos establecidos. En términos generales consta de las siguientes fases: inducción, consolidación y terapia de mantenimiento a largo plazo junto con profilaxis del SNC.

Inducción: en esta fase se pretende alcanzar la RC y conseguir un buen estado general de salud de los pacientes. La RC de la enfermedad no implica la curación ya que puede seguir existiendo células blásticas en forma de EMR.

Antes del inicio de esta fase se debe cuantificar los niveles de ácido úrico, calcio, fosfato y la LDH basales para el control de la lisis tumoral producida por los agentes quimioterápicos.

Es una fase de quimioterapia intensiva, se administra diferentes combinaciones de fármacos de quimioterapia, en general, se puede decir que la estructura genérica del tratamiento de inducción es la administración durante 4 semanas de vincristina, L-asparaginasa, prednisona o dexametasona. En los grupos de alto riesgo se asocia daunorrubicina o doxorubicina. Además los pacientes con LLA con cromosoma Ph positivo reciben un inhibidor de la tirosinasa (TKI) en combinación con quimioterapia.

Debido a la alta tasa de mortalidad relacionada con esta fase de inducción, se han llevado a cabo distintos estudios sobre distintos protocolos: UKALL 14 Trial, MRC UKALL XII/ ECOG 2993, Hyper-CVAD (HCVAD) con el objeto de ajustar las dosis de los fármacos a los pacientes, en función de sus características, como por ejemplo, la edad o incluso eliminar alguno. Así Patel et al ^{33,34,35} demostraron que en el ensayo UKALL 14 Trial, la principal causa de mortalidad relacionada con la inducción se debía a la toxicidad de L-asparaginasa y el protocolo fue modificado al eliminar la L-asparaginasa en pacientes mayores de 40 años.

Los pacientes de entre 15 y 39 años se conocen como "AYA" (adolescentes y adultos jóvenes) y son elegibles para regímenes de tratamiento pediátricos más intensivos³⁶.

Con este esquema el 90% de pacientes alcanzan la RC. A pesar de darse una alta tasa de respuesta al tratamiento de inducción, solo el 30-40% de los pacientes adultos con LLA lograrán a largo plazo la remisión de la enfermedad. No ocurre así en las edades pediátricas cuyo pronóstico es más favorable alcanzando cifras alrededor del 90%³⁷.

Al final de la fase se evaluará, con un aspirado medular, si los pacientes han alcanzado o no la RC de la enfermedad así como EMR.

La EMR se define como la persistencia de células blásticas tras el tratamiento de inducción inicial y es altamente predictiva de recaídas. Actualmente se ha incluido en los esquemas de tratamiento.

En la práctica habitual la técnica más utilizada para identificar poblaciones leucémicas menores de 1×10^{-5} en la MO es la CF multiparamétrica. Para cada subtipo de leucemia se han definido distintos umbrales de persistencia tumoral que tienen relación con un aumento del riesgo de recidiva. La probabilidad de que exista una recidiva en una neoplasia hematológica tras la instauración de un tratamiento dependerá de la cantidad de células blásticas viables que permanezcan en la MO³⁸.

El estudio de la EMR tiene distintos objetivos:

- La EMR cuantifica de una forma más estricta la respuesta al tratamiento cuando se consigue la RC, por lo que sirve de guía para diseñar los actuales protocolos o esquemas de tratamiento. Por ejemplo, en la edad adulta, el estudio de la EMR se realiza en la primera RC de los pacientes que según protocolos deben consolidarse con un alo-TPH³⁹. También sirve para intensificar el tratamiento en aquellos pacientes con EMR positiva o para evitar tratamientos agresivos y sus efectos adversos en los que la EMR es indetectable.
- Detectar precozmente la recaída antes de la aparición de manifestaciones clínicas y/o hematológicas.

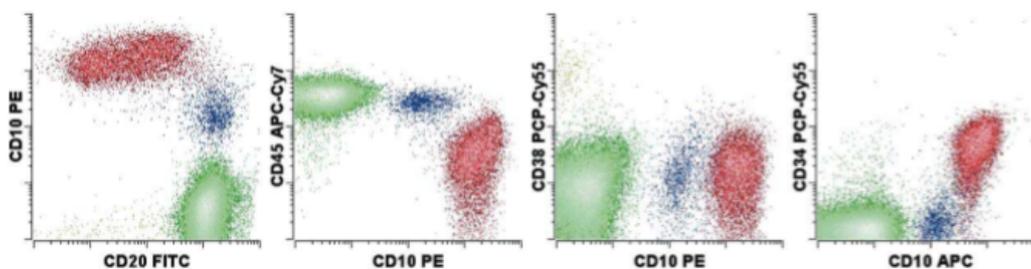


Figura 14: CF después de terapia de inducción para valoración de EMR en LLA. El inmunofenotipo diagnóstico (rojo) para un caso de LLA-B se compara con EMR detectada el día 29 después de la terapia de inducción (azul). Las células B maduras normales también están presentes con CD20 brillante y la ausencia de CD10 (verde)²¹.

Consolidación o intensificación: el propósito de esta fase es la erradicación de las células leucémicas residuales que persisten tras el tratamiento de inducción. Estas células residuales son las que contribuyen a un mayor riesgo de recidiva.

Se administra, durante 4-6 meses, combinaciones variables y en bloques alternantes de fármacos alquilantes como la ciclofosfamida, antimetabolitos como el metotrexato o la citarabina en altas dosis, epipodofilotoxinas como el VP-16 y VM-26, corticoides esteroideos, mercaptopurina y tioguanina¹. Al finalizar la fase se reevalúa mediante un aspirado de MO la EMR.

Mantenimiento: es probable que siga existiendo EMR en los pacientes que se encuentren en RC tras la fase de consolidación. El objetivo de la terapia de mantenimiento es prevenir la recaída y prolongar la remisión. Por ello, la fase de mantenimiento se prolonga durante dos o tres años con metotrexato intramuscular semanal y 6-mercaptopurina oral. En algunos casos se puede combinar con otros fármacos como vincristina y prednisona administrada mensualmente, y se realizarán reevaluaciones frecuentes para la detección de posibles recidivas^{40,41}.

Tratamiento Sistema Nervioso Central: dado que la barrera hematoencefálica no permite que los fármacos quimioterápicos alcancen concentraciones adecuadas dentro del SNC y como el mismo es un reservorio de células leucémicas, es importante la profilaxis para la eliminación de estas células.

El tratamiento profiláctico se efectúa mediante inyecciones intratecales seriadas de metotrexato o con triple terapia intratecal (metotrexato, citarabina e hidrocortisona). La profilaxis del SNC debe empezar ya durante la fase de inducción para prevenir la enfermedad del SNC y/o la recaída del mismo. La afectación primaria del SNC en el momento del diagnóstico es rara (<10%), pero puede llegar al 75% después de un año sin profilaxis^{42,43}.

Además, los tratamientos anteriores se complementarán con adecuados tratamientos de soporte, como son las transfusiones de concentrados de hematíes, transfusiones de plaquetas, la prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y el tratamiento sintomático que pueda surgir en los pacientes. Además se realiza profilaxis de la hiperuricemia con Alopurinol por el incremento de purinas que pueden dañar el riñón tras la muerte celular de los blastos^{1,2}.

En los últimos años, ha tenido lugar grandes progresos en el tratamiento de la LLA: la terapia de precisión dirigida a dianas moleculares, aislada o en combinación con fármacos convencionales. La inmunoterapia es uno de los principales avances que ha demostrado gran eficacia en el tratamiento de pacientes en recidiva. Fundamentalmente existen dos modalidades: AcMo y los linfocitos T como agentes citolíticos⁴⁴. En la actualidad, únicamente se ha empleado en LLA de estirpe B.

Las células leucémicas en LLA expresan varios antígenos de superficie susceptibles de terapias dirigidas, que incluyen CD19, CD20, CD22 y CD52. Los AcMo se dirigen selectivamente a estos antígenos de superficie leucémicos produciendo citotoxicidad dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad dependiente del complemento y la inducción directa de la apoptosis celular minimizando la toxicidad en el resto de las células del organismo.

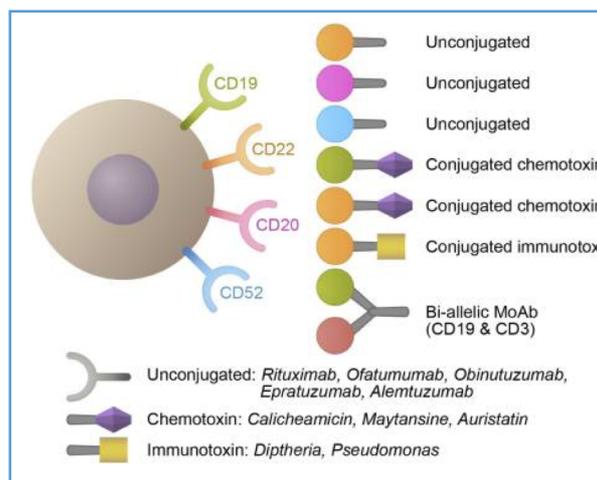


Figura 15: Esquema de diferentes anticuerpos monoclonales⁴⁵.

Los AcMo empleados son de tres tipos: los **no conjugados**, los **inmunconjugados** y los **biespecíficos**.

AcMo no conjugados:

Los fármacos más relevantes son: Rituximab, Ofatumumab, Epratuzumab y Alemtuzumab.

Rituximab: fue el primer AcMo en administrarse en LLA en base a protocolos utilizados en linfomas. Se estima que 30 a 40% de la LLA-B expresan el antígeno CD20 y la incorporación del Rituximab al tratamiento quimioterápico convencional ha demostrado una mejoría en la SLE⁴⁶. La inclusión de Rituximab en los protocolos de tratamiento quimioterápico de la LLA B madura (Burkitt) también ha demostrado una clara mejoría en la SLE en los pacientes tratados con él⁴⁷.

Ofatumumab: es un AcMo humanizado dirigido contra las asas extracelulares del CD20, lo que le confiere mejor afinidad de unión al antígeno que el Rituximab. Este fármaco representa una terapia alternativa de primera línea para pacientes que fracasaron con Rituximab en pre-B LLA CD20+⁴⁸.

Alemtuzumab: Alrededor de 70% de los blastos linfoides expresan antígeno CD52. Los primeros estudios clínicos con Alemtuzumab evaluaron su efectividad como monoterapia con resultados satisfactorios; sin embargo, posteriormente se evaluó en combinación con quimioterapia con resultados esperanzadores. Se sugiere que su administración en combinación con Rituximab disminuye la resistencia al mismo y mejora las tasas de SLE⁴⁹. En la actualidad, la evidencia de su utilidad en la LLA es controvertida.

Epratuzumab: AcMo dirigido contra el antígeno CD22 que es una proteína transmembrana exclusiva de los linfocitos B. Está presente en el 50-100% de los adultos y en el 90% de los niños con LLA^{50,51}.

Diferentes estudios clínicos han demostrado unos buenos resultados tanto en la consecución de la RC como en la eliminación de EMR en pacientes con enfermedad refractaria o recurrente cuando se combina con clofarabina o citarabina⁵². También se ha demostrado que Epratuzumab conjugado con el inhibidor de la topoisomerasa I, SN-38, tiene actividad contra líneas celulares de leucemia en estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*⁵³.

AcMo inmunocombinados:

En ensayos clínicos en fase III, la administración como fármaco único del **inotuzumab ozogamicina (InO)** (AcMo humanizado anti-CD22 conjugado con la toxina caliqueamicina) ha permitido obtener RC en alrededor del 50% de los pacientes con LLA de precursores B refractaria o en recaída en comparación con las quimioterapias de rescate más habituales, por lo que ha demostrado una mayor supervivencia en estos pacientes⁵⁴. La caliqueamicina, potente agente citotóxico derivado de la bacteria natural *Micromonospora echinospora*, provoca roturas de doble cadena del DNA e induce la apoptosis, independientemente de la progresión del ciclo celular^{55,56}.

Actualmente, el InO está siendo evaluado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la LLA de precursores B refractaria o en recidiva, incluyéndose dentro de las pautas de tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia dentro de los ensayos clínicos^{39,54}. El estudio clínico realizado por *Kantarjian et al.* en adultos con LLA refractaria o en recidiva ha demostrado que la tasa de RC en pacientes tratados con InO es muy superior a los tratados con quimioterapia estándar 80,7% (IC 95%, 72.1-87.7) vs 29,4% (IC 95%, 21.0-38.8), $p < 0.001$ ^{54,57}. InO también se ha administrado

en combinación con HVDC de baja intensidad como terapia de primera línea para pacientes mayores de 60 años, obteniéndose también mejores resultados⁵⁸.

AcMo biespecíficos:

Blinatumomab: es un AcMo biespecifico de linfocitos T CD3+ y linfocitos B CD19+. Es el más avanzado en su desarrollo y tiene un doble mecanismos de acción. Por una parte se fija a las células blásticas CD19 positivos consiguiendo la lisis por toxicidad directa y por otro lado se fija a los linfocitos T CD3 positivos provocando su activación y su proliferación y cuyo resultado es la lisis seriada de las células blásticas.

Se ha demostrado la eficacia de este fármaco en LLA de precursores B en recidiva o refractaria a la quimioterapia convencional, en LLA con EMR positiva y en LLA Ph+ refractaria o en recaída. La FDA y la European Medicines Agency han aprobado el Blinatumomab para el tratamiento de la LLA de precursores B, sin cromosoma Filadelfia, refractaria o en recidiva. En un ensayo clínico de fase III se ha comparado este fármaco con la quimioterapia convencional de rescate obteniéndose unos resultados favorables^{39,59} en este tipo de pacientes y, se está investigando como tratamiento de consolidación en pacientes con LLA de precursores B de nuevo diagnóstico.

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T- cells):

En la actualidad, el avance más novedoso en la inmunoterapia para la LLA se dirige al empleo de linfocitos T quiméricos (CAR T-cells); son linfocitos modificados genéticamente para que expresen la parte de reconocimiento antigénico de AcMo dirigidos contra antígenos presentes en linfoblastos, como el CD19. Por ejemplo, al reconocer los linfoblastos CD19+ provoca su lisis por citotoxicidad directa. La administración de CAR T-cells en pacientes con LLA en recidiva ha logrado unas tasas elevadas de RC tanto morfológica (80% de los casos) como molecular (70-80% de los casos) en un corto espacio de tiempo (aproximadamente en un mes)⁶⁰.

La terapia de células T con CARs es un tipo de inmunoterapia que consiste en la modificación por ingeniería genética de las propias células T del paciente de modo que reconozcan y ataquen los blastos leucémicos. En general, el proceso de elaboración y administración de CAR T-cells está formado por varios pasos: la extracción de leucocitos del paciente mediante el proceso de aféresis, éstos se envían a un laboratorio o centro de producción, en donde se separan y modifican las células T para que expresen CARs en la superficie celular que permitirá a las células T modificadas encontrar y atacar los blastos leucémicos. Las células T con receptores de antígenos quiméricos se cultivan en el laboratorio o centro de producción a fin de que se multipliquen. Las células T genéticamente reprogramadas son transfundidas a los pacientes tras quimioterapia de linfodepleción^{61,62}.

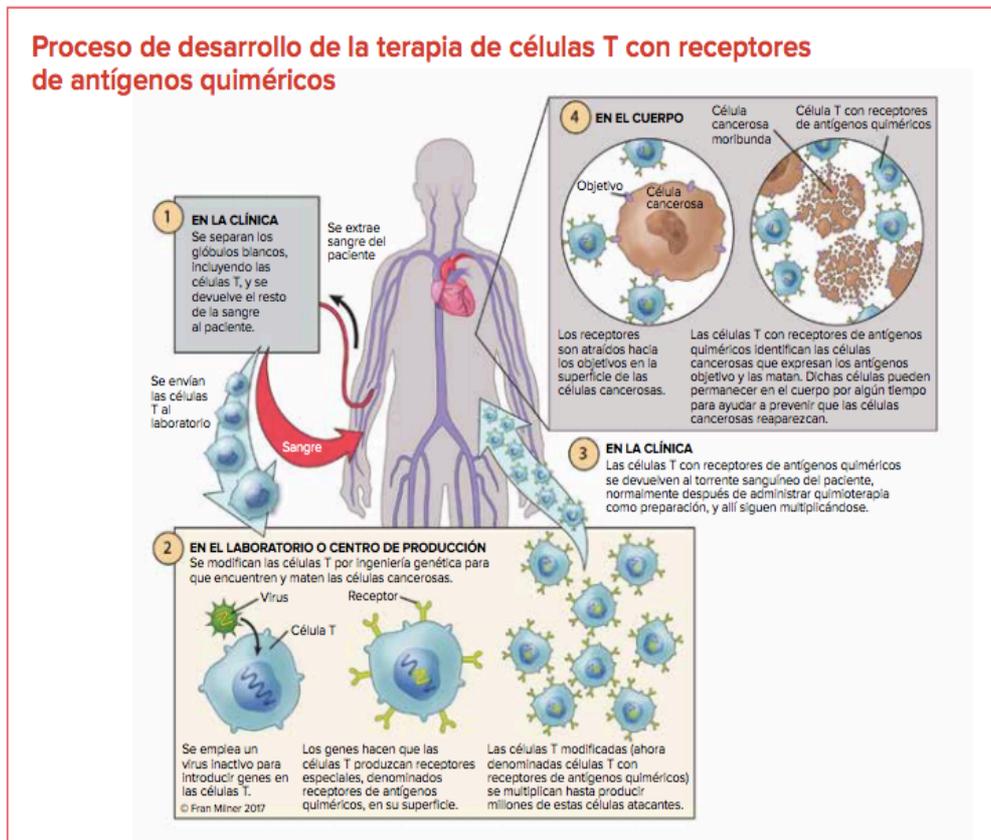


Figura 16: Proceso de desarrollo de CAR T-cells

El **tisagenlecleucel**, inmunoterápico CAR T-cells, está aprobado por la FDA en EEUU para el tratamiento de pacientes de hasta 25 años de edad, con LLA de precursores de células B, resistentes al tratamiento o que se encuentran en una segunda o posterior recaída después de una quimioterapia intensiva o de un trasplante de progenitores hematopoyéticos⁶³.

En diferentes ensayos clínicos las CAR T-cells se han empleado como tratamiento puente para el alo-TPH, observándose en algunos casos la RC de larga duración, en los cuales no ha habido necesidad de un posterior trasplante. Esta terapia constituye una revolución terapéutica cuyo alcance final está todavía por determinar⁶⁴.

La inmunoterapia causa efectos secundarios menos intensos que la quimioterapia, si bien, también produce efectos adversos, en particular, el **síndrome de liberación de citocinas** (cytokine release syndrome, CRS) y **problemas neurológicos**.

El síndrome de liberación de citosinas: Al alterar el sistema inmune se provoca la liberación de citoquinas, se trata de una respuesta inflamatorias sistémica producida por la rápida expansión *in vivo* de los linfocitos T-CAR. Es una condición clínica caracterizada por fiebre, hipotensión, dificultad para respirar y en casos severos genera un fallo multiorgánico. El CRS grave puede ser un problema potencialmente mortal que requiere de ingreso en cuidados intensivos. En agosto de 2017, la FDA aprobó Tocilizumab para tratar esta complicación^{65,66}.

Problemas neurológicos: dentro de las toxicidades neurológicas en pacientes en tratamiento con CAR T-cells específicas de CD19 se incluyen la afasia expresiva, confusión, delirio, obnubilación, mioclonías y convulsiones. En la mayoría de los casos, la toxicidad neurológica ha sido reversible⁶⁷.

En la tabla 4 se describen de forma resumida los principales fármacos inmunoterápicos de utilidad en hematología y su mecanismo de acción.

Tabla 4

Anticuerpo	Antígeno	Mecanismo de acción
Rituximab	CD20	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.
Ofatumumab	CD20	Citotoxicidad celular dependiente de complemento.
Epratuzumab	CD22	Al unirse el AcMo el CD22 se internaliza. Produciendo citotoxicidad celular.
Alemtuzumab.	CD52	Citotoxicidad mediada por complemento y apoptosis.
inotuzumab ozogamicina (InO)	CD22	Induce roturas de DNA de doble cadena y toxicidad por caliqueamicina.
Blinatumomab	CD19	Citotoxicidad de linfocitos CD3 contra linfocitos CD19.
Tisagenlecleucel	CD19	Citotoxicidad de CAR T-cells contra linfocitos CD19.

A pesar de los tratamientos anteriores, hay pacientes que precisan para su curación un trasplante de progenitores hematopoyético (TPH) cuando sigue existiendo EMR, recidivas o factores iniciales de mal pronóstico. La mejor opción será un Alo-TPH de un hermano con locus de antígeno de histocompatibilidad (HLA) idéntico o casi idéntico. Si no existe esta posibilidad, el TPH se realizará de un donante no emparentado compatible o de sangre de cordón umbilical. Otra opción es el trasplante haploidéntico, con compatibilidad HLA de solo el 50%. En el TPH haploidéntico se debe administrar altas dosis de ciclofosfamida tras el procedimiento⁶⁸.

La respuesta a los tratamiento varía considerablemente de unos pacientes a otros, siendo la edad un factor fundamental que condiciona la respuesta. Así, se consigue curar a algo más de la mitad de los lactantes, al 90% de los niños y adolescentes jóvenes, al 60% de los adultos jóvenes, al 30-40% de los adultos de más de 45 años y únicamente al 10-15% de los pacientes mayores de 65 años^{39,69}.

CONCLUSIONES

A partir de la revisión bibliográfica llevada a cabo en este trabajo podemos concluir:

1. La leucemia linfoblástica aguda constituye un grupo de entidades oncohematológicas cuya incidencia en la población pediátrica es elevada, desciende en la adolescencia, es poco frecuente en la población adulta y a partir de los 50 años de edad vuelve a incrementarse.

2. Gracias a la intensificación de las dosis de quimioterapia y el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se han conseguido tasas elevadas de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes pediátricos y adultos jóvenes, que rondan el 90%.

3. Es una enfermedad multifactorial lo que contribuye a la gran heterogeneidad de esta patología. Son varios los factores etiológicos: endógenos, exógenos y genéticos implicados en el desarrollo de la enfermedad que dan lugar a alteraciones citogenéticas en etapas tempranas del desarrollo linfoide, sin embargo, en muchas ocasiones, aparece como alteraciones genómicas de novo.

4. Existe una gran variabilidad de presentación clínica. En muchas ocasiones las manifestaciones clínicas que se presentan son una combinación de síntomas constitucionales y signos propios de la insuficiencia medular y de la infiltración de blastos en los distintos órganos.

5. El diagnóstico definitivo se realiza mediante técnicas citoquímicas, morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas del aspirado de la médula ósea. Estas pruebas no sólo permiten caracterizar la patología de cada paciente sino que también establecen un pronóstico y, por tanto, sirven para guiar el tratamiento.

6. El empleo de la citometría de flujo paramétrica ha permitido la detección de enfermedad mínima residual facultando para predecir el riesgo de recidiva antes de que aparezcan manifestaciones hematológicas y/o clínicas. En la actualidad se incluye en los esquemas de tratamiento y sirve para intensificar el tratamiento o consolidar un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico en los pacientes con enfermedad mínima residual positiva, y para evitar tratamientos agresivos en los que es indetectable la enfermedad mínima residual.

7. Uno de los avances más notables de los últimos años en el tratamiento, es el uso de anticuerpos monoclonales y CAR T-cells. Estas terapias se dirigen específicamente al clon de células blásticas observándose una mejora en los resultados terapéuticos, son más tolerables y suponen una mejora en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

8. Los ensayos clínicos sobre el uso de CAR T-cells para el tratamiento de LLA-B han dado resultados prometedores, especialmente en casos de resistencia a quimioterapia intensiva o recidivas. El tisagenlecleucel está aprobado por la FDA en EEUU para pacientes de hasta 25 años, no obstante, es necesario seguir investigando en esta línea con el objetivo de que esta terapia se pueda utilizar más ampliamente en otros colectivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Figuera A, Sierra J. Leucemias. Concepto y clasificación. Leucemias agudas. En: Moraleda JM. *Pregrado De Hematología*. 4ª ed. Madrid: Luzan 5; 2017. p. 227-264.
2. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91: 1645–1666.
3. Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, et al. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2015; 8: 57-70.
4. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013; 381:1943-1955.
5. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Pizzo A, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6ª ed. Philadelphia: Williams & Wilkins Publishers; 2011. p.518-565.
6. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* [Internet]. 2017[citado 2 de Abril 2018];7(6). Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520400/
7. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, Loudin ML, Liu W, Zhang J et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor and down syndrome associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009; 41: 1243–1246
8. Mullighan CG. Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2013; 50:314-324.
9. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*. 2015; 125:3977-3987.
10. Taylor KH, Briley A, Wang Z, Cheng J, Shi H, Caldwell CW. Aberrant epigenetic gene regulation in lymphoid malignancies. *Semin Hematol* 2013; 50:38-47.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451–458.
12. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and Subclassification of acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterranean Journal of Hematology And Infectious Disease* [Internet]. 2014;6(1) Disponible en: <http://www.mjhid.org/index.php/mjhid/issue/view/39>
13. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993;82:343-362.
14. Mullighan CG. The genomic landscape of acute lymphoblastic leukemia in children and young adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014; 174-80.
15. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391–2405.
16. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015; 121: 2517–2528.
17. Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral*. 2016; XX(6): 380-389.
18. Klatt EC. *Robbins and Cotran Atlas of Pathology*. 3ª ed. Barcelona: Elviesier; 2016. p-73.

19. Chattopadhyay PK, Roederer M. Cytometry: today's technology and tomorrow's horizons. *Methods*. 2012;57(3):251-8.
20. Muccio VE, Saraci E, Gilestro M, Oddolo D, Ruggeri M, Caltagirone S, et al. Relevance of simple preparation for flow cytometry. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40(2):152-158.
21. Wood BL. Principles of minimal residual disease detection for hematopoietic neoplasms by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2016;90(1):47-53.
22. Lonardo F. Genomic microarrays in prenatal diagnosis. *World J Med Genet*[Internet]. 2013[citado 3 de Mayo 2018]; 3(4): 14. Disponible en: www.wjgnet.com/2220-3184/full/v3/i4/41.htm
23. Palacios MG, Pérez LS. Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII (8): 515-528
24. Ghazavi F, Lammens T, Van Roy N, Poppe B, Speleman F, Benoit Y, et al. Molecular basis and clinical significance of genetic aberrations in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol*. 2015; 43 (8): 640-53
25. Hernández J.M, Prósper F. Citogenética en Hematología. En: Moraleda JM. *Pregrado De Hematología*. 4ª ed. Madrid: Luzan S; 2017. p. 684
26. Vizcaino M, Lopera JE, Martínez L, Martínez L, De los Reyes I, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Rev Colomb Cancerol*[Internet]. 2015 [citado en 10 de Mayo 2018]; 20:17-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2015.08.003>
27. Pawlina W. *Histology: A text and atlas. With correlated cell and Molecular Biology*. Philadelphia: 7ª ed. Wolters Kluwer; 2016. p.333.
28. Shinden Y, Sugimachi K, Tannaka F, Fujiyoshi K, Kijima , Natsugoe D, et al. Clinicopathological characteristics of disseminated carcinomatosis of the bone marrow in breast cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2018; 8(1): 93-98.
29. Cheng L, Bostwick DG. *Essentials of Anatomix Pathology*. 4ª ed. New York: Springer; 2016.
30. Ganzel C, Rowe JM. Prognostic factors in adult acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011; 25(6):1163-87.
31. Coustan-Smith E, Song G, Clark C, Key L, Liu P, Mehrpooya M, et al. New markers for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; 117:6267-6276.
32. Van Dongen JJ, Van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015;125: 3996-4009.
33. Corto NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, O'Brien SM , Cortes JE *et al* . Impacto de la respuesta molecular completa en la supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma Filadelfia. *Blood*. 2016; 128: 504-507.
34. Patel B, Kirkwood A, Dey A, Rowntree C, McMillan A, Marks D, *et al* . *Viabilidad de la asparaginasa pegilada (PEG-ASP) durante la inducción en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA): resultados de la Prueba Multicéntrica de Fase 3 del RU UKALL 14*. 2013.
35. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, Marks DI, McMillan AK, Menne TF et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia*. 2017; 31(1): 58-64.

36. Stock W, Luger SM, Advani AS, Geyer S, Harvey RC, Mullighan CG *et al.* Favorable Outcomes for Older Adolescents and Young Adults (AYA) with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Early Results of US Intergroup Trial C10403. *Blood*. 2014; 124:796.
37. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. Nuevos conocimientos sobre la fisiopatología y la terapia de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Cáncer* 2015; 121: 2517-2528.
38. Buckley SA, Appelbaum FR, Walter RB. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease at the time of transplantation in acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(5):630-41.
39. Ribera JM, Vives S. Avances en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica del adulto. *Medicina Clínica*. 2017;149 (3):119-121.
40. Bassan, R. y Hoelzer, D. Terapia moderna de la leucemia linfoblástica aguda. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 532-543.
41. Narayanan, S, Shami PJ. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 81: 94-102.
42. Kantarjian, HM, O'Brien, S., Smith, TL y col. Resultados del tratamiento con hiper-CVAD, un régimen de dosis intensiva, en leucemia linfocítica aguda en adultos. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 547-561.
43. Kantarjian, H., Thomas, D., O'Brien, S. y col. Resultados de seguimiento a largo plazo de ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona (Hyper-CVAD), un régimen de dosis intensiva, en la leucemia linfocítica aguda en adultos. *El cáncer*. 2004 ; 101 : 2788-2801
44. Advani A. Antibodies: Immunoconjugates and autologous cellular therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015; 28:116-23.
45. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(26):4010-6.
46. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375:1044–53.
47. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387: 2402–11.
48. Sasaki K, Kantarjian HM, Ravandi F, Daver N, Kadia TM, Khouri RB et al. Frontline Ofatumumab in Combination with Hyper-CVAD for Adult Patients with CD-20 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Interim Result of a Phase II Clinical Trial. Poster presented at the American Society of Hematology 58th Annual Meeting and Exposition. 2 December 2016, San Diego, CA, USA, 2016.
49. Ai J, Advani A. Current status of antibody therapy in ALL. *Br J Haematol*. 2015; 168(4):471-80
50. Shah NN, Stevenson MS, Yuan CM, Richards K, Delbrook C, Kreitman R *et al.* Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 964–969.
51. Piccaluga PP, Arpinati M, Candoni A, Laterza C, Paolini S, Gazzola A *et al.* Surface antigens analysis reveals significant expression of candidate targets for immunotherapy in adult acute lymphoid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 325–327.
52. Advani AS, McDonough S, Coutre S, Wood B, Radich J, Mims M *et al.* SWOG S0910: a phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2014; 165: 504–509.
53. Sharkey RM, Govindan SV, Cardillo TM, Goldenberg DM. Epratuzumab–SN-38: A New Antibody–Drug Conjugate for the Therapy of Hematologic Malignancies. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 224–234.

54. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W *et al.* Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375: 740–753.
55. Thota S, Advani A. Inotuzumab ozogamicina en la recaída de la leucemia linfoblástica aguda de células B. *Eur J Haematol.* 2017; 98 (5): 425-434.
56. Shor B, Gerber HP, Sapra P. Desarrollo preclínico y clínico de inotuzumab-ozogamicina en neoplasias malignas hematológicas. *Mol Immunol.* 2015; 67 (2 Pt A): 107-116.
57. Advani AS, Stein AS, Kantarjian HM, Shustov AR, DeAngelo DJ, Ananthakrishnan R *et al.* A Phase II Study of Weekly Inotuzumab Ozogamicin (InO) in Adult Patients with CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Second or Later Salvage. *Blood* 2014; 124: 2255.
58. Jabbour E, O'Brien S, Thomas D, Sasaki K, Garcia-Manero G, Ravandi F *et al.* Inotuzumab Ozogamicin (IO) in Combination with Low-Intensity Chemotherapy (mini-hyper-CVD) as Frontline Therapy for Older Patients (pts) and as Salvage Therapy for Adult with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 124:794.
59. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, *et al.* Blina-tumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376:836–47.
60. Aldoss I, Bargou RC, Nagorsen D, Friberg GR, Baeuerle PA, Forman SJ. Redirec-ting T cells to eradicate B-cell acute lymphoblastic leukemia: Bispecific T-cellengagers and chimeric antigen receptors. *Leukemia.* 2017;31:777–87.
61. Maus, M, Levine B. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist. *The Oncologist.* 2016. 21(5): 608-617.
62. Maus MV, June CH. Making Better Chimeric Antigen Receptors for Adoptive T-cell Therapy. *Clin Cancer Res.* 2016 April 15;22(8):1875-84.
63. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015; 125: 4017-23.
64. Maude SL. Future derections in chimeric antigen receptor T cell therapy. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29:27-33.
65. Geldres C, Savoldo B, Dotti G. Chimeric antigen receptor-redirected T cells return to the bench. *Seminars in Immunology.* 2016; 28:3-9.
66. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ *et al.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1507–1517.
67. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell thrapy. *Mol Ther Oncolytics.* [Internet] 2016[citado 20 de Mayo 2018]; 3: 16011 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2372770516300353>.
68. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, *et al.* Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and ara candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012; 120: 1868-76.
69. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, *et al.* Childhood acute lymphoblastic leukemia: Progress through collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33:2938-48.

ANEXO I Algoritmo de diagnóstico de LLA

