

**Leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos:  
actualización sobre el diagnóstico y tratamiento**

# Bienvenida y presentaciones

# Leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos: actualización sobre el diagnóstico y tratamiento

**Mark R. Litzow, MD**

*Profesor de medicina*

*Director del Grupo Orientado a la Enfermedad Mieloide*

*Presidente del Comité sobre la Leucemia, ECOG-ACRIN*

[Grupo Oncológico Cooperativo del Este - Red de Imagenología  
del Colegio Americano de Radiología]

Mayo Clinic

Rochester, MN

# Divulgación

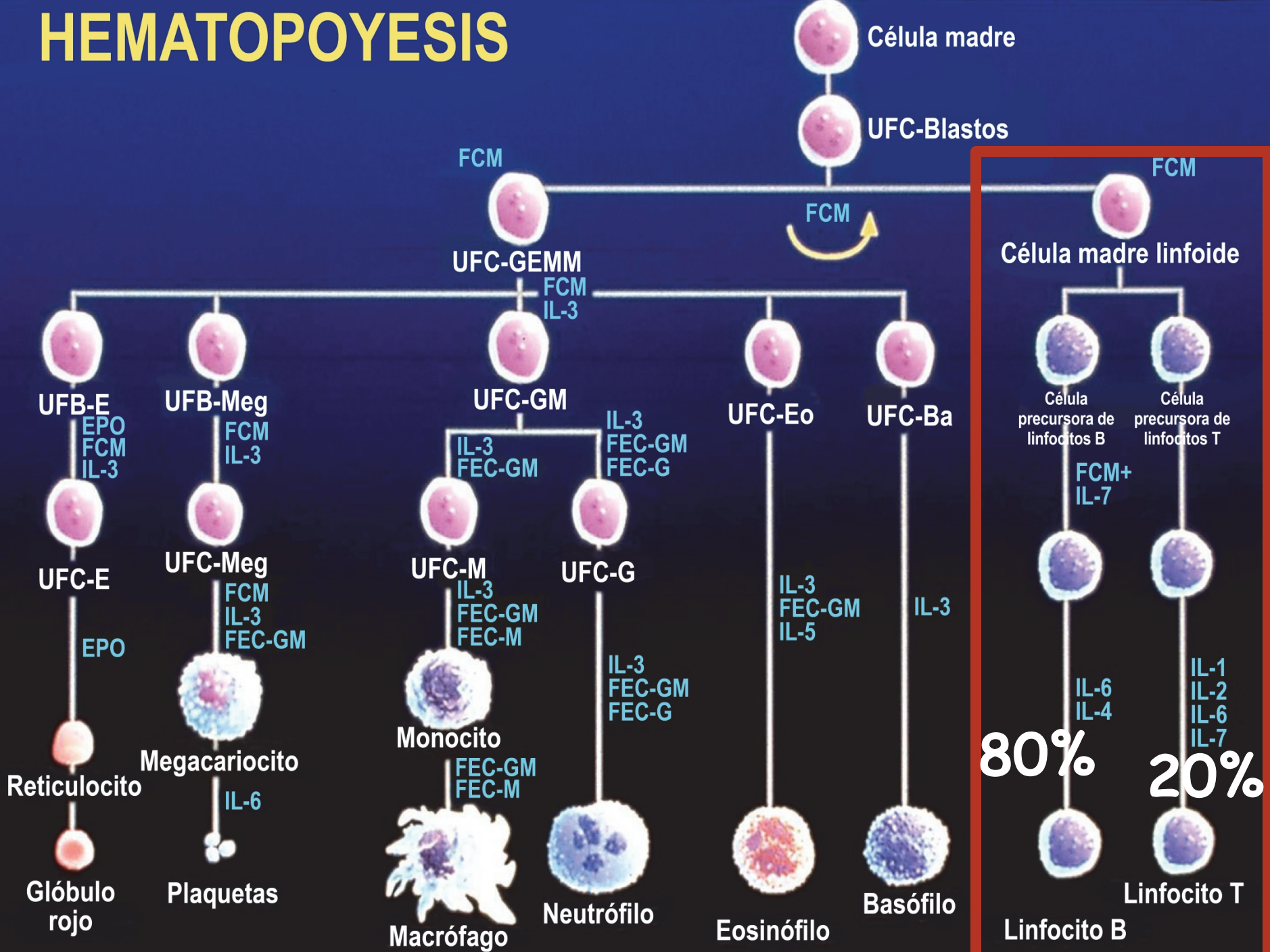
**Mark R. Litzow, MD**

*Asesoría: Amgen Inc., Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.*

# Objetivos de la presentación

- Explicar cómo se diagnostica la LLA
- Describir el papel que juega la citogenética en la planificación del tratamiento
- Examinar las opciones actuales de tratamiento, tanto para pacientes recién diagnosticados como para los que sufren una recaída o tienen una enfermedad resistente al tratamiento
- Hablar sobre el papel que juegan los ensayos clínicos en el avance del tratamiento para la LLA
- Examinar los tipos de efectos secundarios y cómo manejarlos
- Evaluar la importancia de la comunicación abierta con el equipo de profesionales médicos

# HEMATOPOYESIS



# Notas correspondientes a la diapositiva 5:

UFC-Blastos = unidad formadora de colonias de blastos

FCM = factor de célula madre

UFC-GEMM = unidad formadora de colonias de granulocitos/eritrocitos/ monocitos/megacariocitos

IL = interleucina

UFB-E = unidad formadora de brotes de eritrocitos

EPO = eritropoyetina

UFC-E = unidad formadora de colonias de eritrocitos

UFB-Meg = unidad formadora de brotes de megacariocitos

UFC-Meg = unidad formadora de colonias de megacariocitos

FEC-GM = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

UFC-GM = unidad formada de colonias de granulocitos y monocitos

UFC-M = unidad formadora de colonias de megacariocitos

FEC-M = factor estimulante de colonias de macrófagos

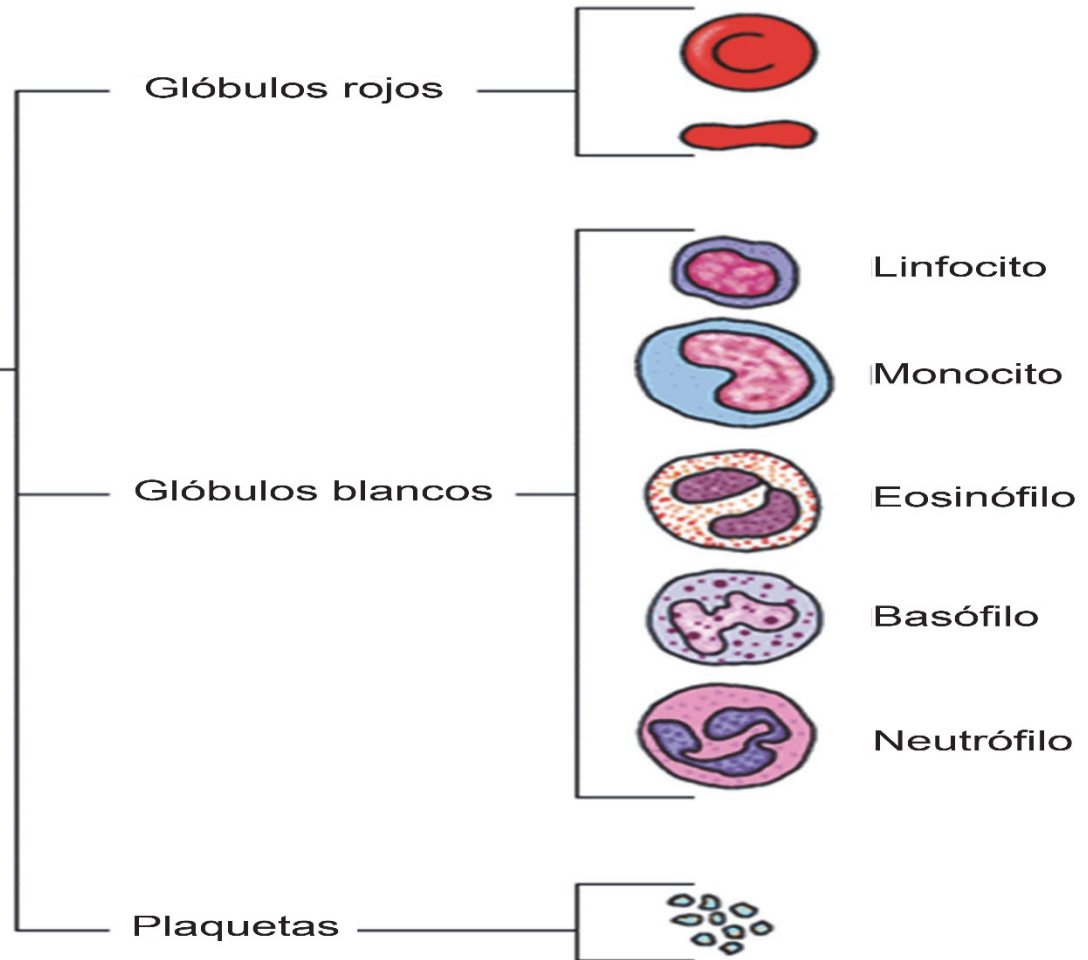
FEC-G = factor estimulante de colonias de granulocitos

UFC-Eo = unidad formadora de colonias de eosinófilos

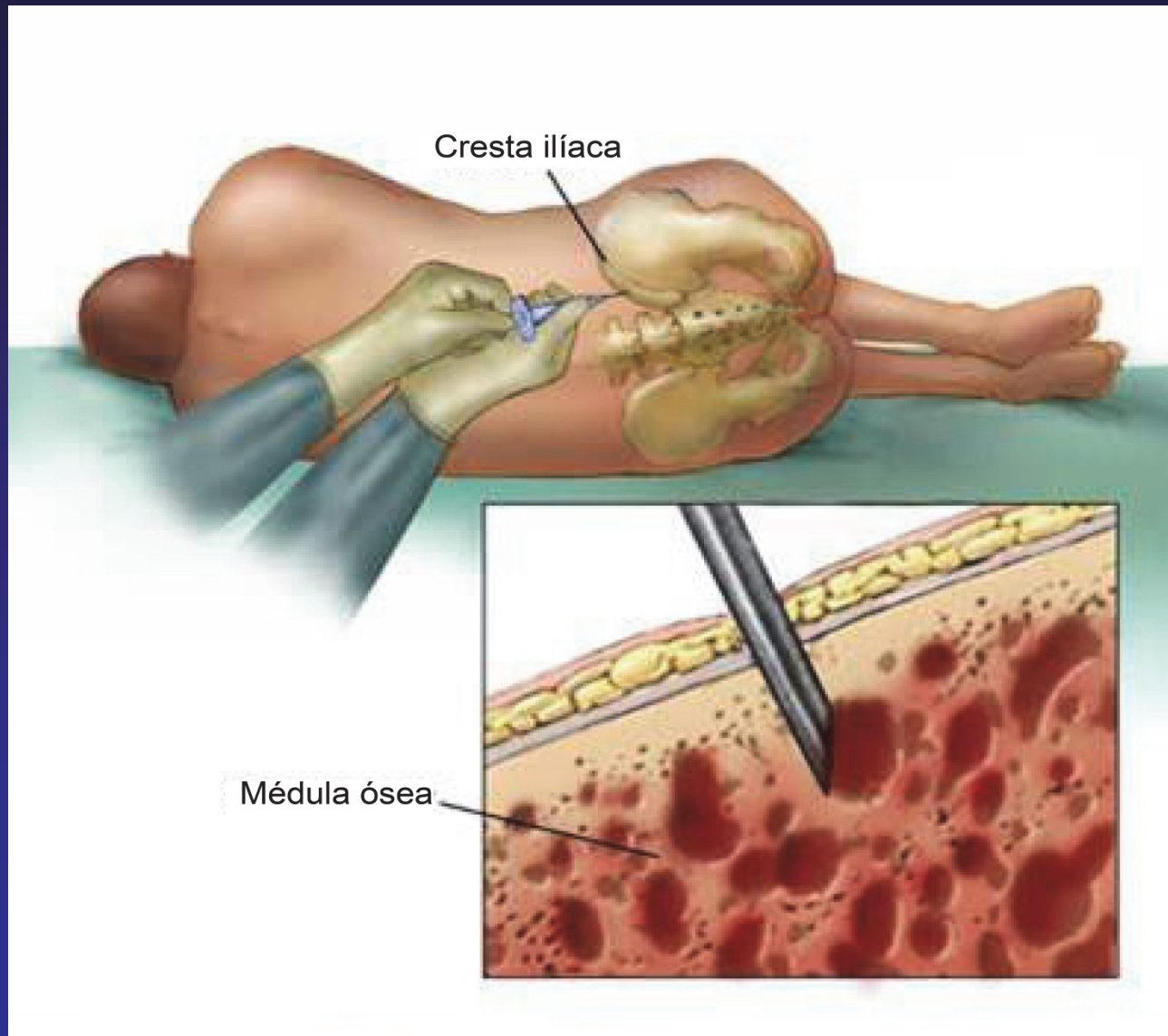
UFC-Ba = unidad formadora de colonias de basófilos

FCM+ = presencia de factor de células madres

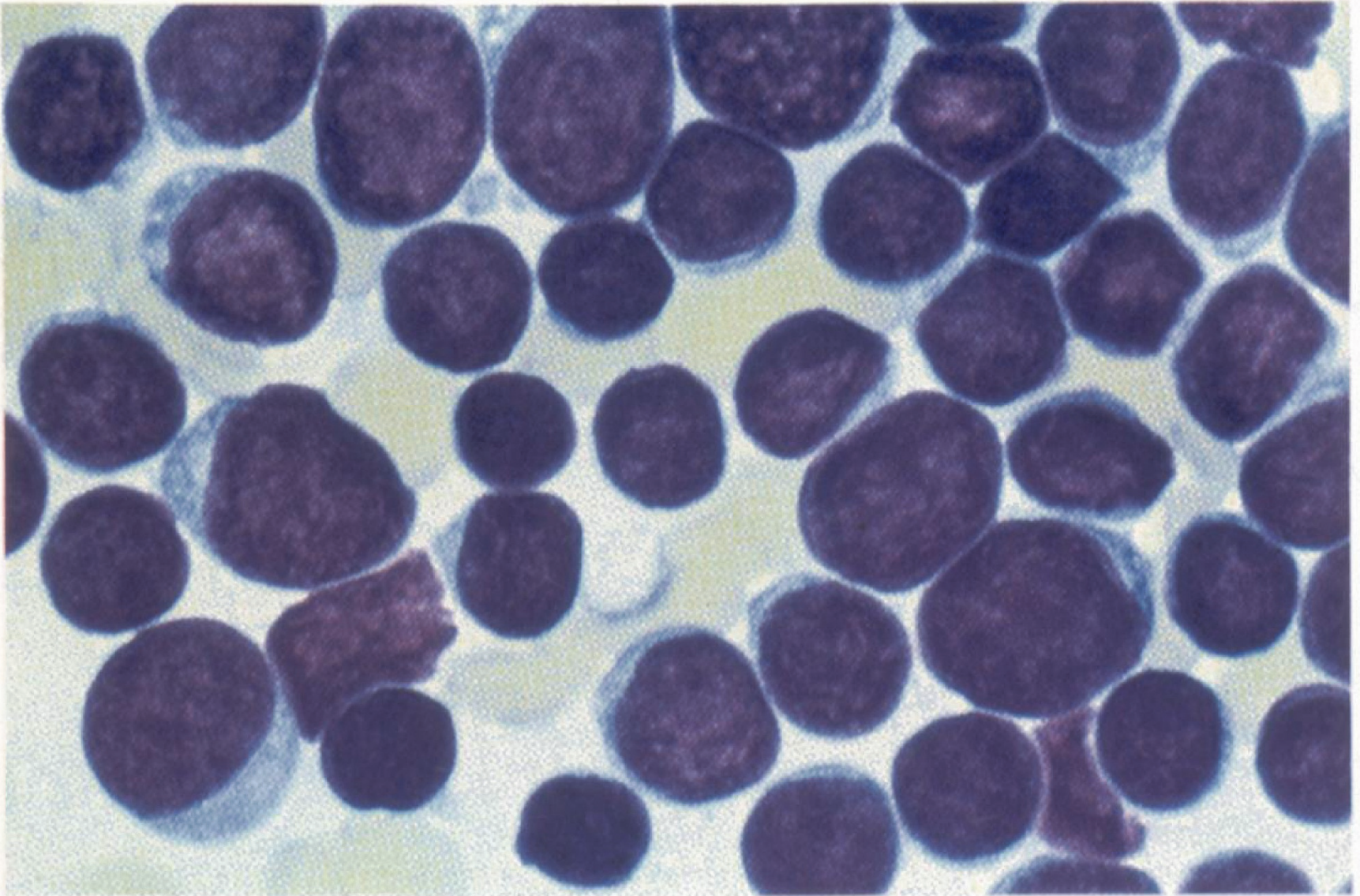
# MÉDULA ÓSEA Y CÉLULAS SANGUÍNEAS



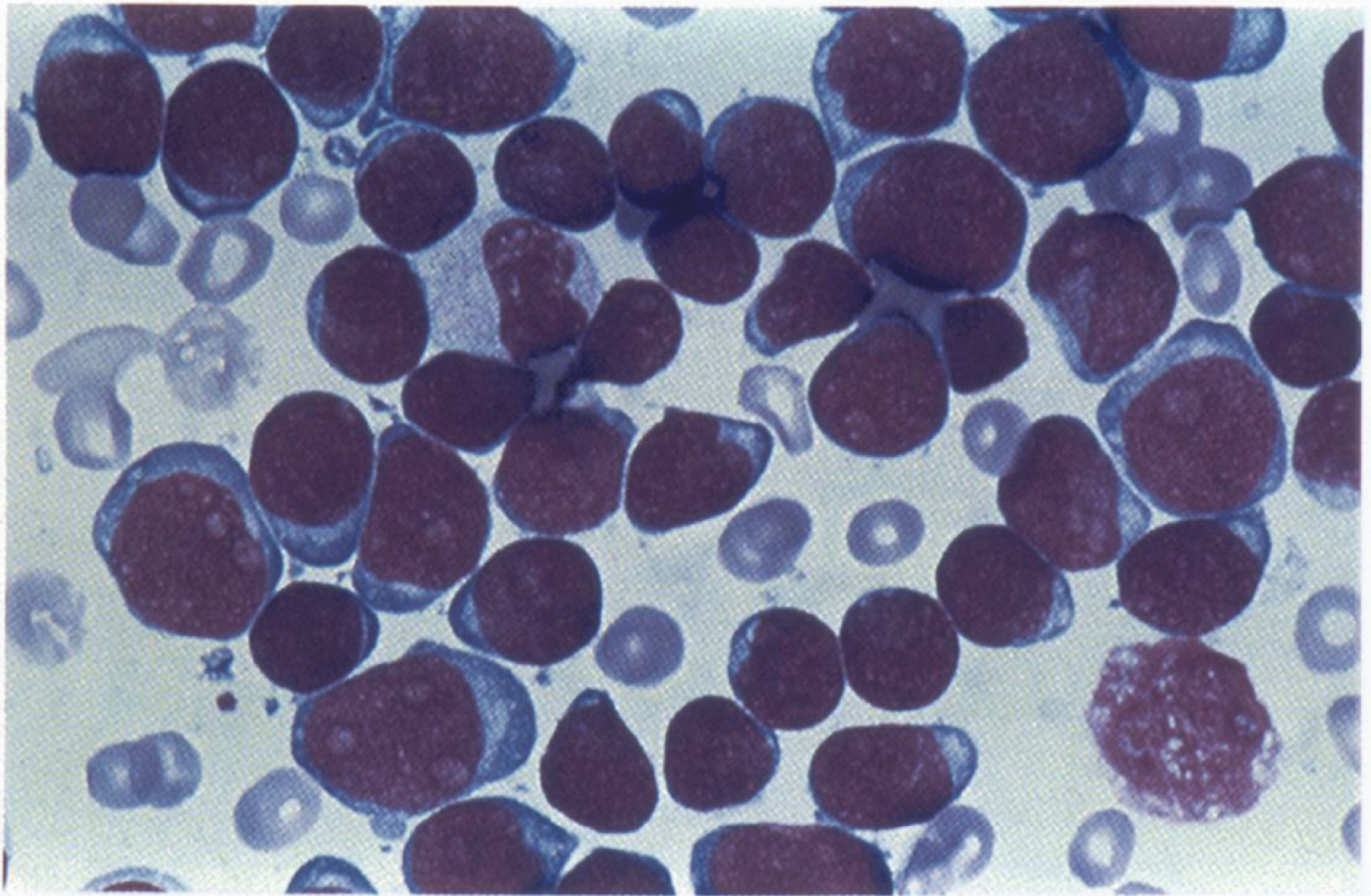
# BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA





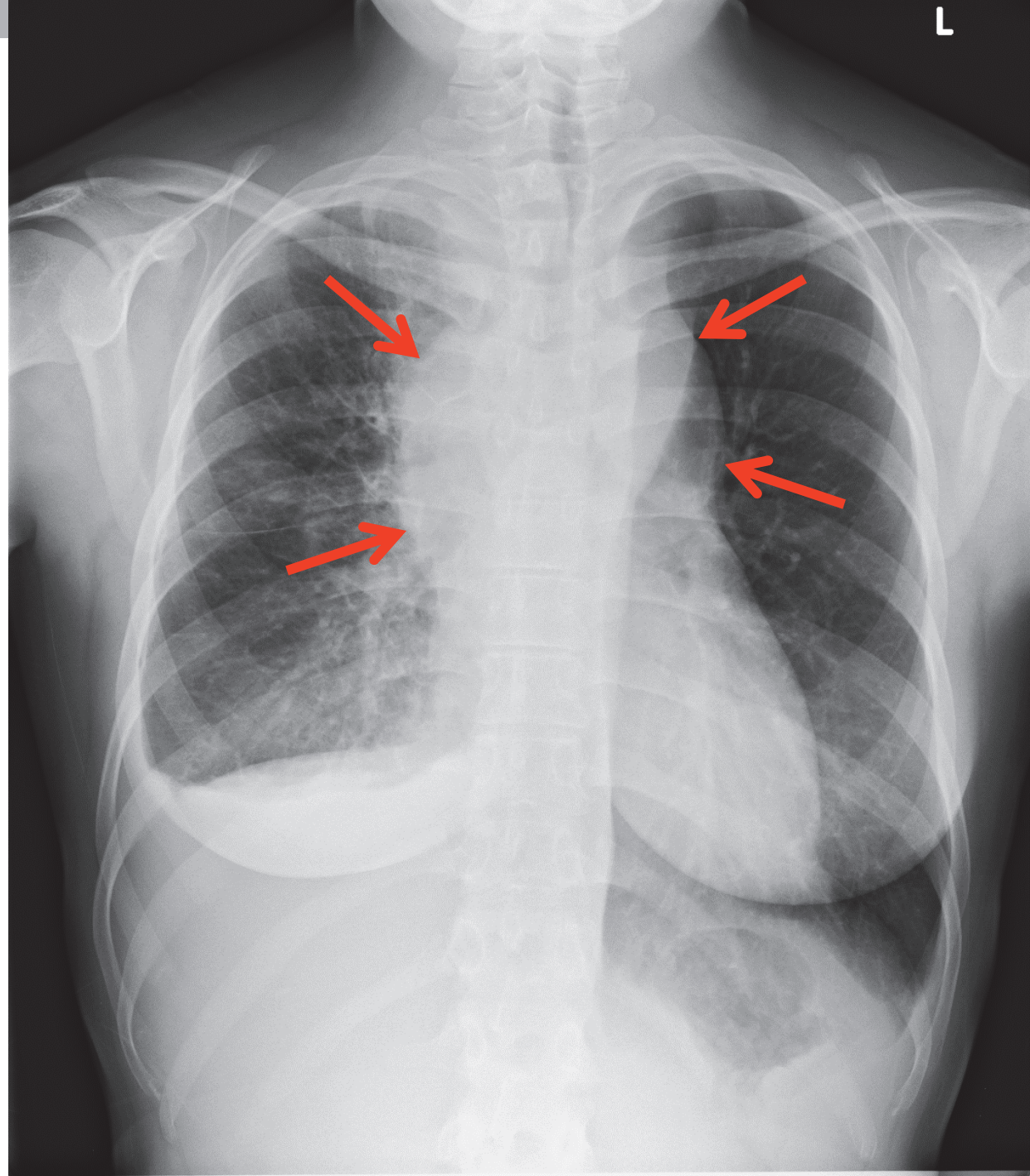


**Figura 2-2** Médula ósea con predominancia de linfocitos pequeños con alto índice nuclear-citoplasmático y nucleolos pequeños indistintos. L1 (X1000).



**Figura 2-3** Médula ósea con muchos linfoblastos grandes con bajo índice nuclear-citoplasmático, núcleos ligeramente irregulares y algunos nucleolos prominentes. L2 (X400). Cortesía de John M. Bennett.

Masa tumoral en el pecho de un paciente con LLA



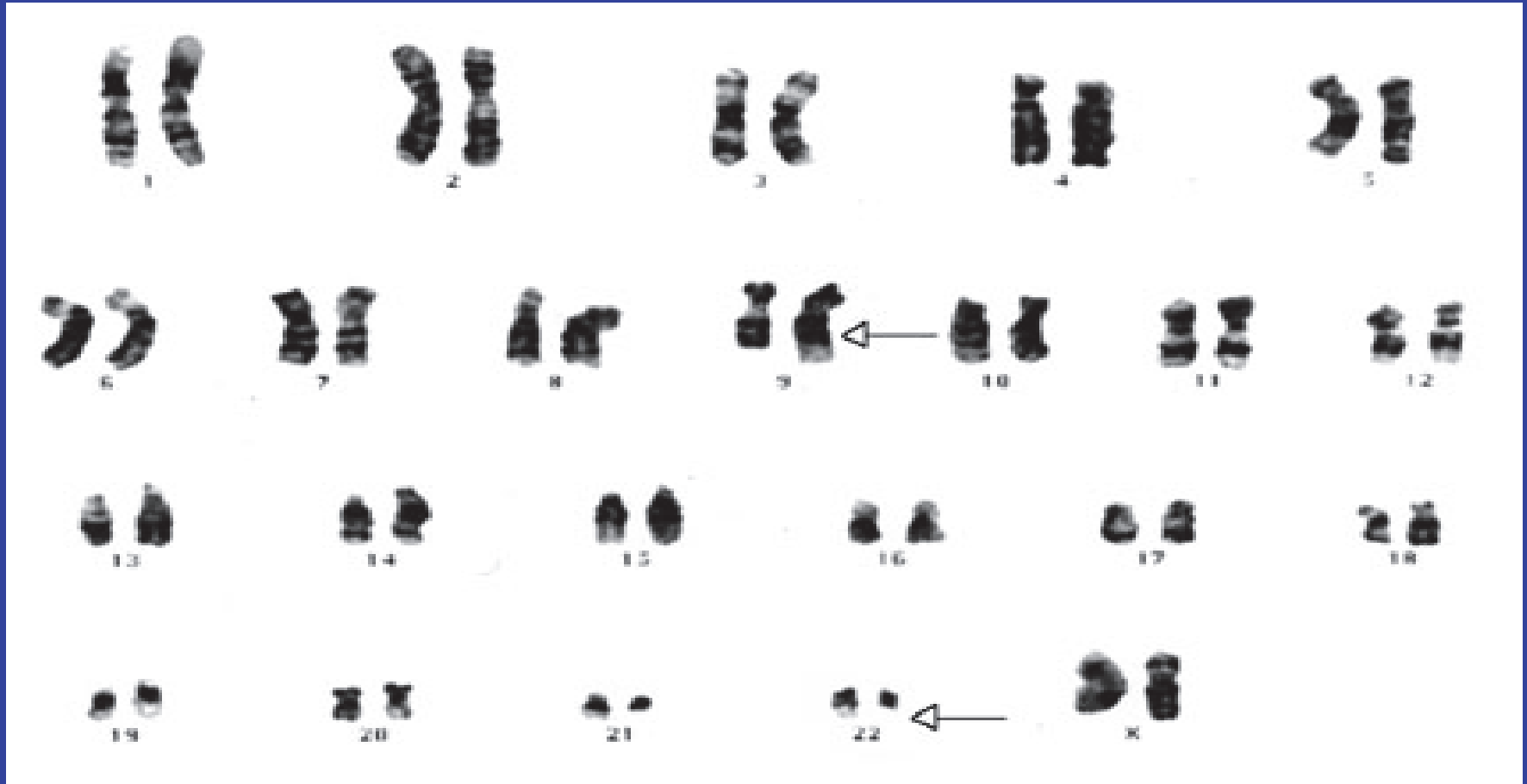
# Leucemia linfoblástica aguda: epidemiología

- 6,000 casos por año diagnosticados en los Estados Unidos
- Dos tercios de los casos se presentan en niños
- Representa el 75% de todos los casos de leucemia aguda en niños y del 10-20% de todos los casos de leucemia aguda en adultos
- La incidencia más alta se presenta a los 4 años de edad en niños y a una edad mayor de 65 años en adultos

# CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES según la Organización Mundial de la Salud

- NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFOIDES PRECURSORAS
  - **Leucemia linfoblástica de células B** con:
    - Clasificación "no especificada de otra manera"
    - t(9;22)(q34;q11.2); *BCR/ABL1*
    - t(v;11q23); reordenamiento del gen *MLL*
    - t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
    - hiperdiploidia
    - hipodiploidia
    - t(5;14)(q31;q32); *IL-3-IGH*
    - t(1;19)(q23;p13.3); *E2A/PBX1 (TCF3-PBX1)*

# CROMOSOMA PHILADELPHIA $t(9;22)(q34;q11)$

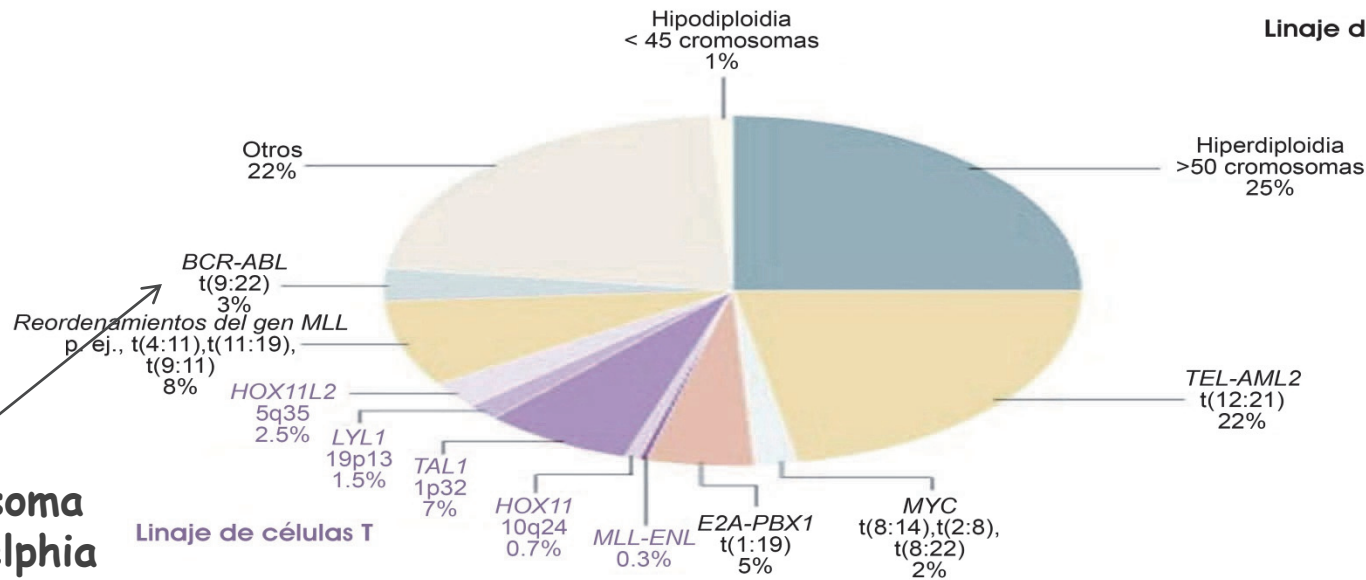


# CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES SEGÚN LA OMS

- NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFOIDES PRECURSORAS
  - **Leucemia/linfoma linfoblástico de células T**
    - Pro T sCD3-, cyCD3+, CD7+
    - Pre T CD7+, CD2+, CD5+
    - Células T corticales CD1a+
    - Células T maduras CD1a-
  - **Leucemia de células de Burkitt** (actualmente clasificada con el linfoma de Burkitt como una neoplasia de células B maduras)

Niños

Linaje de células B

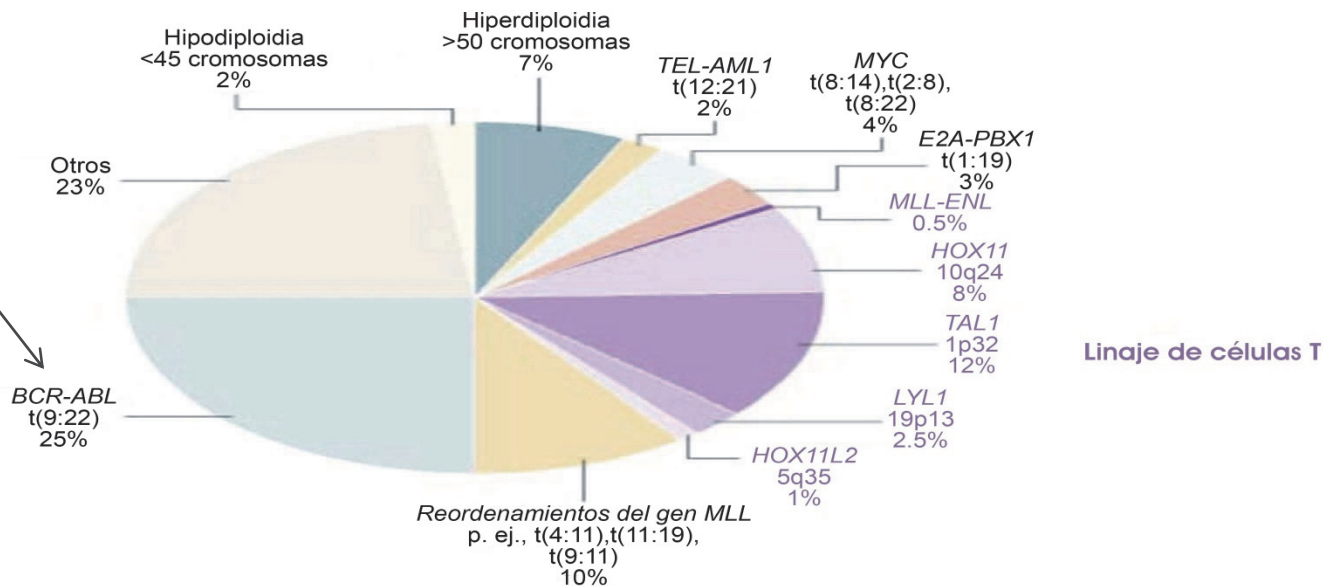


Cromosoma Philadelphia

Linaje de células T

Adultos

Linaje de células B



Linaje de células T



# FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS DE LA LLA EN ADULTOS

- Edad > 35 años
- Conteo de glóbulos blancos mayor de 30,000/ $\mu$ L (célula B); 100,000/ $\mu$ L (célula T)
- Citogenética: t(9;22), t(4;11), +8, -7, anomalías complejas, hipodiploide/casi triploide
- Tiempo hasta la remisión completa (RC) > 4 semanas
- Enfermedad residual mínima:  $>10(-3)$  a  $10(-4)$  después de la inducción,  $>10(-4)$  o en aumento después de la consolidación

# QUIMIOTERAPIA DE LA LLA EN NIÑOS: PERSPECTIVA HISTÓRICA

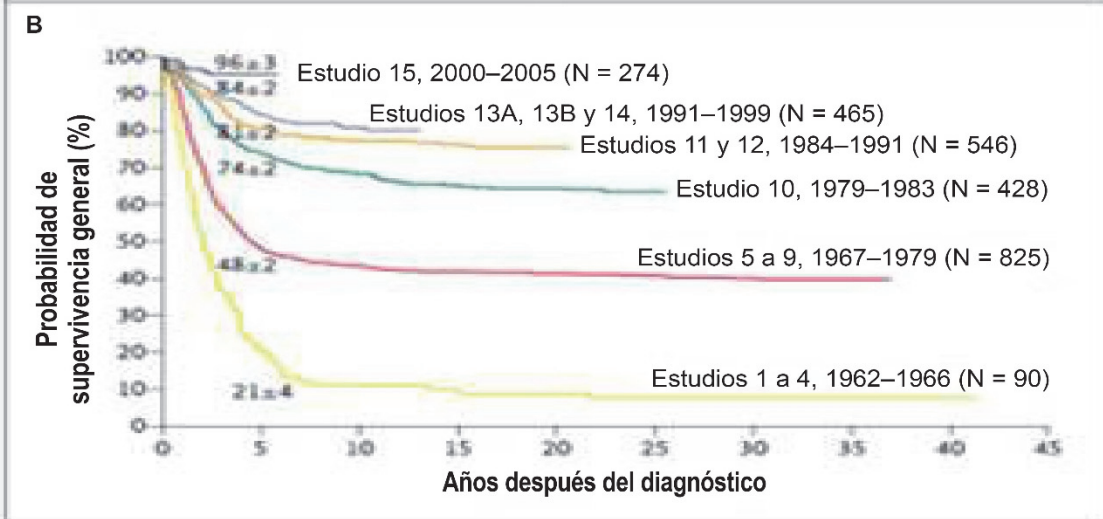
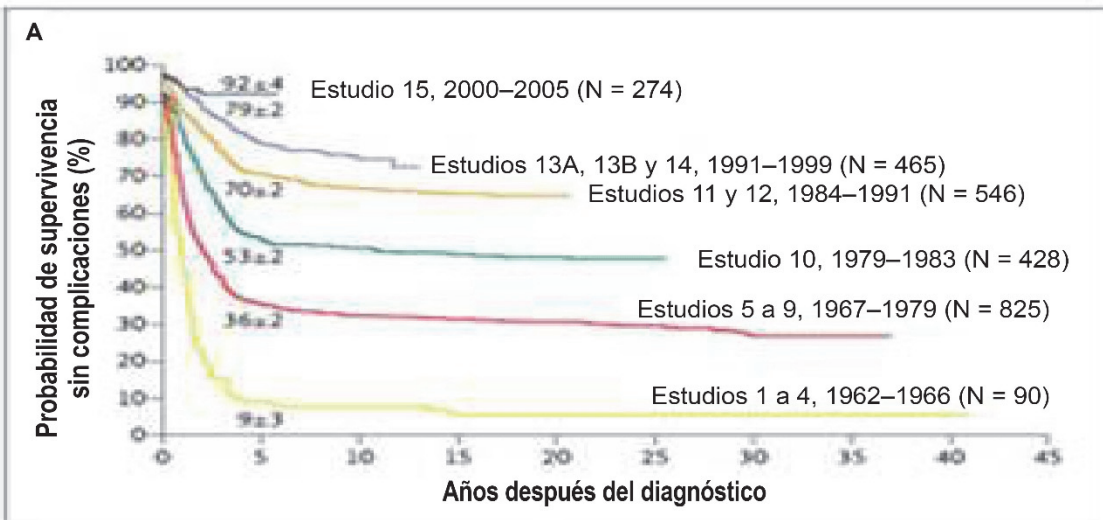
MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS SOLOS	FRECUENCIA DE RC (%)
Prednisona	57
Vincristina	55
Metotrexato	21
COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS	
Pred+VCR	85
Pred+6-MP	81
Pred+VCR+6-MP+MTX	94

RC = remisión completa, Pred = prednisona, VCR = vincristina, MTX = metotrexato, 6-MP = 6-mercaptopurina

# QUIMIOTERAPIA DE LA LLA EN NIÑOS: PERSPECTIVA HISTÓRICA

- Terapia completa: 4 fases (Pinkel, JAMA, 1971)
  - Inducción de la remisión completa con Pred+VCR
  - Dosis altas de antimetabolitos por vía intravenosa, diariamente durante una semana
  - Irradiación cerebroespinal
  - Terapia de mantenimiento prolongado con combinación de medicamentos por un periodo de 2 a 3 años

# Mejorías en los resultados de LLA pediátrica en 2255 pacientes tratados en el hospital St. Jude 1962-2005

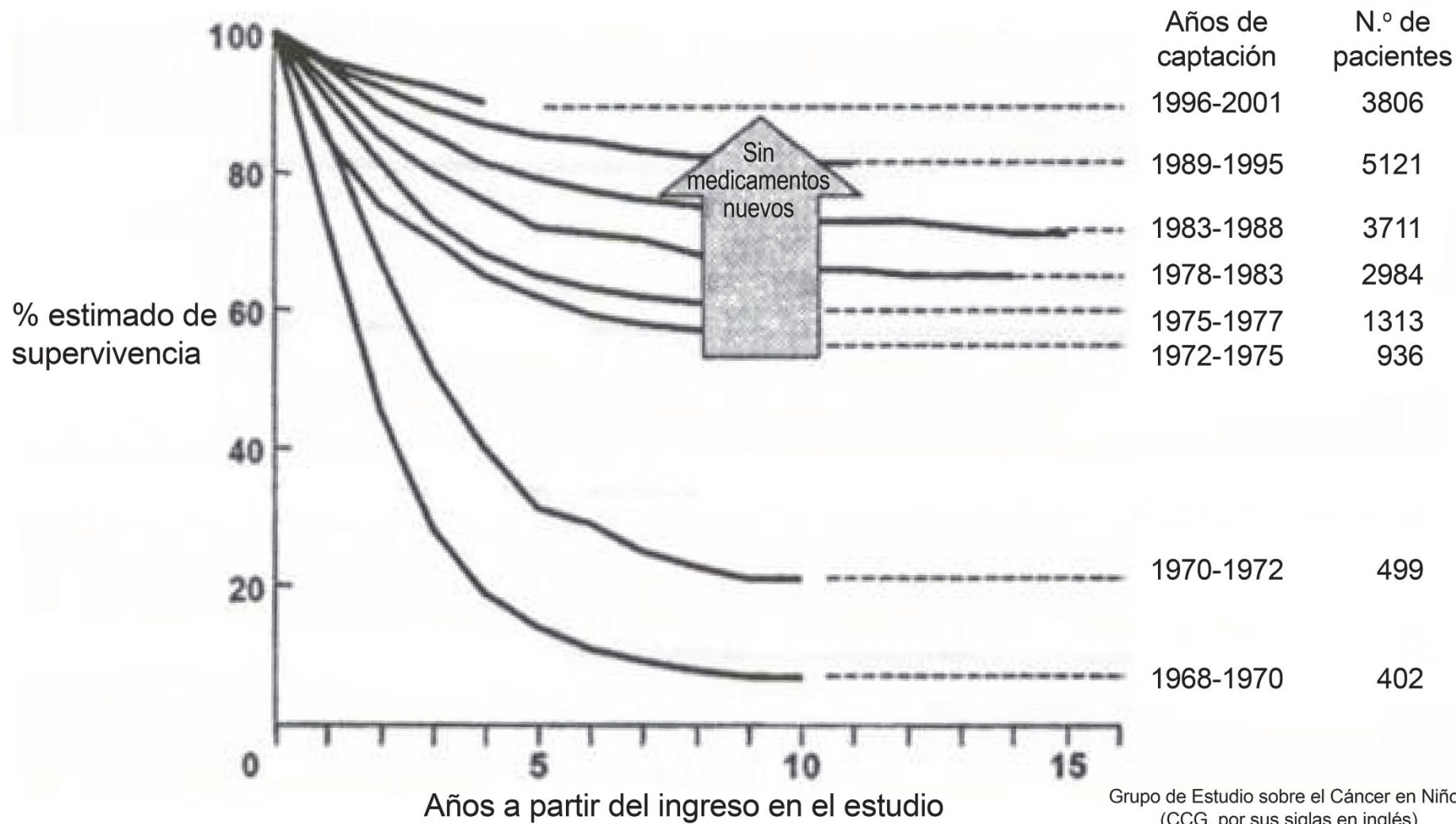


Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia sin complicaciones (Cuadro A) y de la supervivencia general (Cuadro B) en 2,628 niños con diagnósticos recientes de LLA.

Pui and Evans, NEJM 354:166, 2006

# Supervivencia de 18,772 niños y adolescentes con LLA que recibieron tratamiento en ensayos clínicos CCG secuenciales a lo largo de tres décadas

Tubergen DG, Bleyer A: The Leukemias. Nelson's Textbook of Pediatrics. 17th Ed, 2003, Saunders, Philadelphia, pp. 1694-8.



# TERAPIA DE LA LLA en adultos

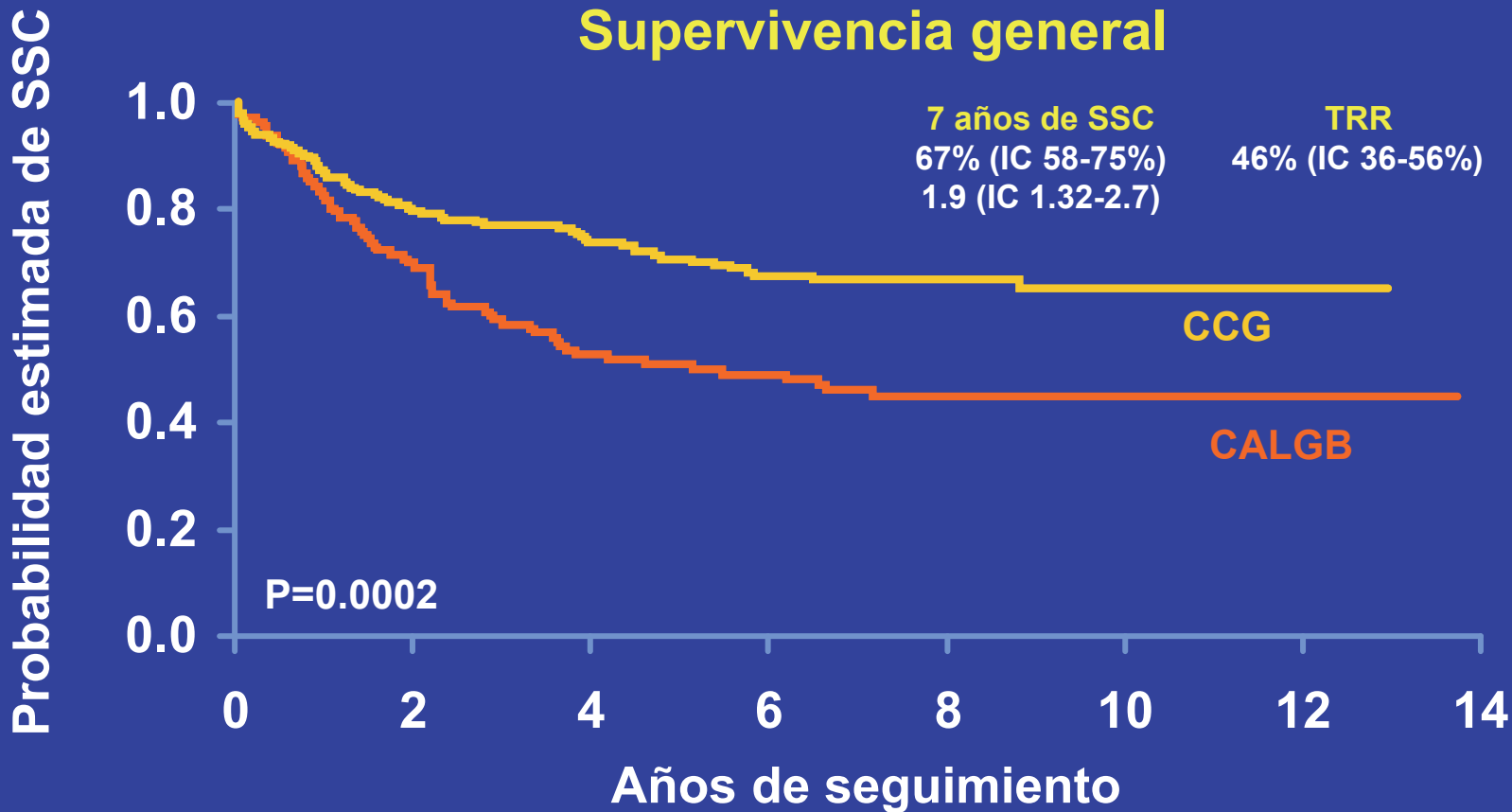
- Se basa en la experiencia con tratamientos pediátricos
- Sigue el esquema de 4 fases de "terapia completa"
- Incorporó nuevos medicamentos a medida que estuvieron disponibles, por ejemplo, la daunorrubicina (en 1967), la citarabina (en 1968) y la asparaginasa (en 1970)
- Incluye una terapia de consolidación intensificada con ciclos alternativos de medicamentos sin resistencia cruzada

# REGÍMENES ACTUALES DE TRATAMIENTO PARA LA LLA EN ADULTOS

- 1-2 meses de inducción con daunorrubicina, prednisona (Pred), vincristina (VCR), asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina y metotrexato (MTX)
- Tratamiento del cerebro y la médula espinal con MTX y radiación
- Intensificación/consolidación con los mismos medicamentos citados en el primer punto
- Terapia de mantenimiento prolongado con 6-mercaptopurina, MTX, VCR y PRED

# Comparación entre CCG y CALGB en los Estados Unidos

## Supervivencia general



En riesgo	197	151	131	98	57	19	2
	124	84	63	48	37	30	8

Stock W et al: Blood 112:1646, 2008



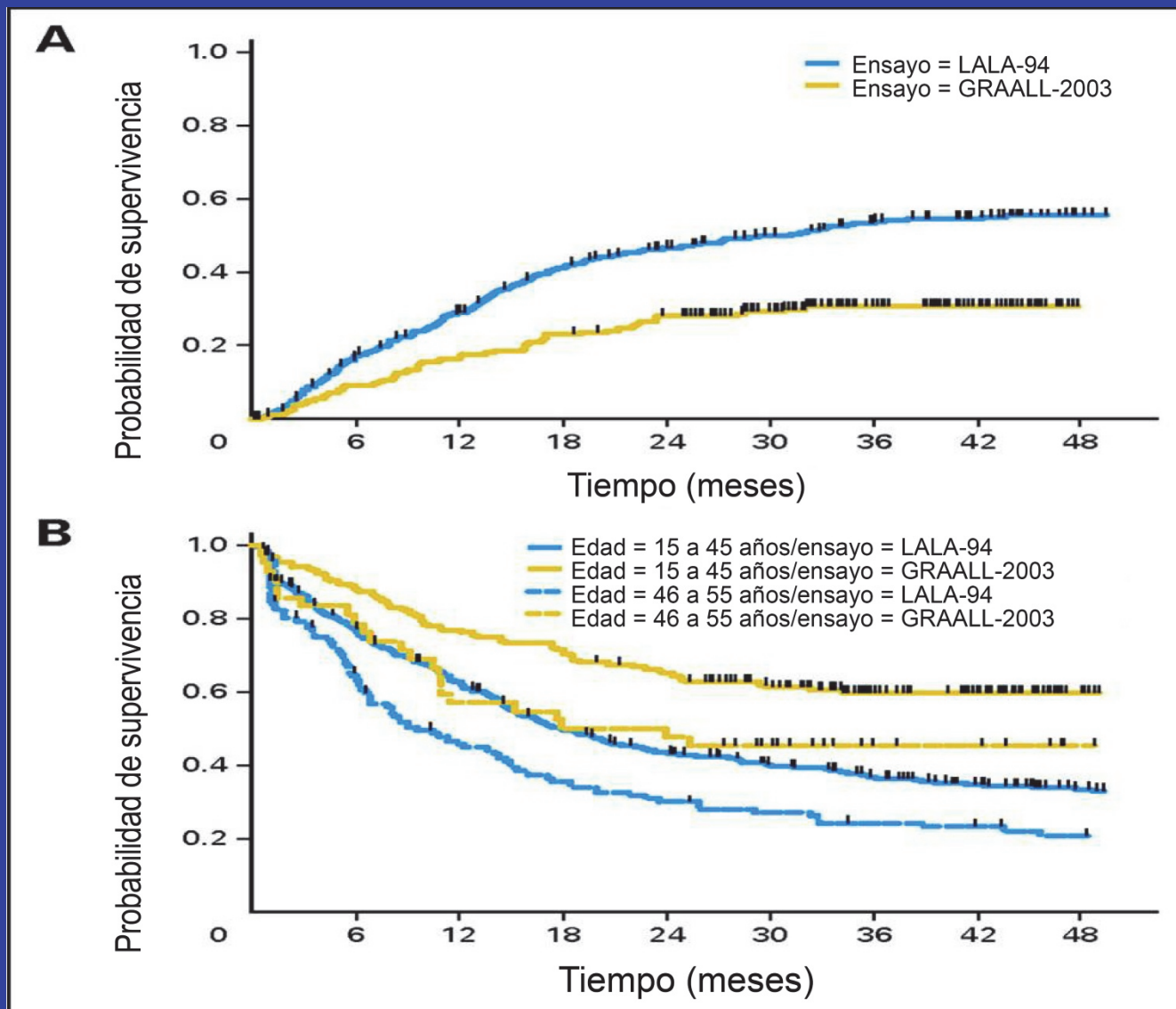
# Dosis acumulativas específicas posteriores a la remisión

	CCG (2 ensayos)	CALGB
VCR (mg/m <sup>2</sup> )	22/45	14
Citarabina (mg/m <sup>2</sup> )	1,800/2,400	1,200
DXM (mg/m <sup>2</sup> )	210/420	140
ASP (U/m <sup>2</sup> )	90,000/318,000	48,000
Doxorrubicina (mg/m <sup>2</sup> )	75/150	90
Clorfenamina (mg/m <sup>2</sup> )	3,000/4,000	3,000
MTX (intravenoso u oral) (mg/m <sup>2</sup> )	90/1,000	100
MTX intratecal/radioterapia de cráneo	132 mg/1,800 cGy	105 mg/2,400 cGy

Stock W et al: Blood 112:1646, 2008

# Enfoque pediátrico para la LLA en adultos

Resultados del GRALL-2003 en 212 pacientes de 15 a 60 años de edad, en comparación con 712 pacientes en el grupo LALA-94



Huguet F et al. JCO 2009;27:911-918

**Resultados favorables en adolescentes  
mayores y adultos jóvenes con  
leucemia linfoblástica aguda:  
resultados preliminares del Ensayo  
C10403 del Intergrupo Estadounidense  
Resumen N.º 796**

**W Stock, SM Luger, A Advani, S Geyer, RC Harvey, CG  
Mullighan, CL Willman, G Malnassy, E Parker, KM Laumann,  
B Sanford, G Marcucci, EM Paietta, M Liedtke, PM  
Voorhees, DF Claxton, MS Tallman, FR Appelbaum, H Erba,  
MR Litzow, RM Stone and RA Larson**

**En nombre de la Alianza para Ensayos Clínicos, el Grupo Oncológico  
Cooperativo del Este y el Grupo Oncológico del Suroeste**

# Intergrupo Estadounidense para adolescentes mayores y adultos jóvenes de 16 a 39 años de edad: C-10403

Captación completada el 15/sep/2012 (n = 300)

**I**

DNR  
VCR  
Pred  
Peg-Asp  
MTX-IT  
AraC-IT

**C**

Ciclofos.  
VCR  
Dex  
Peg-Asp  
Ara-C  
6-MP  
MTX-IT

**MI**

MTX  
VCR  
Peg-ASP  
MTX-IT

**IR**

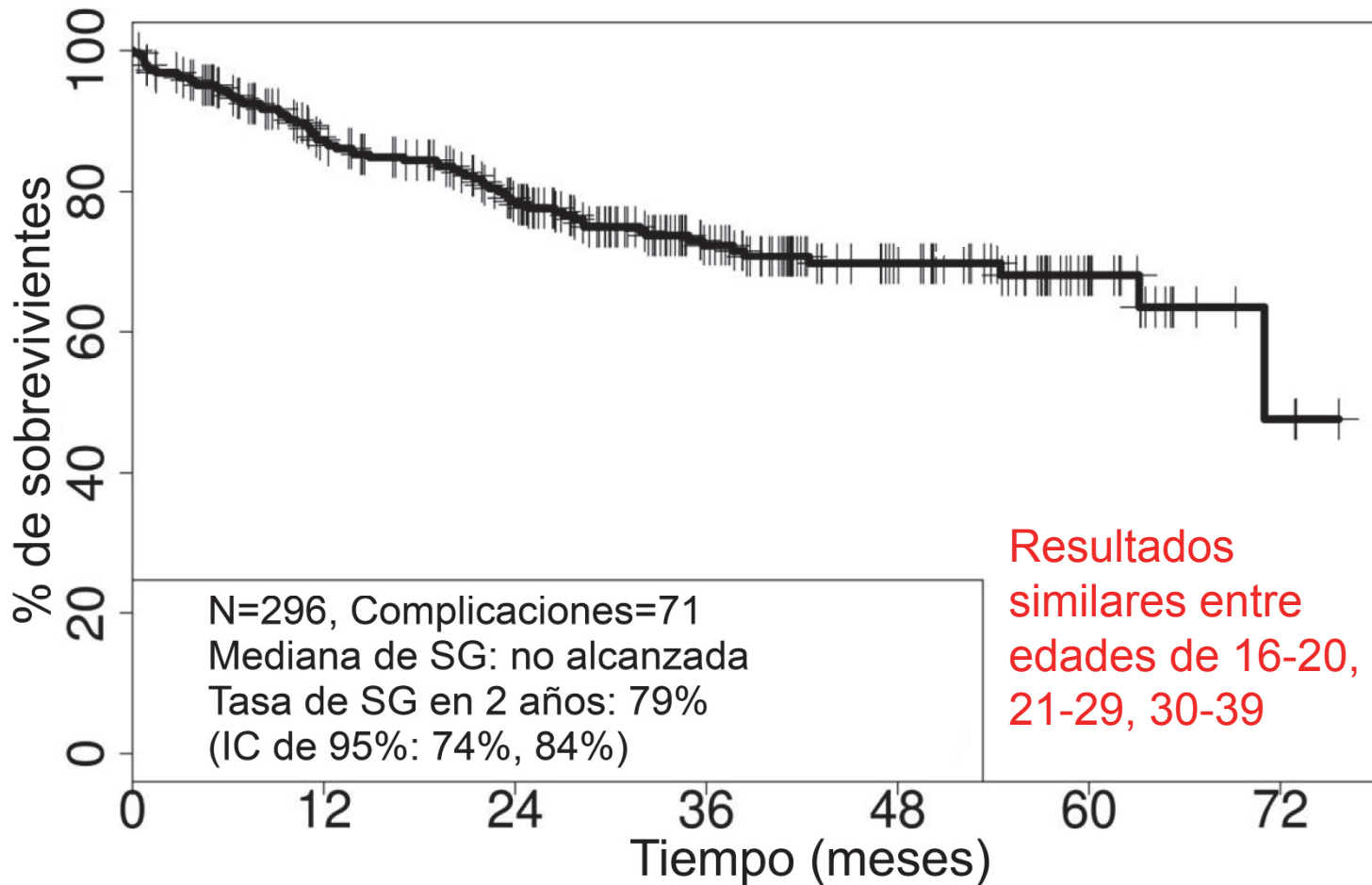
DOX  
Ciclofos.  
Dex  
Peg-Asp  
Ara-C  
6-TG  
MTX-IT

**M**

DEX  
VCR  
6-MP  
MTX  
MTX-IT

Los pacientes con LLA de células T reciben radioterapia profiláctica después de la IR; la terapia de mantenimiento sigue por 2 años (mujeres) a 3 años (hombres)

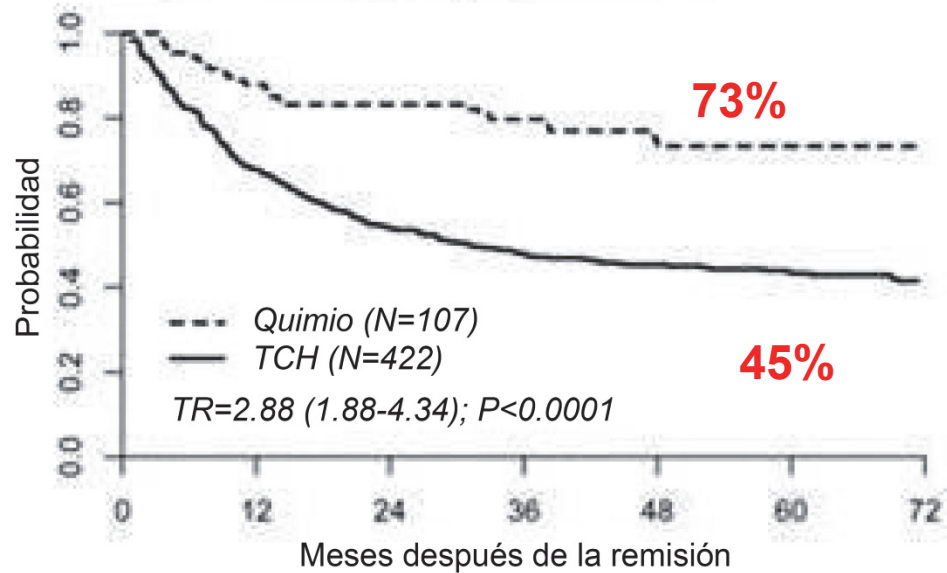
# Supervivencia general (SG)



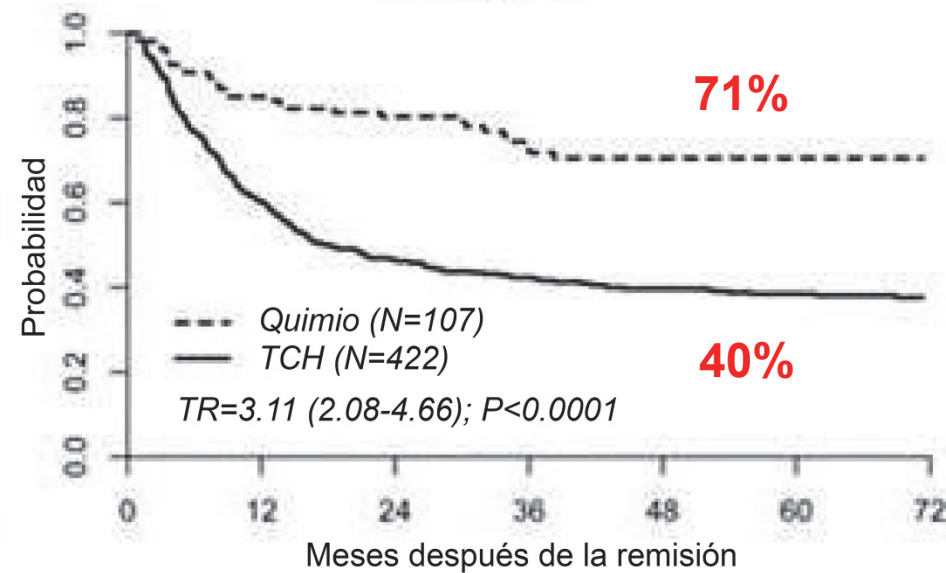
**Resumen N.º 319: Superioridad de la quimioterapia pediátrica (quimio) sobre el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) alogénico en el tratamiento de la LLA sin cromosoma Philadelphia en adultos durante la primera remisión completa: un análisis combinado de cohortes del Consorcio Dana-Farber para la Leucemia Linfoblástica Aguda y del CIBMTR**

**Matthew D. Seftel, MD MPH  
FRCPC para el CIBMTR**

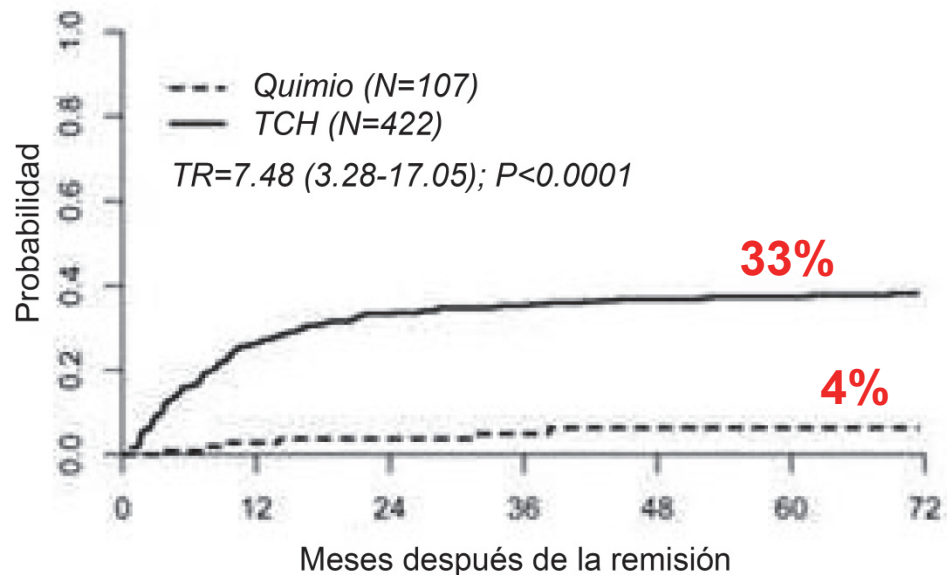
**Estimado de Kaplan Meier de la supervivencia general**



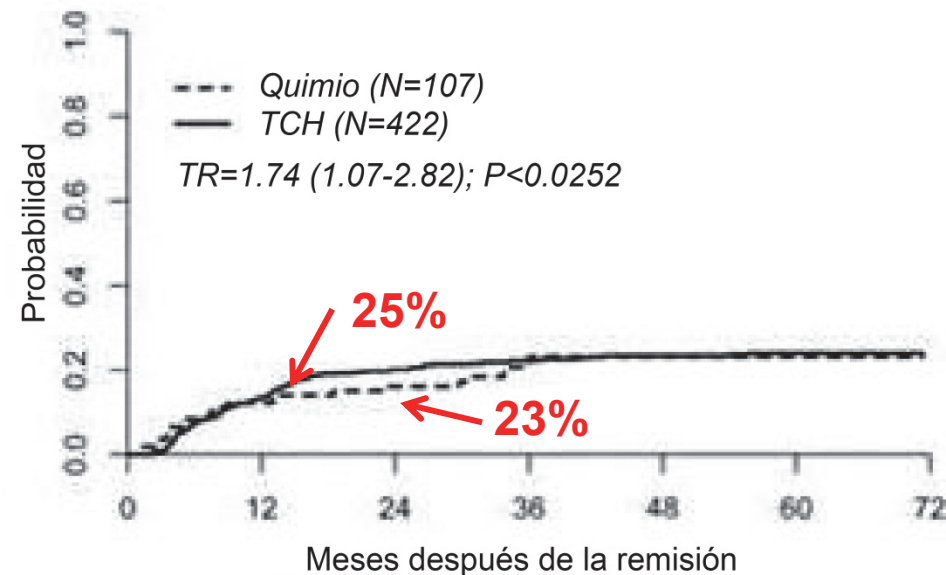
**Estimado de Kaplan Meier de la supervivencia sin enfermedad**



**FIA de la mortalidad relacionada con el tratamiento**



**FIA de la recaída**



*Izquierda: Truncado al momento del TCH en pacientes que reciben un TCH*

TR = tasa de riesgo

FIA = función de incidencia acumulada

# Tratamiento de la LLA en recaída o resistente al tratamiento

- Distintos medicamentos quimioterapéuticos y horarios de administración
- Trasplante de sangre o de médula ósea
- Terapia con anticuerpos monoclonales



# Mecanismos de acción de los conjugados de anticuerpo monoclonal

(A) Anticuerpos desnudos (sin conjugar)  
 (B) Anticuerpo biespecífico adherido a una célula T  
 (C) Anticuerpos unidos a toxinas  
 (D) Anticuerpos unidos a medicamentos  
 (E) Células T con receptores de antígenos quiméricos (RAQ)

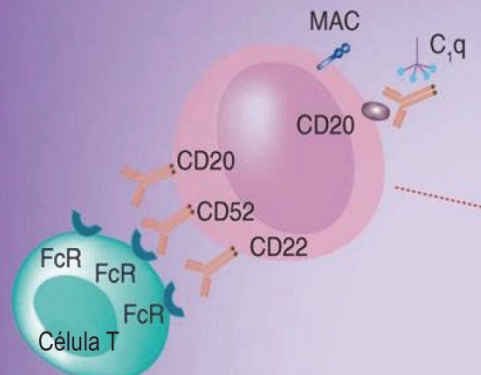
Parikh S, Litzow M. Future Oncology 10:2201, 2014.

**(A) Anticuerpos desnudos**

Rituximab Alemtuzumab Epratuzumab

**(B) Blinatumomab**

$\alpha$ -CD19  $\alpha$ -CD3



**(C) Terapia basada en toxinas**

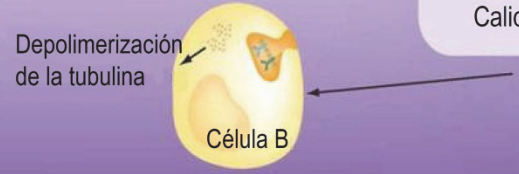
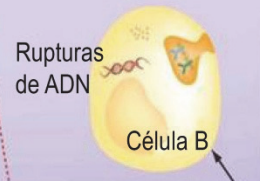
Ricina *Pseudomonas* Difteria



**(D) Conjugado anticuerpo-medicamento**

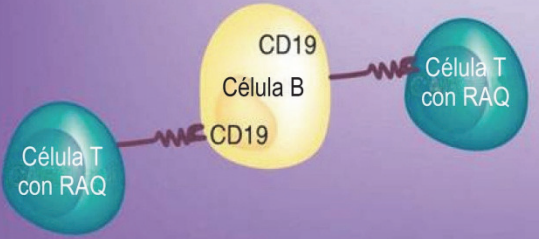
Inotuzumab SAR3419

Calicheamicin Maytansina



**(E) Terapia de células T con RAQ**

Membrana de célula T  
Cadena de CD3





Home

Food

Drugs

Medical Devices

Radiation-Emitting Products

Vaccines, Blood & Biologics

Animal

## News & Events

Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements

Comunicado de prensa de la FDA

# La FDA aprueba Blincyto para el tratamiento de un tipo raro de leucemia linfoblástica aguda

*Primer medicamento anti-CD19 aprobado por la FDA*

For Immediate  
Release

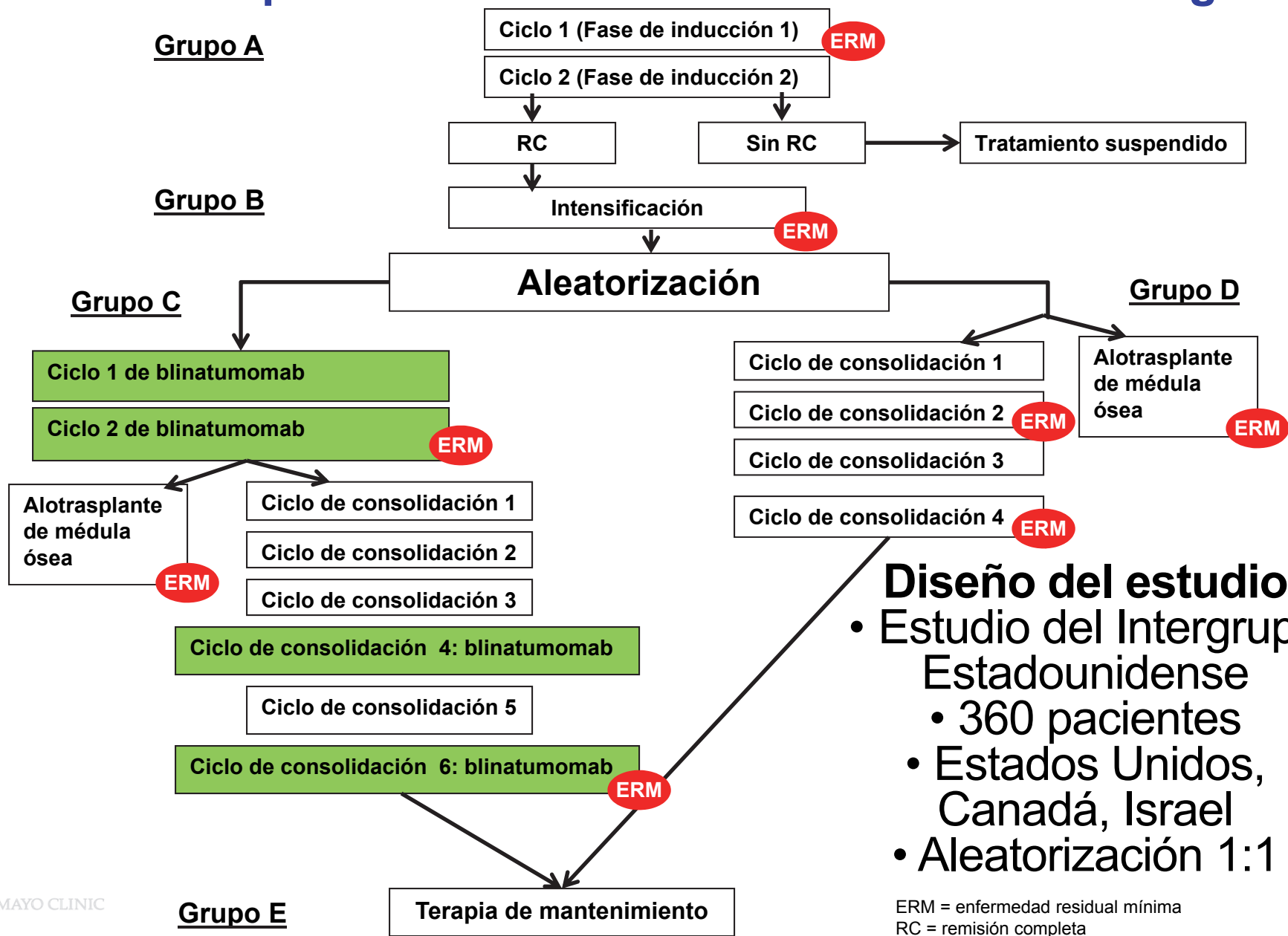
December 3, 2014

**Blinatumomab, se designa como terapia de vanguardia (5 meses antes de lo previsto), programa REMS**

- Requiere un ensayo aleatorizado de confirmación
- **\$89,000** por un mes del medicamento recetado



# E1910: Ensayo aleatorizado de fase 3 sobre el tratamiento de primera línea para adultos con leucemia linfoblástica aguda

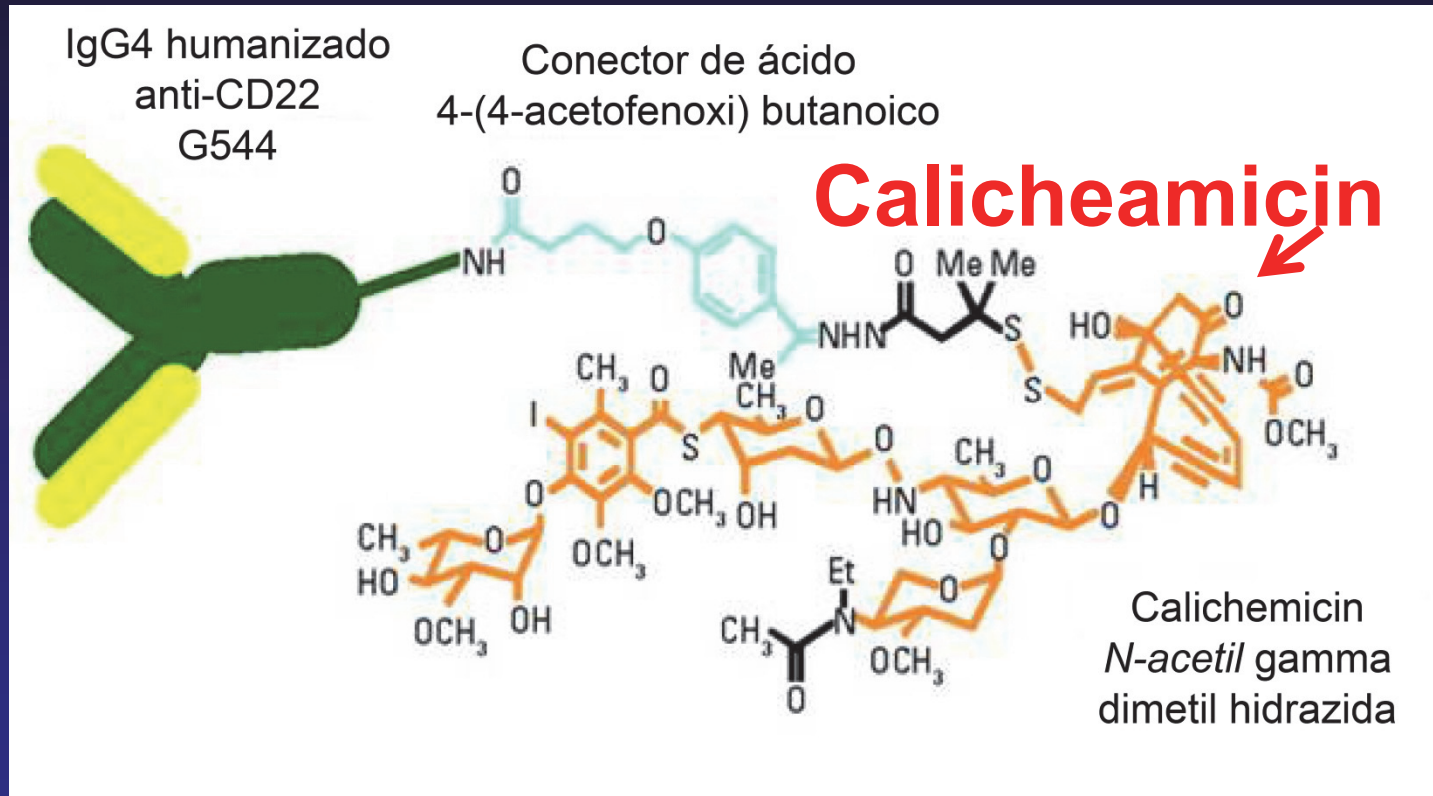


**Diseño del estudio**

- Estudio del Intergrupo Estadounidense
  - 360 pacientes
  - Estados Unidos, Canadá, Israel
- Aleatorización 1:1

ERM = enfermedad residual mínima  
RC = remisión completa

# Inotuzumab ozogamicina

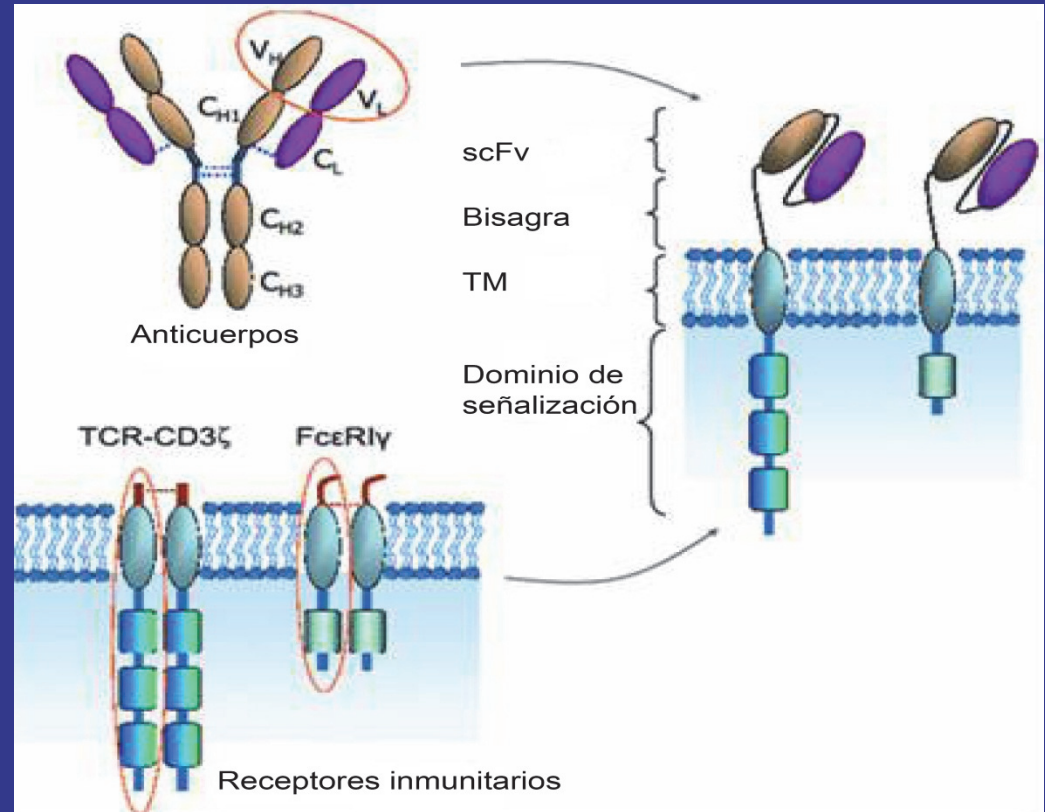


Tasa de respuesta en LLA, actividad de monofármaco - tasa de respuesta general de 58%, mediana de supervivencia 6.3 meses

# Células T modificadas por receptores de antígenos quiméricos (RAQ)

Los RAQ consisten en:

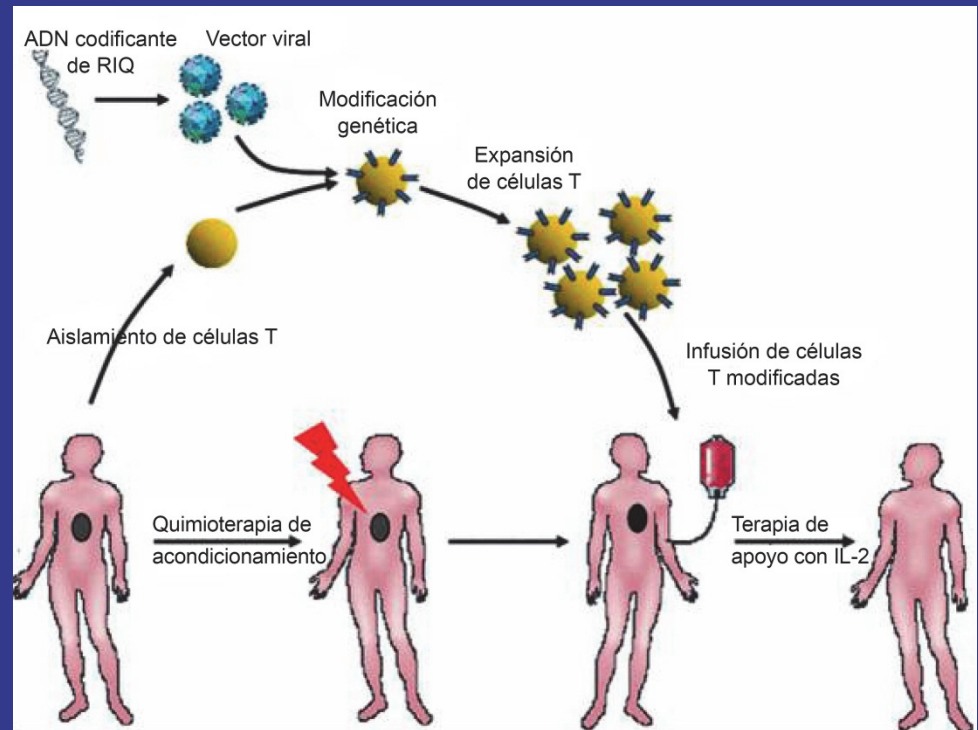
- scFv (fragmento variable de cadena sencilla)
- región bisagra
- transmembrana (TM) y dominio de señalización - generalmente CD3 $\zeta$  o Fc $\epsilon$ R1 $\gamma$ , también CD28 y CD137 (41BB)



Lipowska-Bhalla, et al. Cancer Immuno Immunother 61:953-62, 2012

# Células T modificadas por receptores de antígenos quiméricos

- Las células T se extraen de un paciente
- Se hace una transducción retroviral con genes RAQ
- Se hace una expansión ex vivo
- Se vuelven a infundir al paciente



Lipowska-Bhalla, et al. *Cancer Immuno Immunother* 61:953-62, 2012

RIQ = receptores inmunitarios quiméricos  
IL-2 = interleucina 2

# Resumen de los resultados clínicos

	Número de pacientes, N=27
Tasa general de RC	24/27 (89%)
Tasa de RC sin ERM	21/24 (88%)
Mediana de tiempo hasta la RC (rango)	22.5 días (9 – 33)

- **Mediana del seguimiento médico: 6 meses**
- **12 pacientes permanecieron sin enfermedad**  
**7 pacientes sin subsecuente TCMH**
- **10 pacientes tuvieron un TCMH alogénico**
- **9 pacientes tuvieron una recaída durante el seguimiento médico**
- **Las células T estuvieron presentes 1 - 3 meses después de la infusión con células T**



# Manejo de los efectos secundarios

- **Náuseas y vómitos: medicamentos antieméticos**
- **Fatiga: ejercicio**
- **Anemia: transfusiones de glóbulos rojos**
- **Bajo conteo de plaquetas (trombocitopenia): transfusión de plaquetas**
- **Infecciones: antibióticos**
- **Neuropatía: medicamentos anticonvulsivos, medicamentos para el dolor**
- **Enfoques complementarios/alternativos**



# Problemas en las primeras etapas de la supervivencia

- **“No tener cáncer no significa estar libre de cáncer”**

**Efectos secundarios persistentes:**

**Neuropatía**

**Fatiga**

**Disfunción cognitiva**

**Problemas de las articulaciones**

**Linfedema**

**Disfunción sexual**

# Problemas médicos a largo plazo

- **Cáncer secundario**
- **Enfermedad cardiovascular**
- **Problemas endocrinos**
- **Disfunción cognitiva**
- **Fatiga**
- **Linfedema**
- **Efectos sobre la fertilidad**

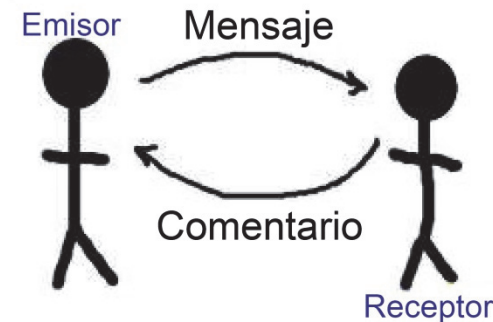
# Comunicación abierta con el equipo de profesionales médicos

- **Prepare de antemano una lista de las cosas sobre las que quiere conversar en su cita médica.**
- **Si no entiende algo que el doctor dice, haga preguntas hasta que lo entienda.**
- **Tome notas o lleve a un amigo o familiar con usted para que tome notas.**
- **Ser honesto en cuanto a los síntomas puede ayudar a los médicos a ordenar las pruebas médicas adecuadas y hacer el diagnóstico correcto.**



# Comunicación abierta con el equipo de profesionales médicos

- Pídale a su médico que le escriba las instrucciones.
- Pídale a su médico materiales impresos sobre su afección o sugerencias sobre dónde conseguir más información.
- No olvide que otros miembros de su equipo de profesionales médicos, como enfermeros y farmacéuticos, pueden ser buenas fuentes de información.  
**Hable también con ellos.**





# **Sesión de preguntas y respuestas**

**Las diapositivas del Dr. Litzow están  
disponibles para descargar en  
[www.LLS.org/programas](http://www.LLS.org/programas)**

## La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) ofrece:

- **Sesiones de conversación (chats) en directo por Internet** que ofrecen un foro fácil de usar para compartir experiencias con otras personas.
  - **Chat sobre la vida con leucemia aguda** que se lleva a cabo los jueves por la noche, de 8:00 a 10:00 p.m., hora del Este;
  - **Chat entre cuidadores** que se lleva a cabo los martes por la noche, de 8:00 a 10:00 p.m., hora del Este;
  - **Chat entre adultos jóvenes** que se lleva a cabo los martes por la noche, de 8:30 a 10:30 p.m., hora del Este.
- **PÁGINA WEB:** [www.LLS.org/chat](http://www.LLS.org/chat) (los chats están en inglés)
- **Qué preguntar:** Para obtener una lista de preguntas sugeridas sobre ciertos temas, descargue e imprima las guías que se ofrecen en la siguiente página web.
  - **PÁGINA WEB:** [www.LLS.org/preguntas](http://www.LLS.org/preguntas)
- **Materiales educativos gratuitos:** [www.LLS.org/materiales](http://www.LLS.org/materiales)
- **Programas educativos previos sobre la LLA:**  
[http://espanol.lls.org/#/helpandsupport/patienteducation/leukemia\\_programs](http://espanol.lls.org/#/helpandsupport/patienteducation/leukemia_programs)
- **Centro de Recursos Informativos:** Hable directamente con un Especialista en Información que puede asistirlo con sus necesidades relacionadas con el tratamiento para el cáncer y los retos económicos y sociales correspondientes.
  - **CORREO ELECTRÓNICO:** [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org)
  - **TELÉFONO DE LLAMADA GRATUITA:** (800) 955-4572 (se habla español)