

**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

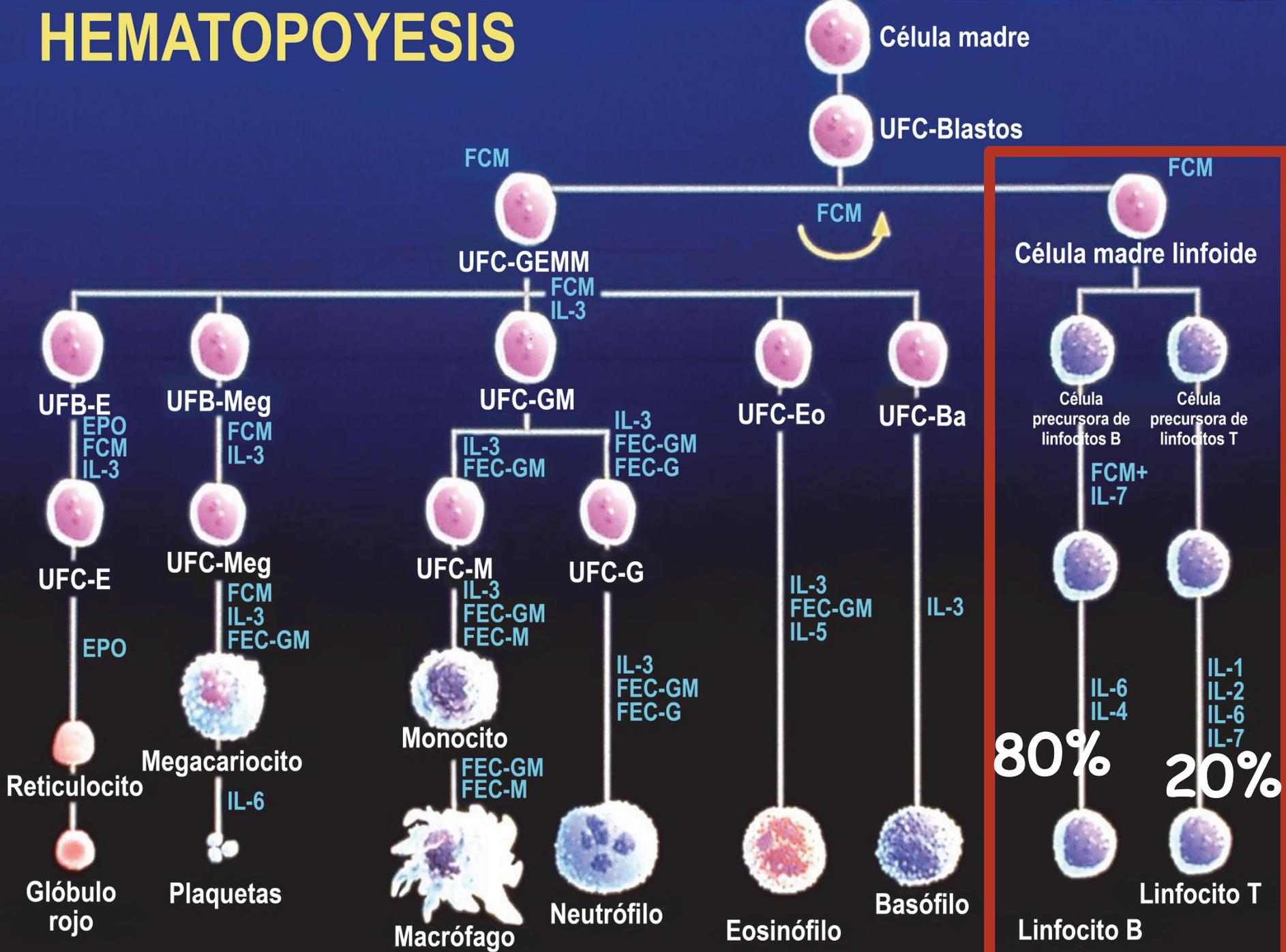
Mark R. Litzow, MD

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

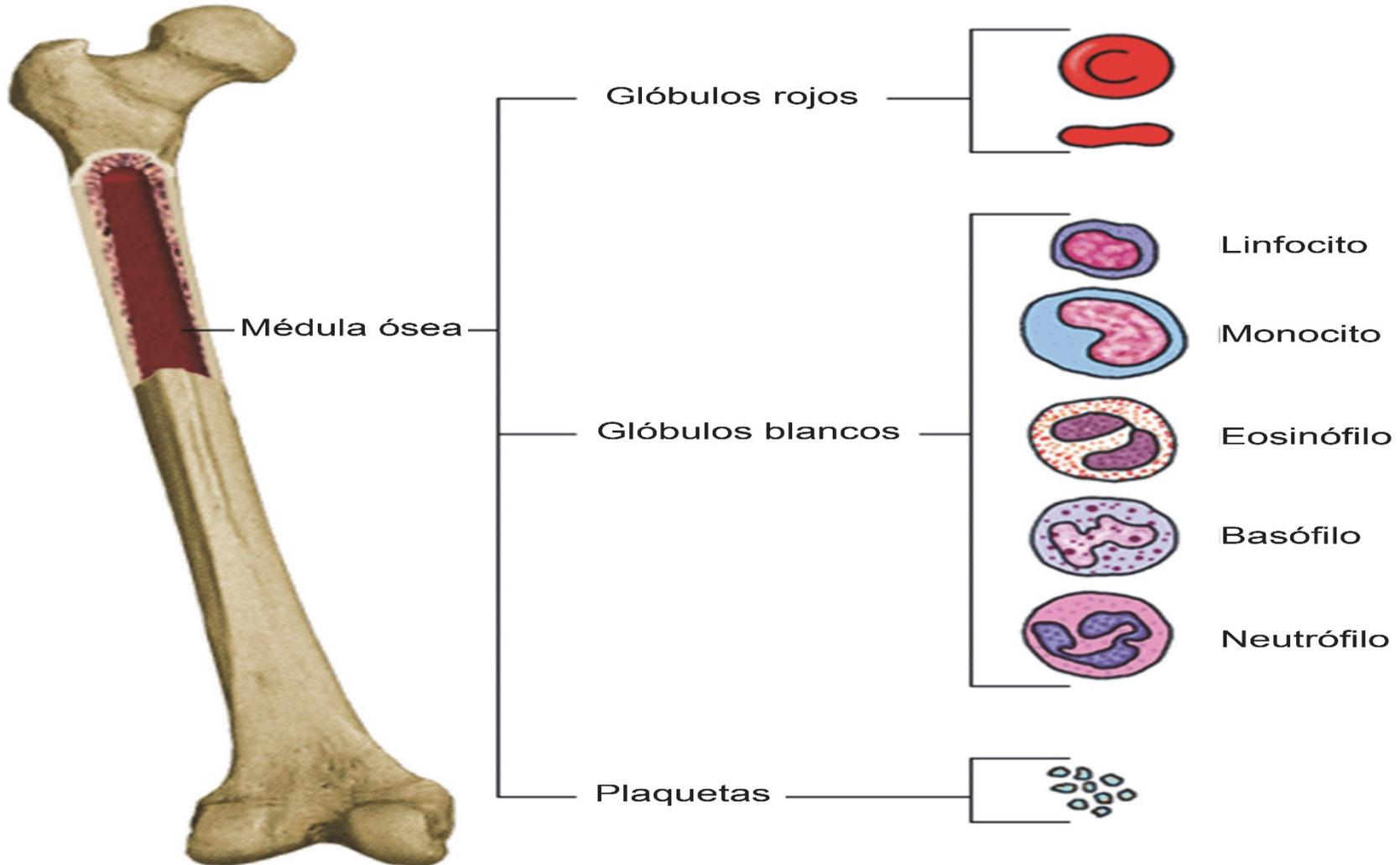
FEC-G = factor estimulante de colonias de granulocitos

UFC-Eo = unidad formadora de colonias de eosinófilos

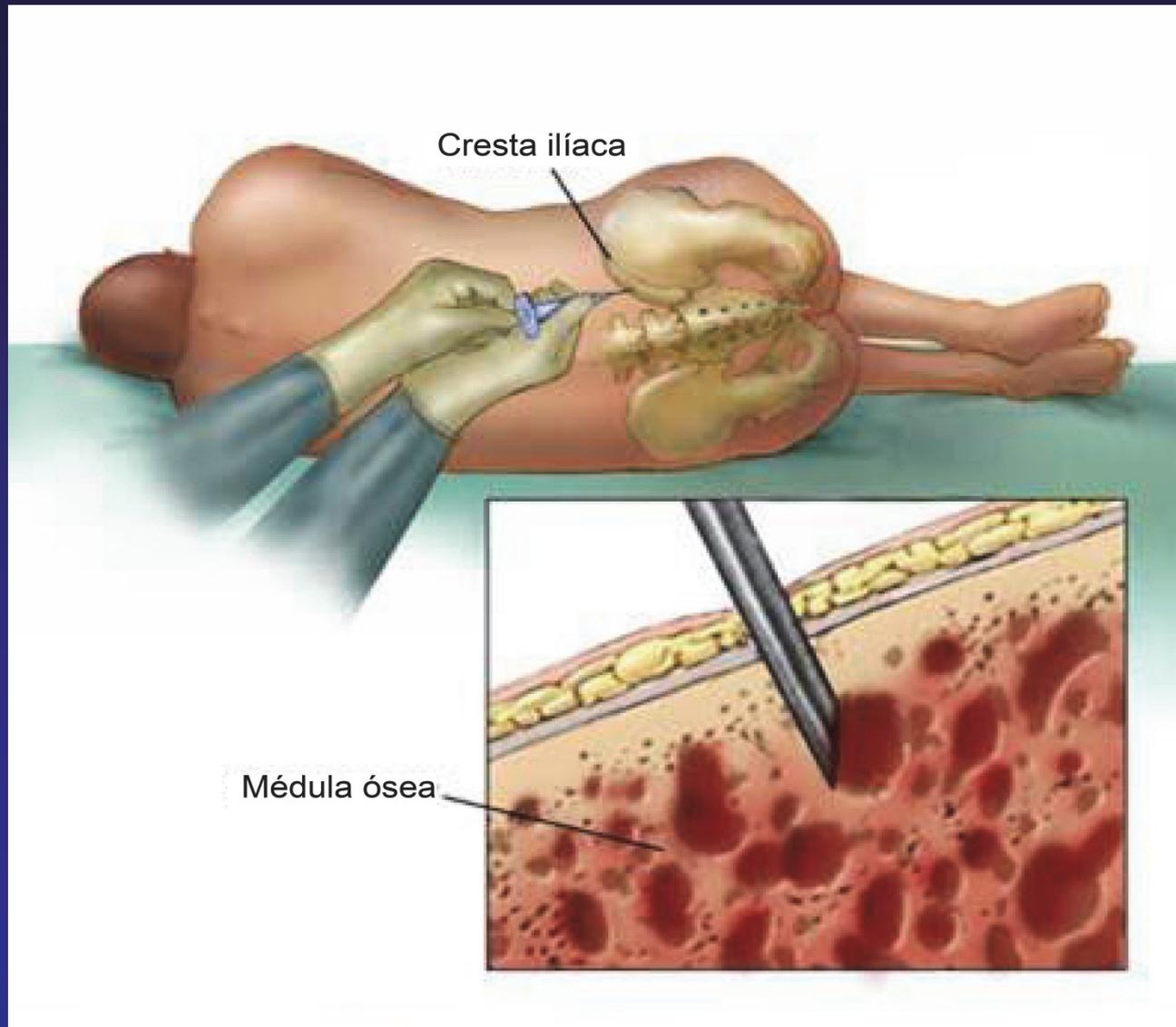
UFC-Ba = unidad formadora de colonias de basófilos

FCM+ = presencia de factor de células madres

MÉDULA ÓSEA Y CÉLULAS SANGUÍNEAS



BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA



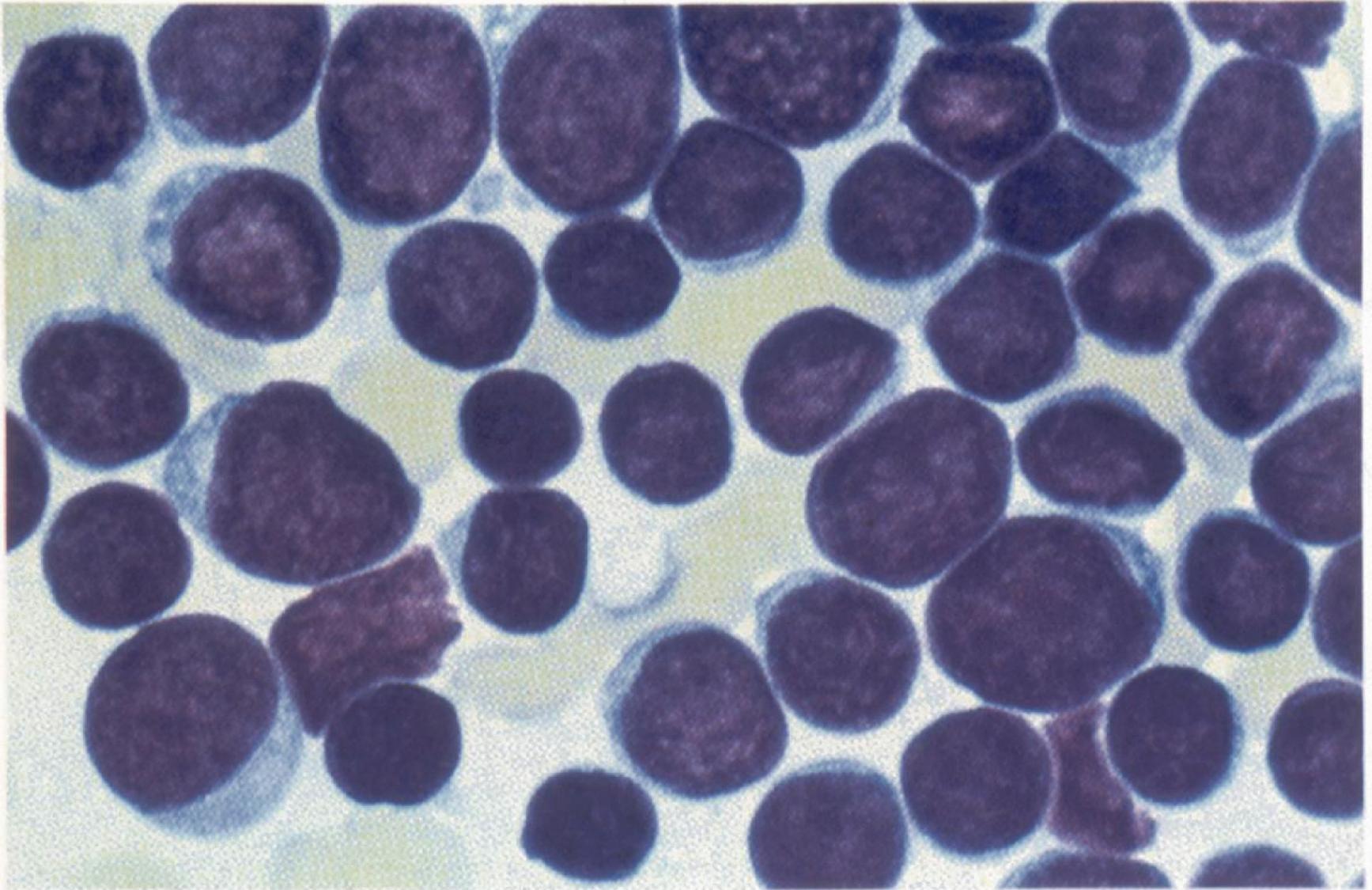


Figura 2-2 Médula ósea con predominancia de linfocitos pequeños con alto índice nuclear-citoplasmático y nucleolos pequeños indistintos. L1 (X1000).

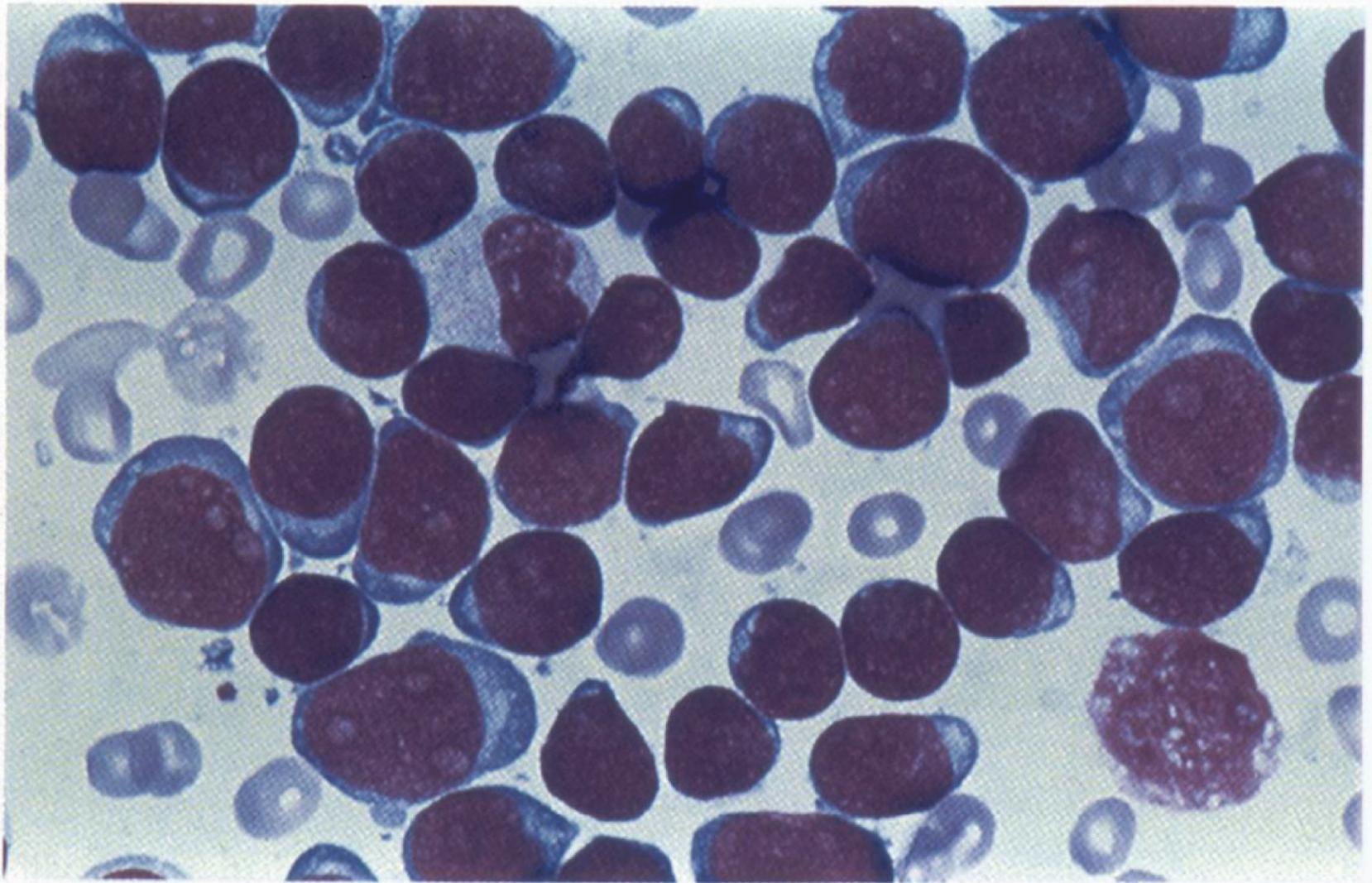
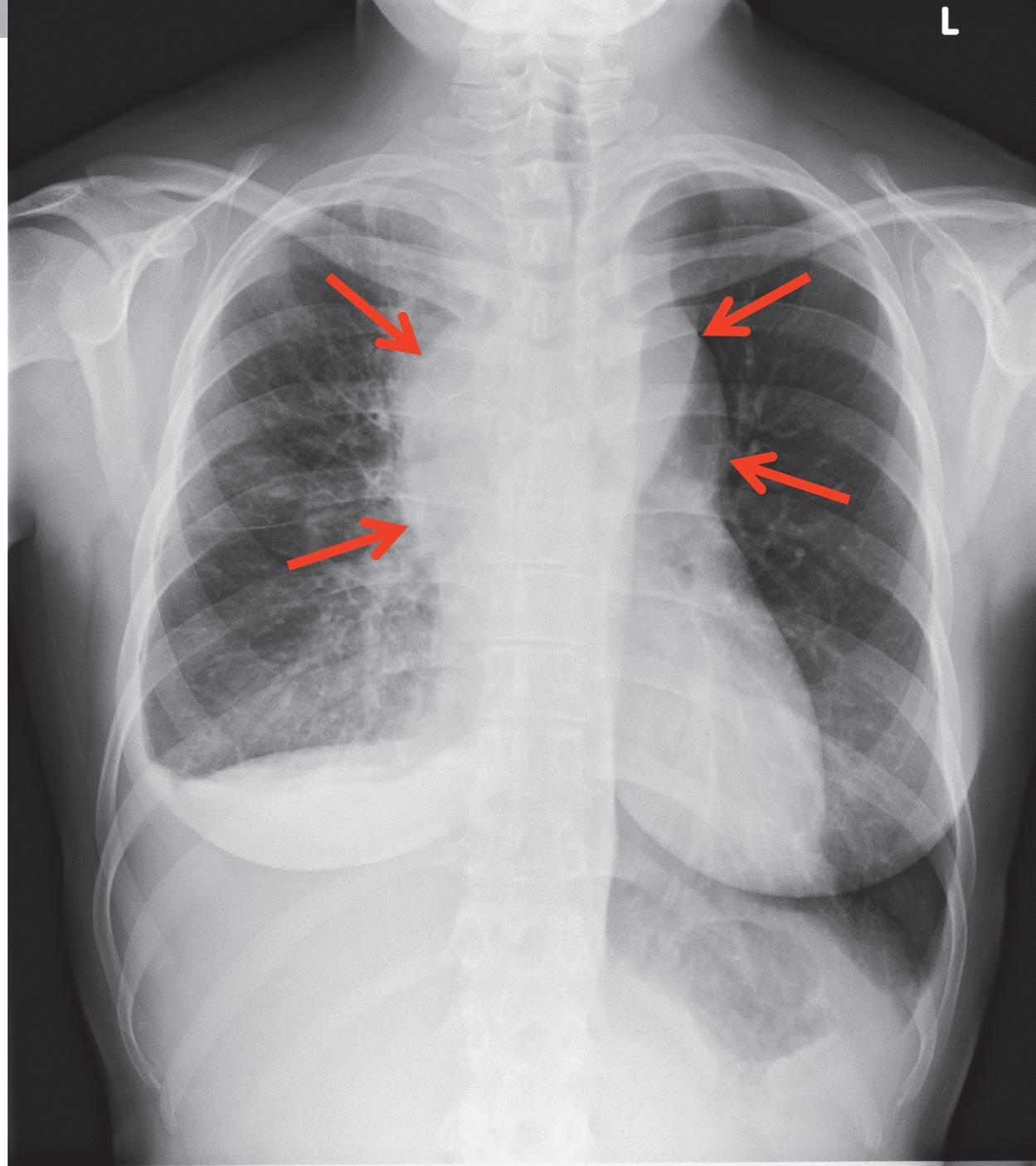


Figura 2-3 Médula ósea con muchos linfoblastos grandes con bajo índice nuclear-citoplasmático, núcleos ligeramente irregulares y algunos nucleolos prominentes. L2 (X400). Cortesía de John M. Bennett.

Masa tumoral en el pecho de un paciente con LLA



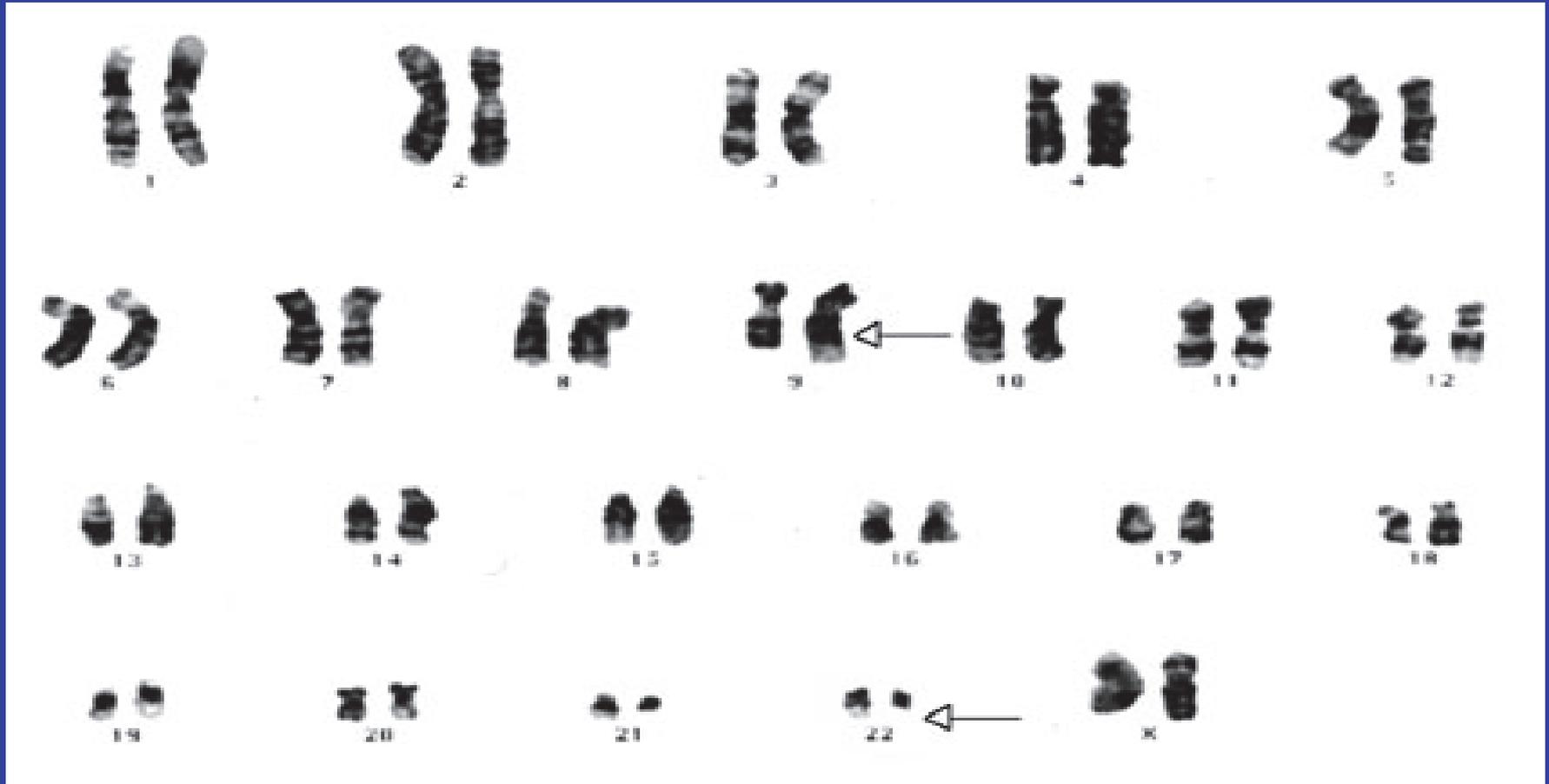
Leucemia linfoblástica aguda: epidemiología

- 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 $t(9;22)(q34;q11)$

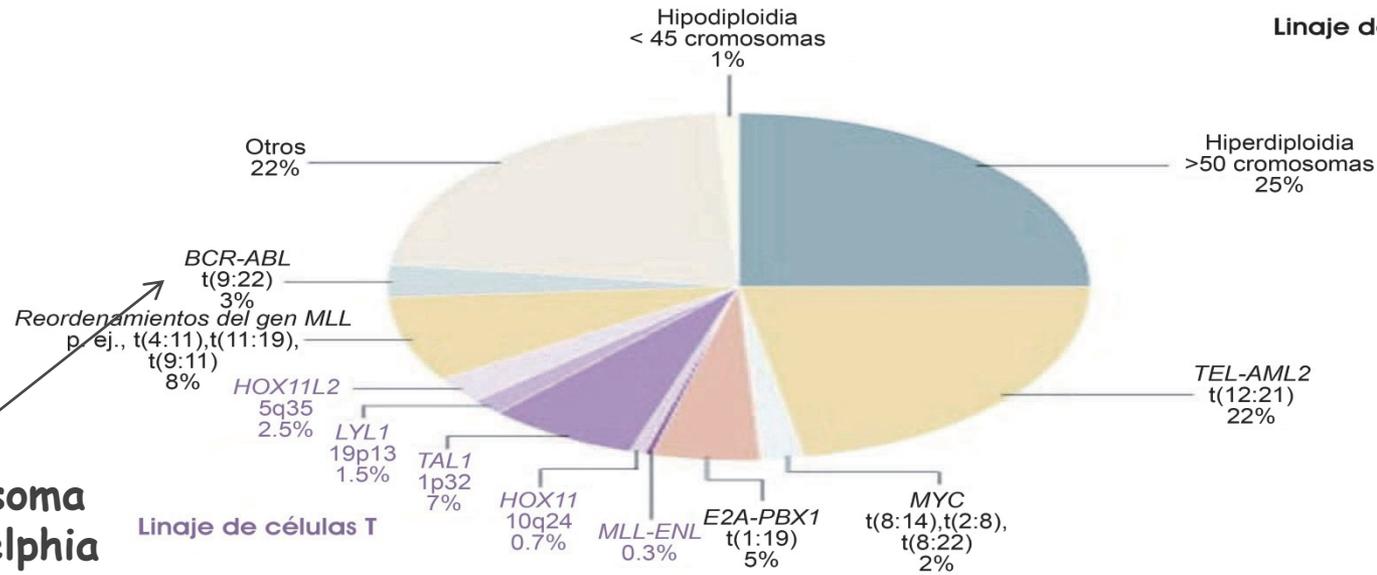


CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES SEGÚN LA OMS

- 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

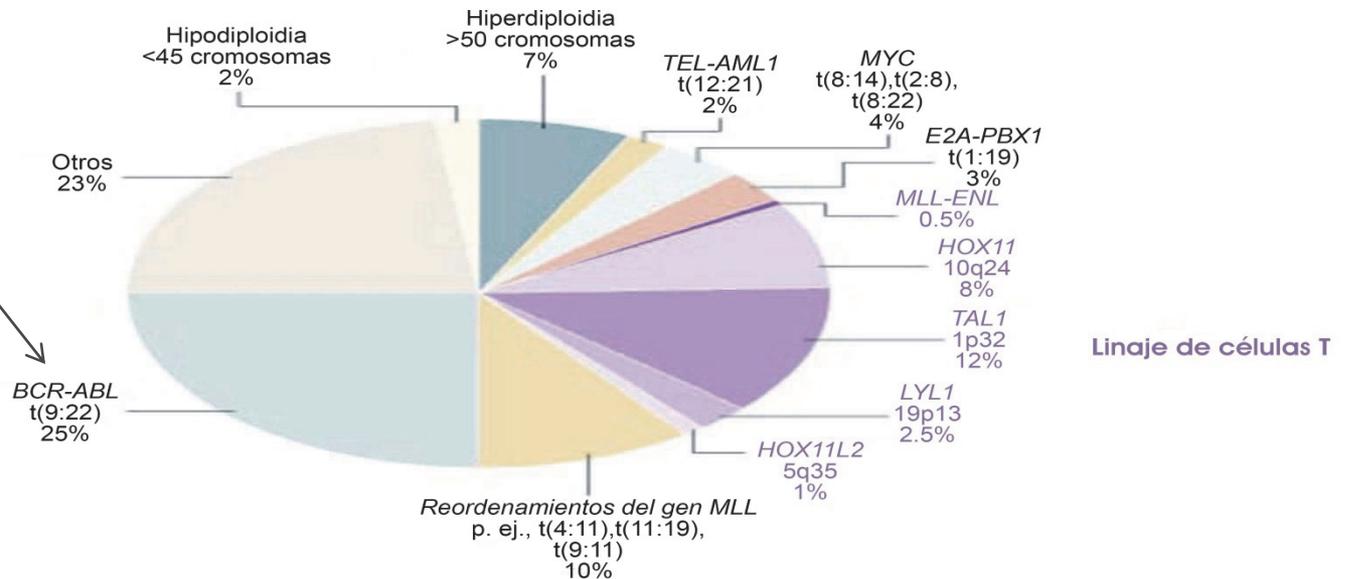


Cromosoma Philadelphia

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/ μ L (célula B); 100,000/ μ 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

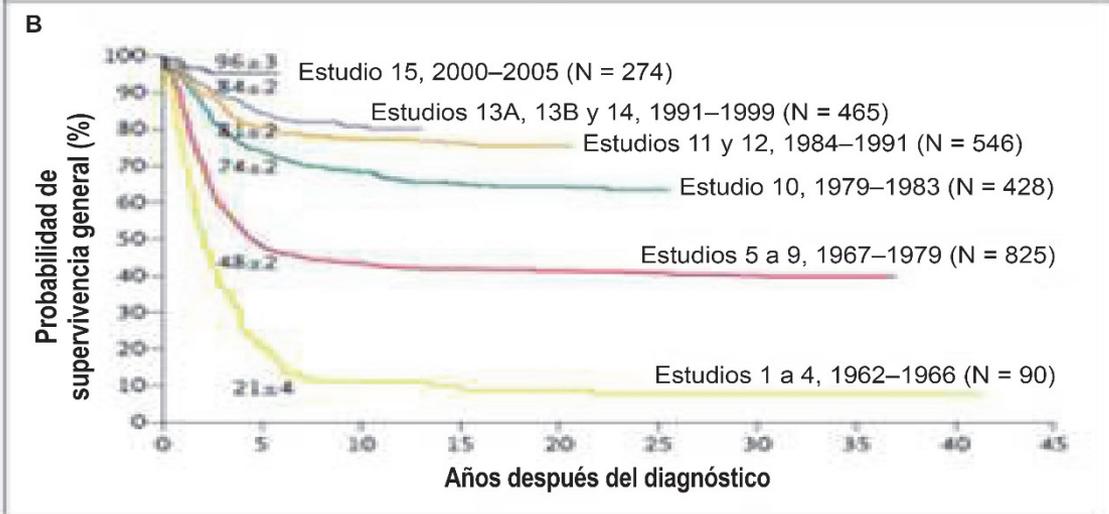
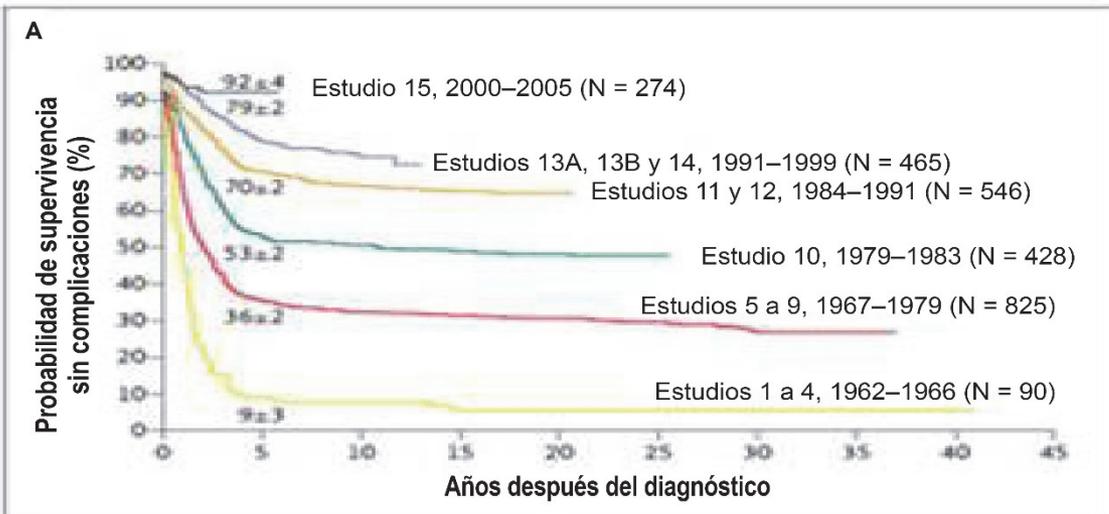
RC = remisión completa, Pred = prednisona, VCR = vincristina, MTX = metotrexato, 6-MP = 6-mercaptopurina



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

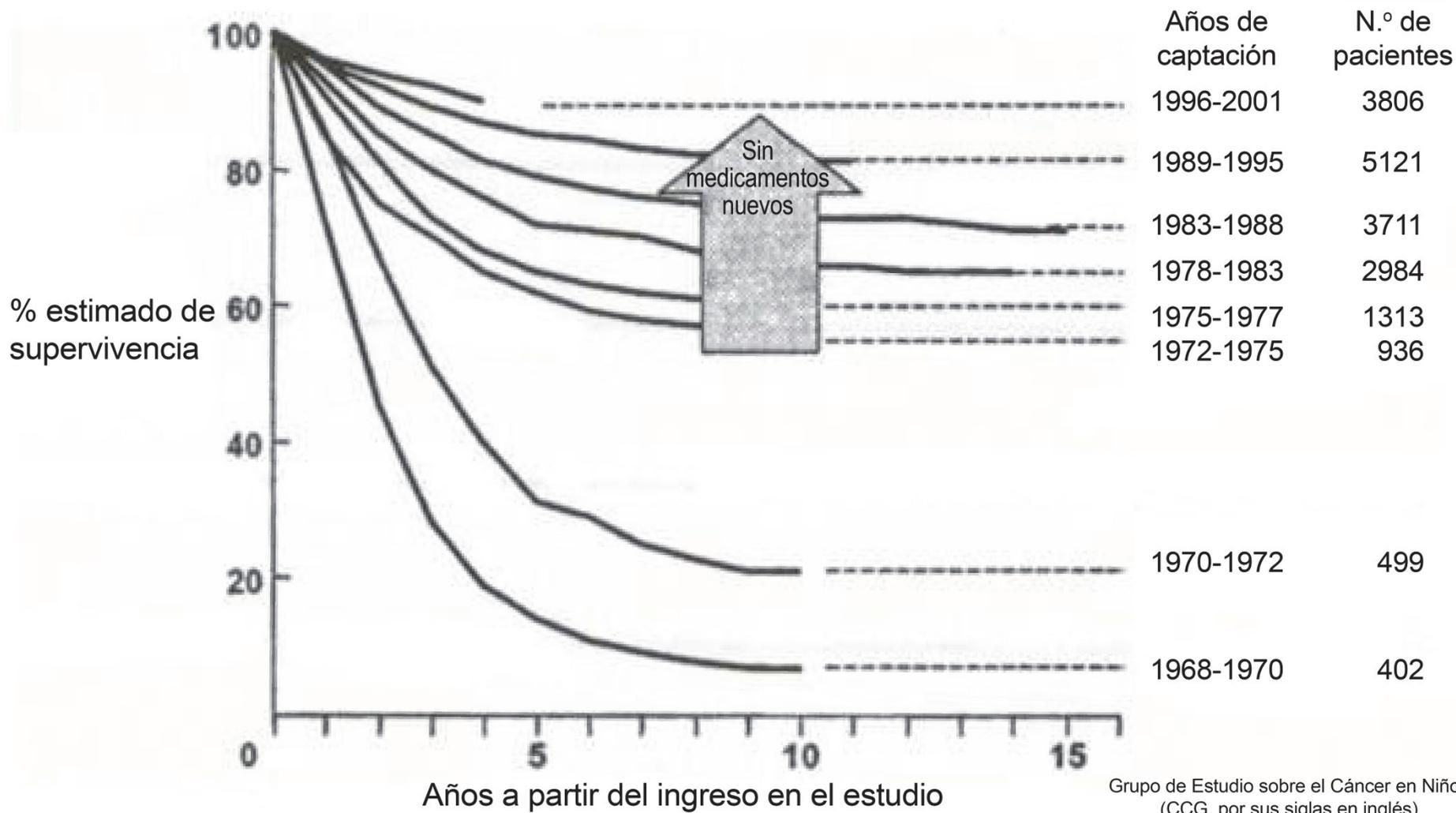


Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia sin complicaciones (Cuadro A) y de la supervivencia general (Cuadro B) en 2,628 niños con diagnósticos recientes de LLA.

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

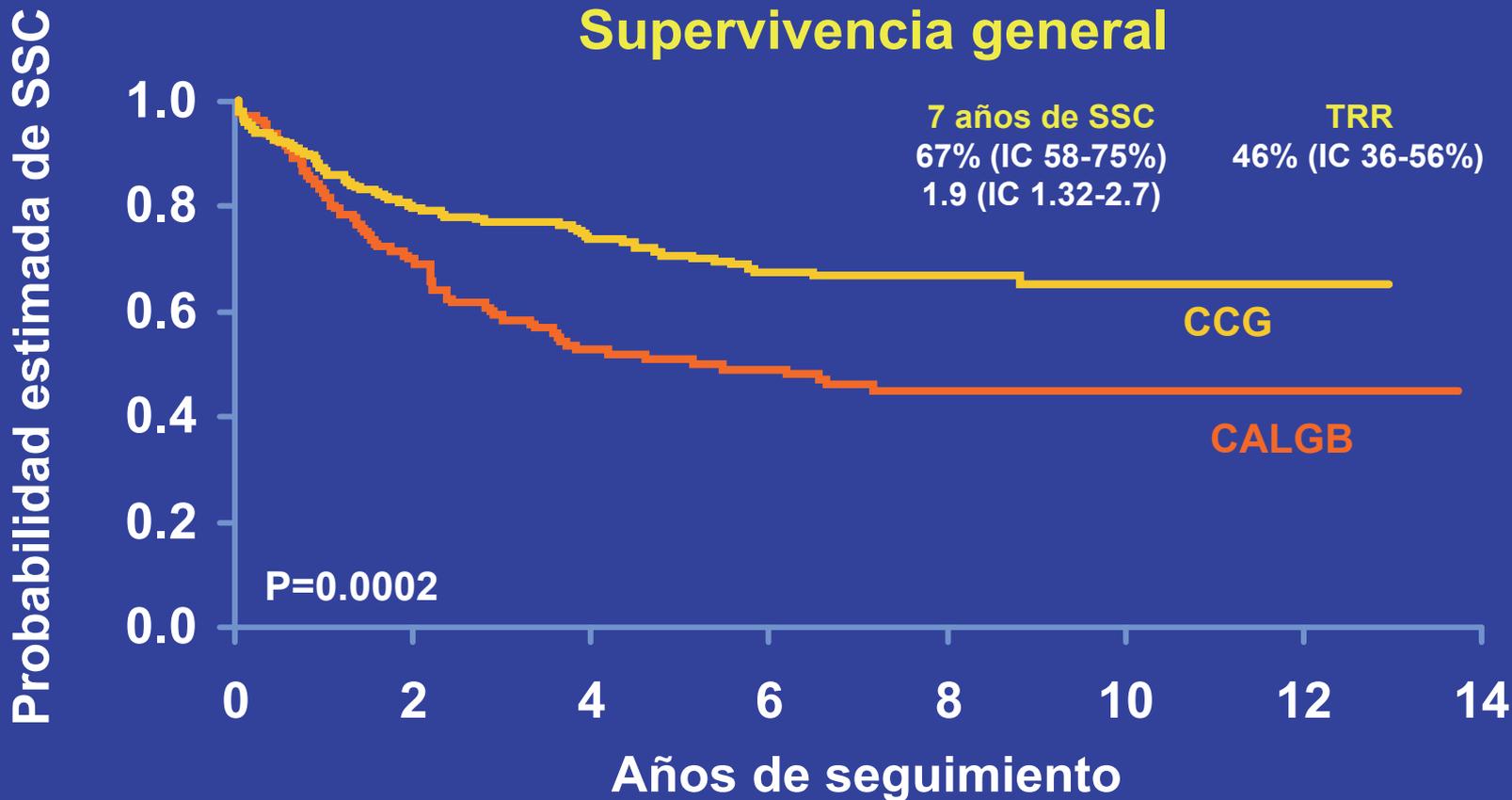
- Se basa en la experiencia con tratamientos pediátricos
- Sigue el esquema de 4 fases de "terapia completa"
- Incorporó nuevos medicamentos a medida que estuvieron disponibles, por ejemplo, la daunorrubicina (en 1967), la citarabina (en 1968) y la asparaginasa (en 1970)
- Incluye una terapia de consolidación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

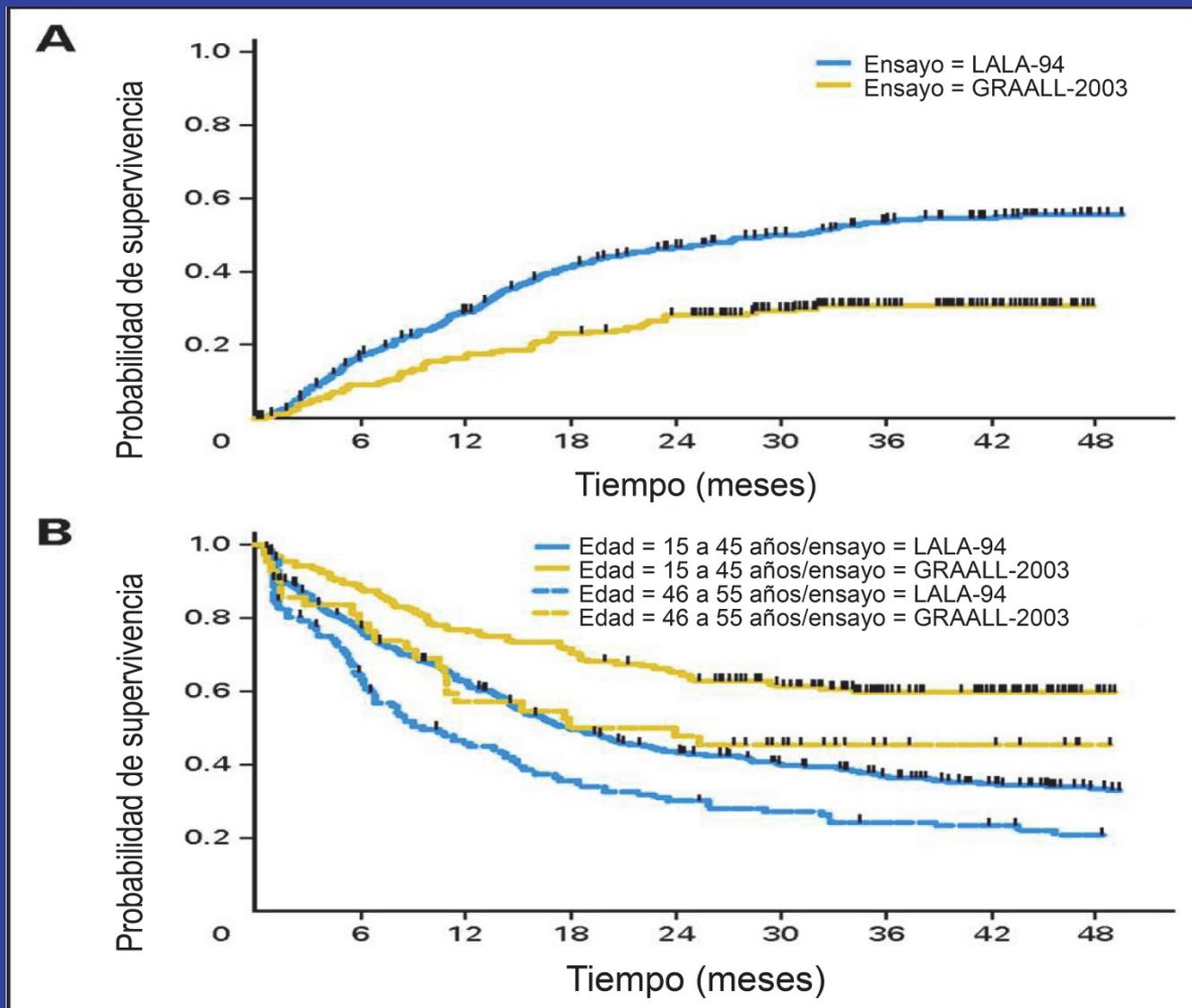
Dosis acumulativas específicas posteriores a la remisión

	CCG (2 ensayos)	CALGB
VCR (mg/m ²)	22/45	14
Citarabina (mg/m ²)	1,800/2,400	1,200
DXM (mg/m ²)	210/420	140
ASP (U/m ²)	90,000/318,000	48,000
Doxorrubicina (mg/m ²)	75/150	90
Clorfenamina (mg/m ²)	3,000/4,000	3,000
MTX (intravenoso u oral) (mg/m ²)	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

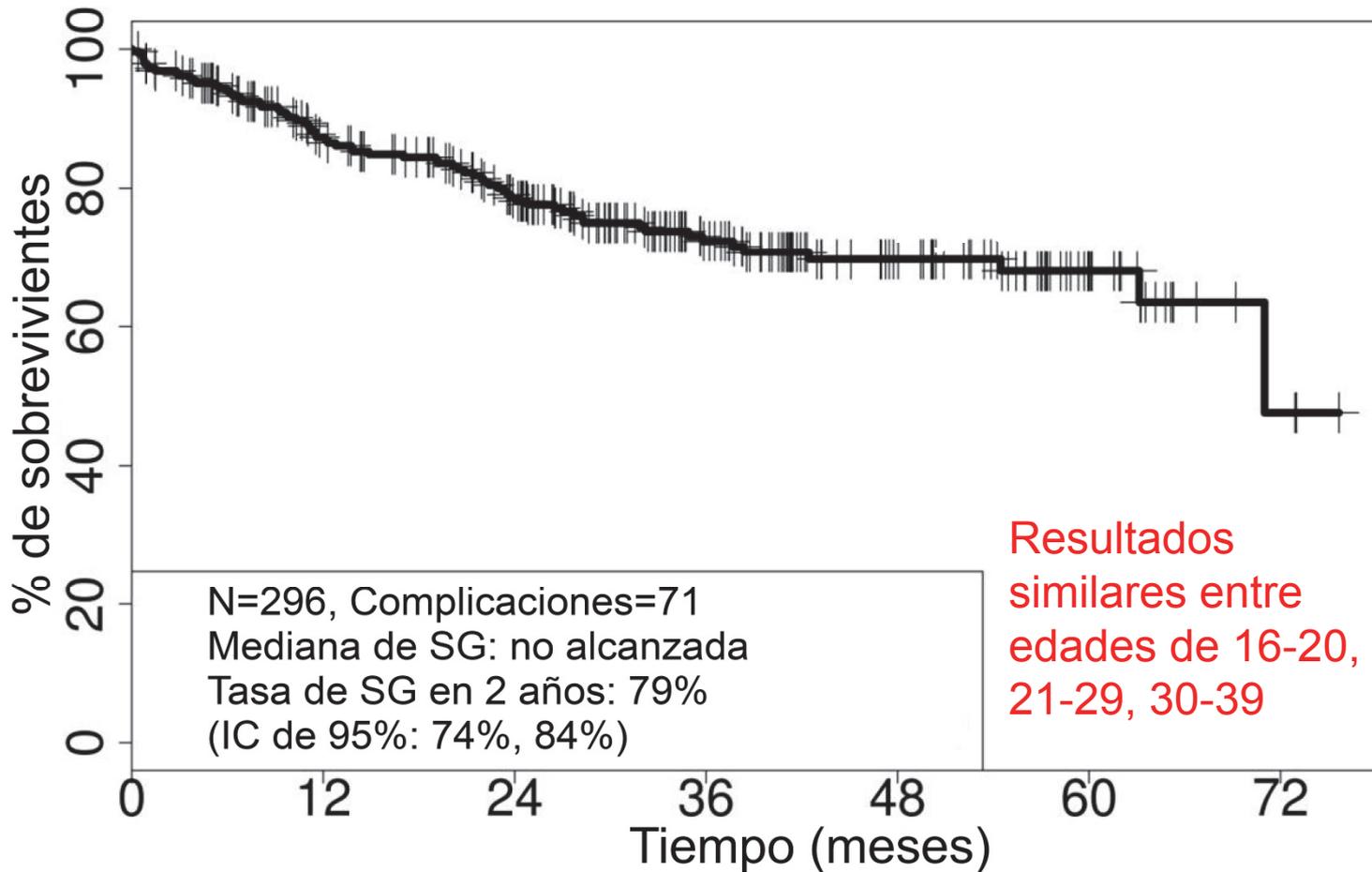
DOX
Ciclofos.
Dex
Peg-Asp
Ara-C
6-TG
MTX-IT

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)

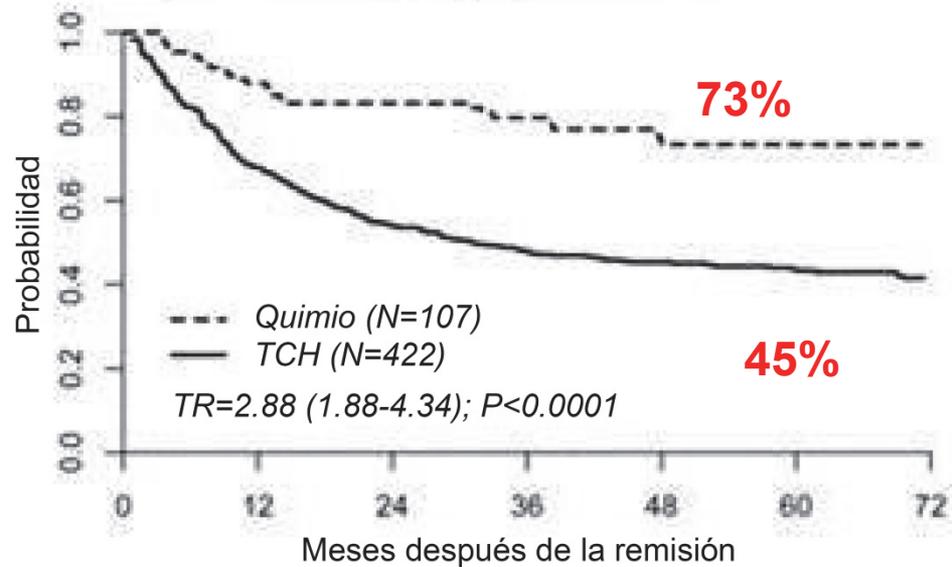
Supervivencia general (SG)



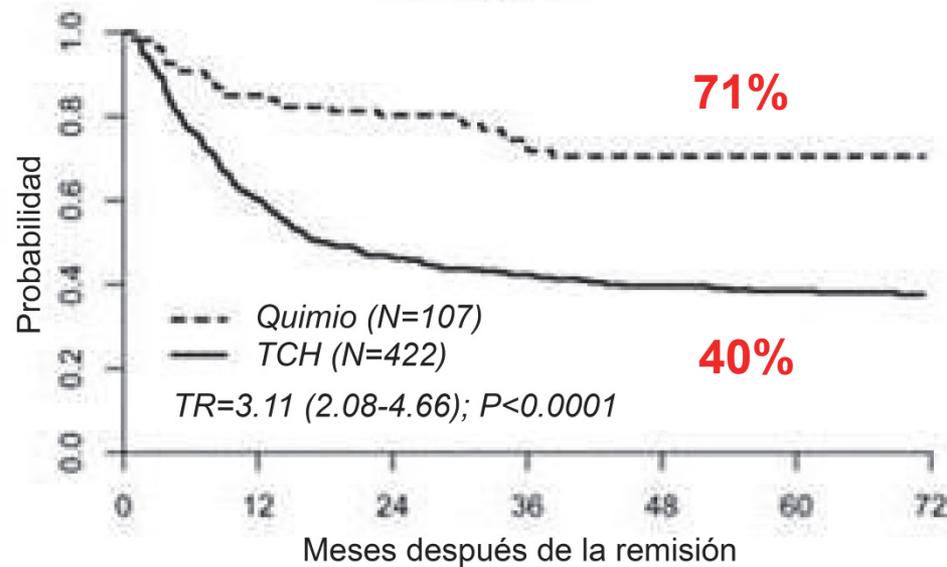
Resumen N.º 319: Superioridad de la quimioterapia pediátrica (quimio) sobre el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) alogénico en el tratamiento de la LLA sin cromosoma Philadelphia en adultos durante la primera remisión completa: un análisis combinado de cohortes del Consorcio Dana-Farber para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

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

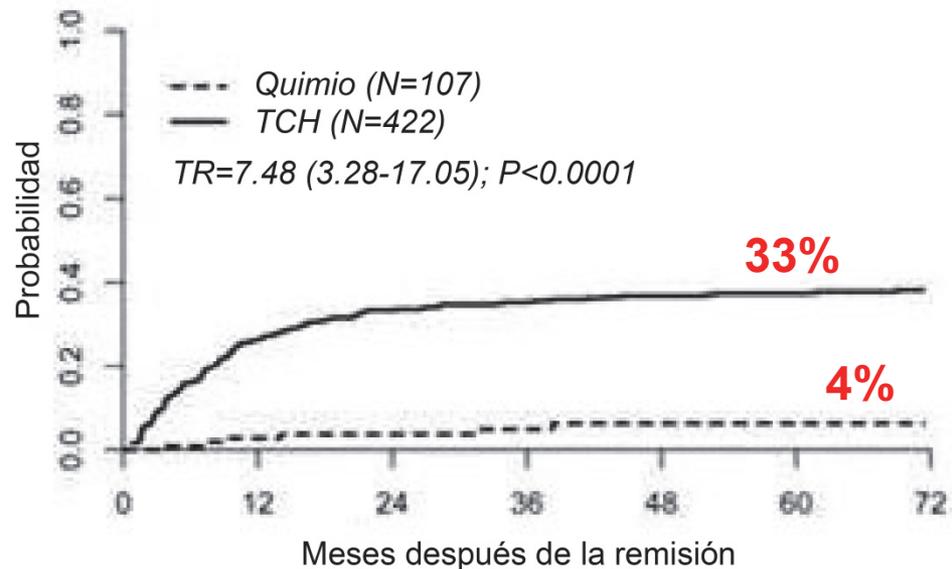
Estimado de Kaplan Meier de la supervivencia general



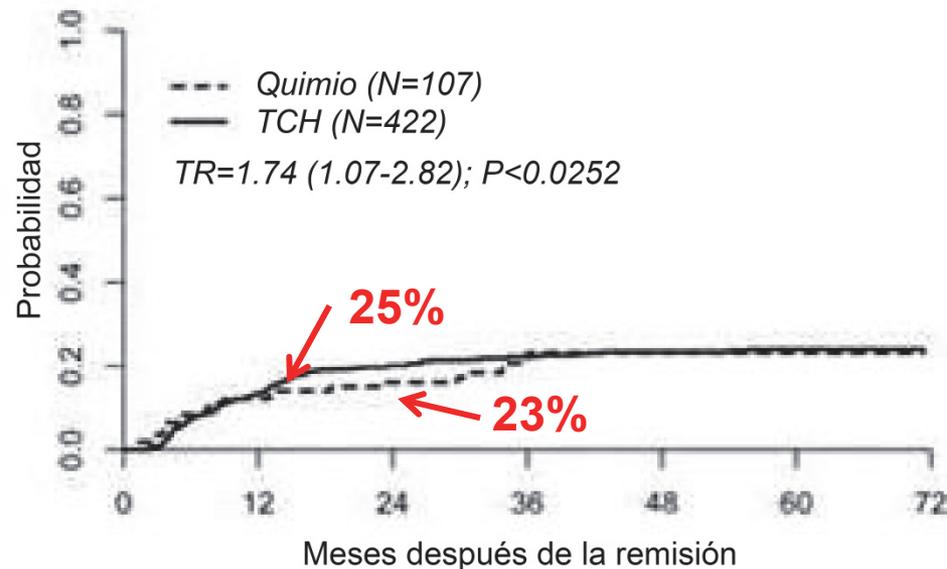
Estimado de Kaplan Meier de la supervivencia sin enfermedad



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

α -CD19 α -CD3

MAC
C₁q
CD20
CD52
CD22
FcR
Célula T

Muerte celular

C) Terapia basada en toxinas

Ricina *Pseudomonas* Difteria

Depurinación del ribosoma
 Célula B
 Ribosilación de ADP
 Célula B

D) Conjugado anticuerpo-medicamento

Inotuzumab SAR3419
 Calicheamicin Maytansina

Rupturas de ADN
 Célula B
 Depolimerización de la tubulina
 Célula B

E) Terapia de células T con RAQ

Membrana de célula T
 Cadena de CD3

Célula T con RAQ
 CD19
 Célula B
 CD19
 Célula T con RAQ



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

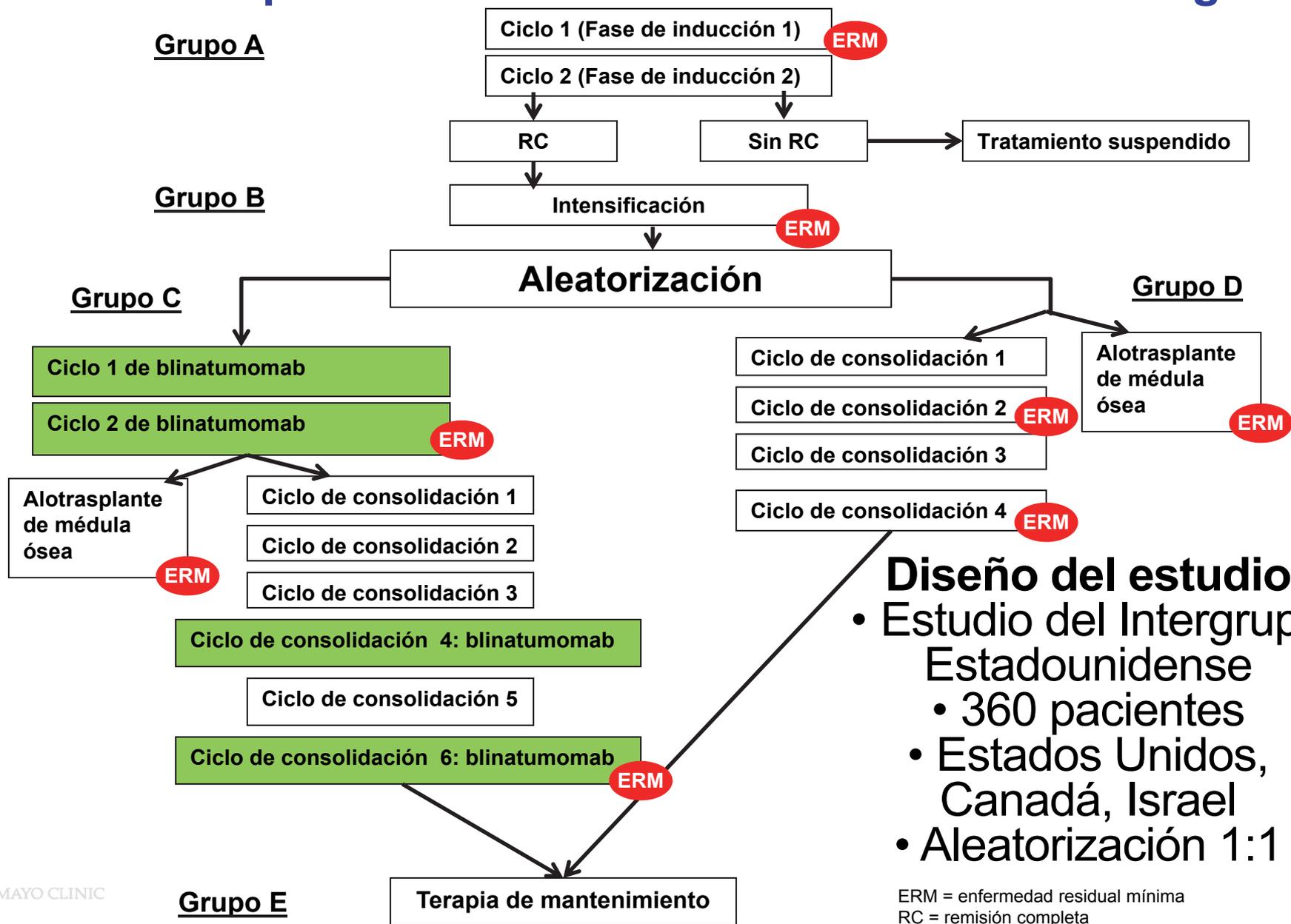
December 3, 2014

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

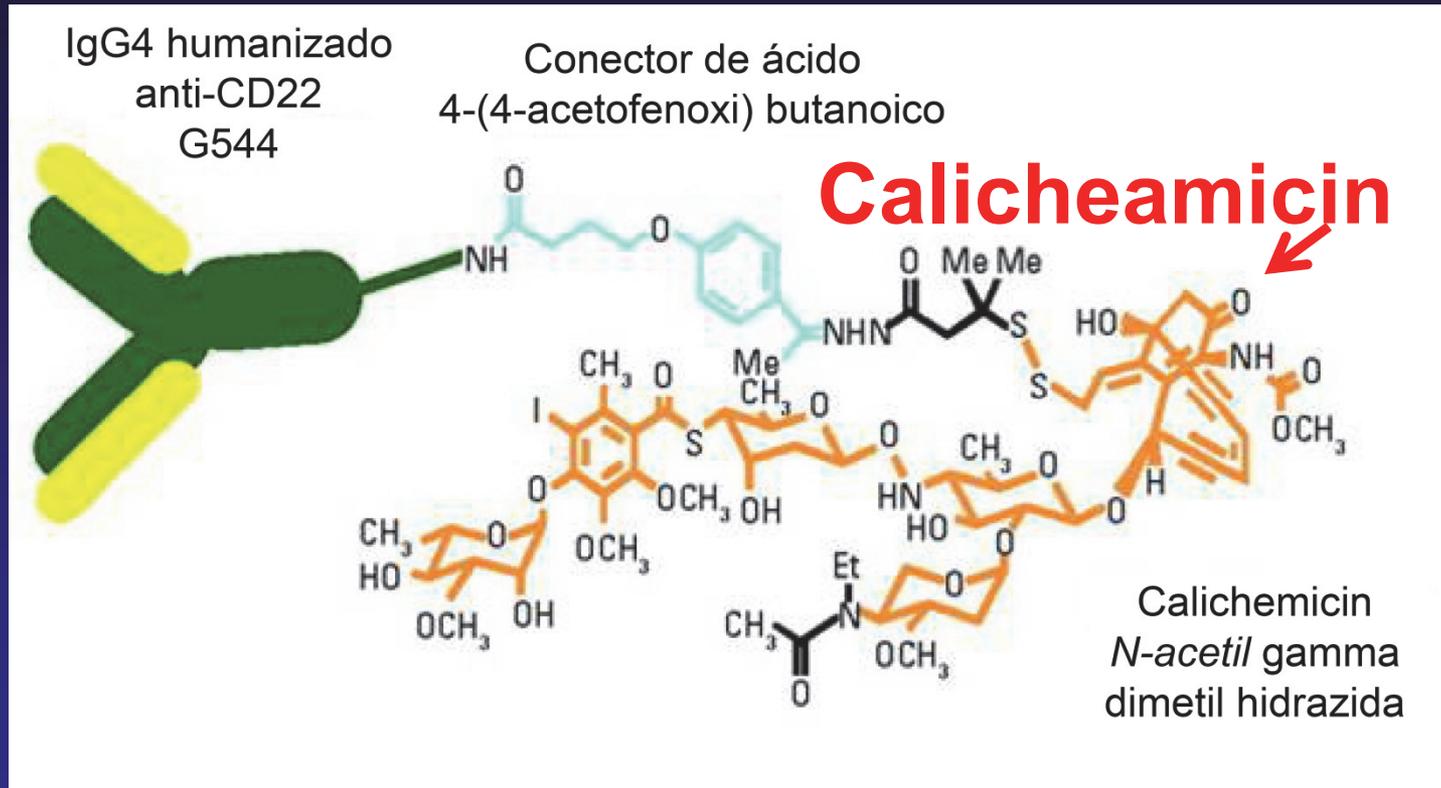
- Requiere un ensayo aleatorizado de confirmación
- **\$89,000** por un mes del medicamento recetado



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



Inotuzumab ozogamicina

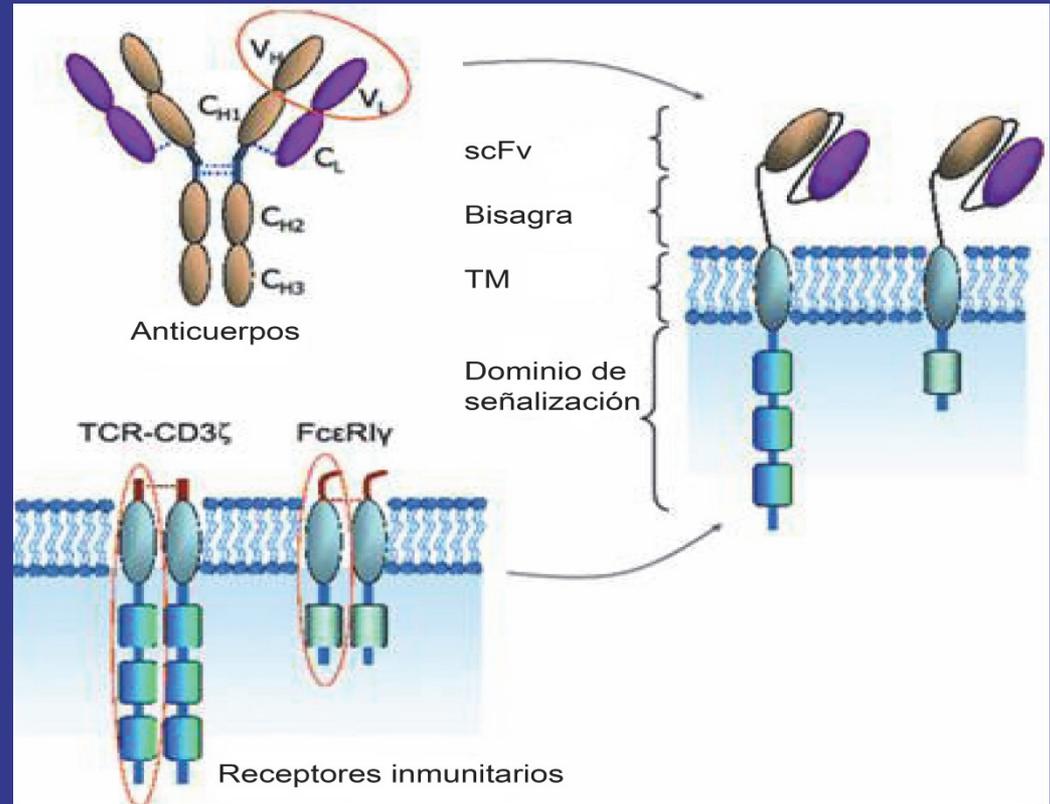


Tasa de respuesta en LLA, actividad de monofármaco - tasa de respuesta general de 58%, mediana de supervivencia 6.3 meses

Células T modificadas por receptores de antígenos quiméricos (RAQ)

Los RAQ consisten en:

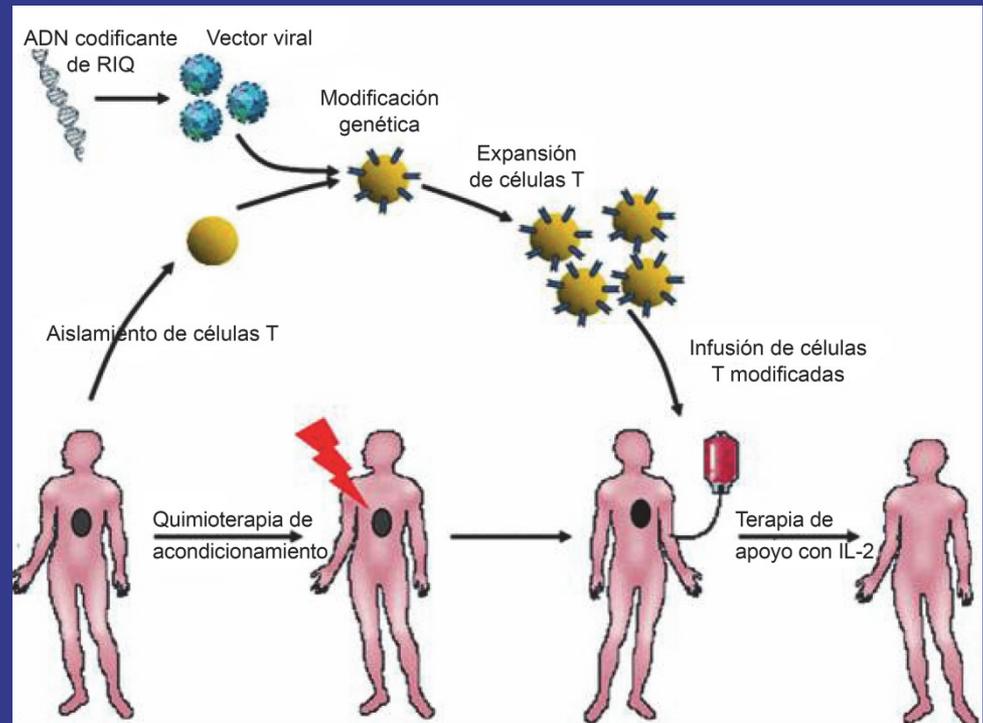
- scFv (fragmento variable de cadena sencilla)
- región bisagra
- transmembrana (TM) y dominio de señalización - generalmente CD3 ζ o Fc ϵ R1 γ , también CD28 y CD137 (41BB)



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**

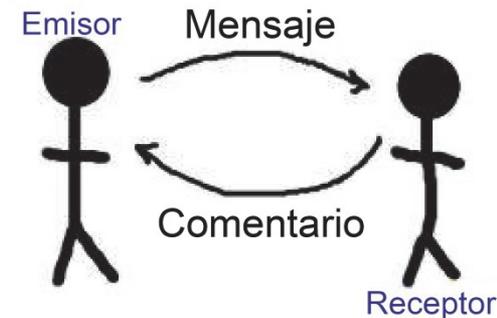
Comunicación abierta con el equipo de profesionales médicos

- **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**

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 (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
- **Materiales educativos gratuitos:** www.LLS.org/materiales
- **Programas educativos previos sobre la LLA:**
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
 - **TELÉFONO DE LLAMADA GRATUITA:** (800) 955-4572 (se habla español)