



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO
DE
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM
2015

Bernarda Morín 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | Fono (56-2) 753 5565 | Fax
(56-2) 268 3394

www.hematologia.org | sochihem@smschile.cl

1

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



Declaración

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

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en marzo de 2015.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión

Autores:

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

Dra. Carolina Guerra C.

Dra. Lilian Pilleux

Revisores: Dr. Pablo Ramírez, Dra. Patricia Fardella, Dra. Carmen Cao, Dra. Carolina Rojas, Dra. María de los Ángeles Rodríguez, Dra. Sandra Mellado, Dr. Claudio Flores, Dr. Sergio Portiño.



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

La Leucemia Linfoblástica Aguda es una enfermedad maligna que se clasifica según CIE-10 (desde 1997), con el código C91.0.

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos y otros que intervienen el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Leucemia Linfoblástica Aguda mayores de 15 años"

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Leucemia Linfoblástica Aguda, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda



TABLA DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

3.- CLASIFICACIÓN

4.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

5.- TRATAMIENTO

6.- CRITERIOS DE RESPUESTA

7.- SEGUIMIENTO

8.- ALGORITMO

9.- BIBLIOGRAFÍA



1.- INTRODUCCIÓN

La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica maligna que se caracteriza por la proliferación clonal de células linfoides inmaduras que invaden la médula ósea, la sangre periférica y otros órganos reemplazando la hematopoyesis normal.

La incidencia es de 1-2 casos por 100.000 habitantes x año. Representa el 80% de las leucemias en el niño. En el adulto representa el 20% de todas las leucemias. La mayor incidencia en los niños es entre los 4 y 5 años, en la edad adulta se presenta una mayor incidencia en la adolescencia y luego sobre los 50 años. En Chile la edad media de presentación es 35 años siendo la mitad de los pacientes menores de 30 años. Se presenta con un leve predominio en los hombres.

La LLA del adulto tiene una sobrevida global que no supera el 50%, aunque en la última década la sobrevida global a 5 años en adolescentes ha mejorado en forma significativa, logrando cifras de 70-80% con la aplicación de protocolos infantiles.

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La LLA es un cuadro de comienzo agudo, en general menos de 3 meses.

El 25% de los pacientes presentan síntomas inespecíficos, un 15% presenta dolores osteoarticulares siendo más frecuentes en los niños. La mitad puede presentarse como un síndrome febril que está en relación a la neutropenia o a la actividad tumoral. La mayoría presenta síndrome anémico y la mitad tiene síntomas hemorrágicos. Pueden además presentar adenopatías, visceromegalias, masa mediastínica, compromiso testicular (más frecuente en los niños y en LLA de precursores T) y síntomas neurológicos que expresan el compromiso del sistema nervioso central.



El diagnóstico debe basarse en los siguientes exámenes:

- Aspirado de médula ósea:
 - Si el aspirado es seco debe realizarse biopsia de médula ósea.
 - Para el diagnóstico se requiere la presencia de 20% o más de linfoblastos en médula ósea.
- Estudio Inmunofenotipo por citometría de flujo detecta la presencia de antígenos de superficie a través de anticuerpos monoclonales en los linfoblastos, identificando 3 grupos: LLA de precursores B, LLA de precursores T
Además identifica los distintos grados de maduración de acuerdo a la pérdida o adquisición de antígenos en los linfoblastos.
- Citogenética detecta alteraciones cromosómicas estructurales recurrentes y/o numéricas en el 80% de los casos.
- Biología molecular detecta alteraciones genéticas clonales recurrentes.
- Estudio de genética molecular o FISH es opcional.

Además se requiere:

- Hemograma, perfil bioquímico con función renal y hepática.
- Uricemia, calcemia, LDH, Fosfemia, Potasio (Síndrome de lisis tumoral).
- Estudio de hemostasia (fibrinógeno, dímero D, Tiempo de protrombina y TTPA).
- Cultivos bacterianos y micóticos de sangre, orina y secreciones.
- Radiografía de tórax y/o TAC de torax, abdomen y pelvis en presencia de masas.
- Serología viral para VIH, VHB, VHC, HTLV-1
- Estudio de líquido cefalorraquídeo (citológico, químico, LDH, inmunofenotipo).
- Estudio de imágenes del SNC si lo amerita.
- Ecocardiograma doppler en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.
- Estudio HLA en pacientes a los que se planifique realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Evaluación odontológica.



3.- CLASIFICACIÓN

En la actualidad se utiliza la clasificación de Organización Mundial de la Salud (WHO) que reemplazó a la clasificación morfológica Francés-Americano-Británica (FAB)

- **Clasificación según WHO**

Clasificación de tumores hematopoyéticos y de tejidos linfoides de la organización mundial de la salud.

Diferencia leucemia de linfoma de acuerdo al grado de infiltración de la médula ósea
>25% leucemia, <25% linfoma

Reconoce 2 tipos de neoplasias de precursores B y T:

Leucemia y Linfoma de precursor B (75% en adulto, 85% en niños)

Leucemia y Linfoma de precursor T (25% en adulto, 15% en niños)

- **Inmunofenotipificación**

Inmunofenotipo Linaje B

Estado Madurativo	Definición Inmunofenotípica
LLA Pro-B (B-I)	CD 10 -
LLA Común (B- II)	CD10 +/-Inmunoglobulina M citoplasmática -
LLA Pre B (B-III)	Inmunoglobulina M citoplasmática +

Basado en Proposals from the European Group for the Immunological Characterization of Leukemias.
Todas las LLA de precursores B son CD 19 y/o CD79a y/o CD 22 positivo



Immunofenotipo Linaje T

Estado Madurativo	Definición Inmunofenotípica	% de casos
LLA Pro-T (T-I)	CD 7 +	4
LLA Pre-T (T-II)	CD2 + y/o CD5 + y/o CD8 +	34
LLA T cortical (T-III)	CD1a +	50
LLA T madura (T-IV)	CD3 + y CD1a -	12

Basado en Proposals from the European Group for the Immunological Characterization of Leukemias.
Todas las LLA T son por definición positivas para CD 3 citoplasmática o de membrana.



4.-EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Existen múltiples modelos (Alemán, Español, Francés, Norteamericano, etc.) de asociación de factores de riesgo que estiman la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el adulto. De acuerdo al grupo GMALL (German Multicenter Group for Adult ALL), son factores de riesgo desfavorables:

Edad >35 años

Leucocitosis >30.000 en LLA-B y >100.000 en LLA-T

Fenotipo T (excepto la LLA-T tímica / cortical)

Alteraciones genéticas: t(9;22); t(4;11); alteraciones del 11q23 o reordenamientos del gen MLL; cariotipos complejos (> 5 alteraciones citogenéticas), hipodiploidía (menos de 44 cromosomas); hipodiploidía extrema; hiperdiploidía cercana a tetraploidía . (Tabla N°1)

Criterios de respuesta a tratamiento

- Mala respuesta a corticoides: > 1.000 blastos al día 8 de tratamiento.
- Falta de remisión completa (>5% blastos) al día 30 del tratamiento.
- Médula M2 o M3 en el día 15 (M2 5-25% de blastos), (M3 >25% de blastos)
- Valores de Enfermedad Mínima Residual (EMR) en puntos de corte determinados inducción y consolidación. Después de la inducción y consolidación la EMR es el mayor factor pronóstico y las decisiones terapéuticas deberían ser basadas en este parámetro.



Tabla N° 1: Riesgo Citogenético

Riesgo Standard SG 5a 50%	Riesgo Intermedio SG 5a 40-50%	Riesgo Alto SG 5a 30-40%	Riesgo Muy Alto SG 5a <30%
Hiperdiploidía (51 a 65 cromosomas)	Normal Anormalidades 11q, del(6q), del (17p), del (9p), del (12p), 13, del(13p), t(14q32), t(10;14), Hiperdiploidía menor (47-50 cromosomas) Otras traslocaciones TCR Tetraploidía (>80 cromosomas) Todo el resto	-7, del(7p), +8 otras anormalidades 11q23/MLL, t(1;19) t(17;19), t(5;14)/TLX3 CALM-AF10 LLA-T	t(4;11)/AF4/MLL t(8;14)/MYC Cariotipos complejos >5 anormalidades Hipodiploidía (30-39 cromosomas) Cercano a tetraploidía (60-79 cromosomas) t(9;22)



5.- TRATAMIENTO

El tratamiento es uno de los más complejos e intensivos realizados en cáncer. Debe ser realizado en un centro especializado en el manejo de leucemia aguda con vasta experiencia, constituido por un equipo multidisciplinario para el manejo de la quimioterapia y complicaciones derivadas de ella, unidades de aislamiento, un banco de sangre que brinde soporte transfusional continuo y apoyo psicológico para el paciente y su familia.

Existen diversos esquemas de quimioterapia, en su mayoría son adaptaciones para adultos de protocolos infantiles del grupo alemán (BFM). Todos combinan drogas con distintos mecanismos de acción en diferentes dosis. Constan de una fase de inducción, una consolidación, una intensificación y una fase de mantención. Otros esquemas se basan en ciclos alternados de drogas en altas dosis. Todos incluyen profilaxis y/o tratamiento del sistema nervioso central (SNC).

Aunque queda a criterio del equipo médico tratar a pacientes mayores de 60 años de acuerdo al estado funcional y número de comorbilidades. Se recomienda realizar este tipo de tratamiento intensivo en menores de 60 años ya que los pacientes mayores tienen mayor número de comorbilidades, menor tolerancia a la quimioterapia, mayor toxicidad y mayor frecuencia de factores de mal pronóstico. Los pacientes mayores logran valores de remisión completa de 39%, tienen una mortalidad precoz de 23% y SG a 2 años de 15 a 19%.

- Inducción

Tiene como objetivo erradicar las células leucémicas en forma rápida, con la menor toxicidad y menos efectos adversos, para reconstituir la hematopoyesis normal alcanzando la remisión completa (RC).

Consiste en una combinación de vincristina, antraciclinas, dexametasona o prednisona, L-asparaginasa y profilaxis del SNC.

Algunos protocolos evalúan la médula ósea al día 7, otros en el día 14 identificando grupos de riesgo que determinan distintas líneas de tratamiento.

Al fin de la inducción se realiza mielograma para evaluar respuesta a tratamiento. Remisión Completa (RC): menos de 5% de blastos en médula ósea (MO), hemograma con RAN más de $1000 \times \text{mm}^3$ y Recuento plaquetario más $100.000 \times \text{mm}^3$. Se evalúa además la EMR cuyo resultado puede determinar un cambio en el tratamiento.



- **Profilaxis y Tratamiento del Sistema Nervioso Central**

El compromiso del SNC se presenta en menos del 10% al diagnóstico. Es más frecuente en LLA de precursores T, en presencia de LDH elevada y recuento de glóbulos blancos elevado.

Se define como compromiso del SNC la presencia de signos o síntomas neurológicos con representación en imágenes del SNC y según el líquido cefalorraquídeo (LCR) se identifican tres estados:

1. SNC1 (ausencia de blastos en LCR independiente del recuento de glóbulos blancos)
2. SNC2 (presencia de blastos con recuento de glóbulos blancos $< 5/\text{mcl}$ en LCR)
3. SNC3 (presencia de blastos con recuento de glóbulos blancos $> 5/\text{mcl}$ en LCR)

El tratamiento tiene como objetivo erradicar células leucémicas donde la quimioterapia no tiene acceso por la barrera hematoencefálica. Incluye quimioterapia sistémica en altas dosis (metotrexato, citarabina), quimioterapia intratecal y radioterapia en los casos con compromiso del SNC al diagnóstico

La profilaxis evita la recaída en sitios santuarios (SNC, testículos) y se administra a través de las distintas fases del tratamiento con las mismas drogas utilizadas en el tratamiento del SNC. Actualmente la recaída en el SNC es menor de 5%.

- **Consolidación**

Es una intensificación del tratamiento cuyo objetivo es evitar la emergencia de clones resistentes y eliminar la EMR. Se utiliza ciclofosfamida, citarabina y mercaptopurina. Algunos esquemas consideran la intensificación con dosis altas de citarabina y metotrexato para los pacientes de alto riesgo.

- **Mantención**

Previene la recaída de la enfermedad. Se administra mercaptopurina diariamente, metotrexato semanal y mensualmente pulsos de vincristina y corticoides, por un periodo de 2 a 3 años. Algunos esquemas continúan con quimioterapia intratecal cada 3 meses hasta finalizar la mantención.



- Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una importante estrategia post remisión. El potencial curativo debe balancearse con sus riesgos y debe ofrecer una mejor opción que la quimioterapia sola.

Los resultados favorables obtenidos con esquemas de quimioterapia para jóvenes, en pacientes con riesgo estándar, ha hecho que el TPH se reserve en segunda RC. Aunque también puede considerarse en primera RC, en pacientes que cuentan con un donante HLA idéntico.

La determinación de EMR que resulta positiva hace mandatorio realizar un TPH.

En los pacientes con LLA de alto y muy alto riesgo (factores desfavorables), el TPH está indicado en primera RC, logrando sobrevidas globales (SG) a 5 años de 44%. (ver detalles en guía de trasplante).

TRATAMIENTO DE LLA PHILADELPHIA POSITIVA

La LLA Philadelphia positiva (LLA Ph+) es una variante biológica y clínicamente diferente dentro de las LLA que representa un 25% de las LLA del adulto y 2 a 3 % del niño. La clasificación de la OMS la denomina LLA con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 y su inmunofenotipo se asocia a coexpresión de marcadores mieloides con mayor frecuencia que las LLA Ph-. Cabe destacar que en adultos mayores es esperable una mayor prevalencia de Ph+ (24 - 36%) respecto a los adultos más jóvenes (15-19%).

La introducción de inhibidores de tirosina kinasa (ITK) de 1ª y 2ª generación (imatinib, dasatinib, nilotinib) asociados a quimioterapia intensiva (Hiper-CVAD o MTX-ARAC) han mejorado significativamente la RC (> 90%) la SLE y SG (54% a 3 años). La administración de ITK, solos o en combinación a quimioterapia menos intensiva (vincristina y corticoides) es una alternativa de tratamiento para pacientes mayores con LLA Ph positiva. (SLE a 3a 43%, SG 3a 45%).

A pesar de la mejoría del pronóstico de esta enfermedad, el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico continúa siendo una indicación estándar. Los mejores resultados se



obtienen si el paciente se trasplanta con respuesta molecular- Los pacientes que no cuentan con donante deben continuar con quimioterapia de mantención más ITK.

Los pacientes refractarios o en recaída tienen mal pronóstico con SG de 3-6%. En ellos se debe realizar estudio de mutaciones del gen bcr-abl y de acuerdo al patrón mutacional se debe cambiar el ITK de 2ª o 3ª generación. Si el paciente logra una segunda respuesta molecular, de acuerdo a la edad y comorbilidades y cuenta con donante HLA compatible debe considerarse la posibilidad de TPH alogénico (ver detalle en guía de trasplante).

TRATAMIENTO DE LLA T

La LLA-T se observa de preferencia en hombres jóvenes, con leucocitosis, masa mediastínica y con mayor frecuencia compromiso del SNC. La sobrevida de LLA tímica /cortical es de 60-70% con protocolos tipo BFM o hiper C-VAD (MTX ARAC) comparado con 25-30% en LLA pretímica y LLA madura. Este mal pronóstico hace que estos últimos dos grupos sean candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico en primera remisión.

El uso de clofarabina, forodesina y especialmente nelarabina están siendo evaluados como drogas de primera línea en inducción.

LLA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES

Los rangos de edad de este grupo varían de acuerdo al protocolo utilizado. Algunos consideran desde los 15 a los 21 años otros desde los 15 a los 39 años.

Tanto en estudios europeos como norteamericanos se ha demostrado que la aplicación de protocolos infantiles en este grupo etario ha significado una mejoría en los resultados comparado con pacientes tratados con protocolos de adultos, logrando SLE 63% - 74% versus 34% - 49% respectivamente.

Esta mejoría se debe a características propias de este grupo; principalmente citogenéticas, mejor adherencia al tratamiento, grupo de médicos con experiencia y dedicación exclusiva, cumplimiento estricto de las etapas de tratamiento y diseño de los protocolos (drogas, dosis, fases de intensificaciones, profilaxis precoz del SNC y mantención prolongada).

Los protocolos infantiles:

- Utilizan mayor cantidad de drogas no inmunosupresoras: 3 veces más de vincristina, 5 veces más de corticoides (dexametasona o prednisona), 20 veces más de asparraginas



- Profilaxis precoz del SNC
- Incorporan concepto de respondedores rápidos y lentos con evaluación de MO el día 15
- TPH alogénico sólo para pacientes de alto o muy alto riesgo.
- Evaluación de la enfermedad residual mínima.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA EN RECAÍDA

La recaída de LLA tiene mal pronóstico con SG a 5 años de 10%.

El pronóstico depende fundamentalmente del momento en que ocurre la recaída:

- Recaída muy precoz antes de los 18 meses del diagnóstico, con SG a 5 años 11,5%
- Recaída precoz entre los 18 y 36 meses del diagnóstico, con SG a 5 años 18%
- Recaída tardía más de 36 meses del diagnóstico, con SG a 5 años de 43%.

En estos pacientes sólo el TPH alogénico es una posibilidad curativa después de lograr una segunda RC (30-40%) con esquemas de quimioterapia tipo Hiper C-VAD, Flag-Ida o esquemas de rescate de LLA infantil.

La clofarabina, un nucleótido análogo de las purinas fue aprobado en USA para niños (/hasta los 21 años) en recaída o LLA refractaria o en LLA que fallan a 2 líneas de tratamiento, logran respuestas del orden de 30% y asociado a ciclofosfamida y etopósido mejorarían las respuestas. La Nelarabina prodroga ARA-G ha sido aprobada en niños con LLA-T en recaída o refractaria o LLA que ha fallado a dos líneas de tratamiento o en Linfoma linfoblástico T, con respuestas del orden de 30%.

Ambas drogas han sido utilizadas como puente para posteriormente realizar TPH alogénico.

El uso de estas drogas en adultos requiere mayor tiempo de investigación y seguimiento.

NUEVAS TERAPIAS

Existe 20-40% de las LLA Pre B que expresan CD20, en ellas, el uso de Rituximab asociado a quimioterapia tipo Hiper CVAD mejoraría la SG. Otros anticuerpos monoclonales como anti CD19, anti CD3, anti CD72, anti CD22 están en plena investigación.

Nuevos inhibidores de tirosin kinasa con mayor potencia y efectividad sobre determinadas mutaciones, como el ponatinib.



Rol de la Enfermedad Mínima Residual

Los pacientes que logran remisión completa pueden potencialmente tener una gran cantidad de células leucémicas en médula ósea. Estas células pueden detectarse a través de dos métodos, por citometría de flujo multicolor que identifica expresión de antígenos en forma aberrante y métodos de biología molecular que identifica translocaciones específicas, reordenamientos clonales de la cadena pesada de la inmunoglobulina y regiones variables del TCR. Se recomienda que este examen sea realizado en centros especializados con acceso a laboratorios de referencia que tienen gran experiencia en la técnica de EMR.

Estos métodos detectan 1×10^4 ($<0,01$) células mononucleares en días específicos de la inducción (día 15 y 35) y semana 14 del tratamiento.

La Enfermedad residual mínima sería un factor pronóstico independiente que determinaría el riesgo de recaer y sería un elemento que podría ayudar a estratificar e identificar los grupos de pacientes que pueden beneficiarse intensificando el tratamiento o cambiando la estrategia de tratamiento.

6.- CRITERIOS DE RESPUESTA

Remisión Completa: Requiere de la ausencia de blastos en sangre periférica y ausencia de enfermedad extramedular. La RC en médula ósea implica menos de 5% de blastos con hemograma recuperado con RAN más de $1000 \times \text{mm}^3$, recuento plaquetario mayor de $100.000 \times \text{mm}^3$ al final de la inducción.

También como criterio de RC es importante considerar la EMR comentada anteriormente.

Enfermedad refractaria: Se define como falla en lograr la remisión al final de la inducción (semana 4 o día 33)



Enfermedad progresiva: Se define como aumento en por lo menos un 25% de blastos en sangre periférica o en médula ósea o desarrollo de enfermedad extramedular intratamiento.

Enfermedad en recaída: Reaparición de blastos en sangre periférica o en médula ósea (más de 5%) o cualquier compromiso extramedular después de haber logrado la remisión.

Criterios de respuesta en el compromiso del SNC:

Remisión en el SNC se define como la ausencia de linfoblastos en SNC independiente del recuento de glóbulos blancos (SNC1), en aquellos pacientes con SNC2 o SNC3.

La recaída en el SNC se define como la presencia de SNC3, o signos y/ o síntomas asociados a compromiso del SNC.

Respuesta de masa mediastínica:

Remisión completa: desaparición total de masa mediastínica.

RC no confirmada: reducción de más del 75% de la masa mediastínica.

Remisión parcial: reducción de masa mediastínica en más del 50%.

Progresión de enfermedad: aumento de masa mediastínica en más del 25% intratamiento.

Recaída: recurrencia tumoral después de haber logrado la RC o RC no confirmada.



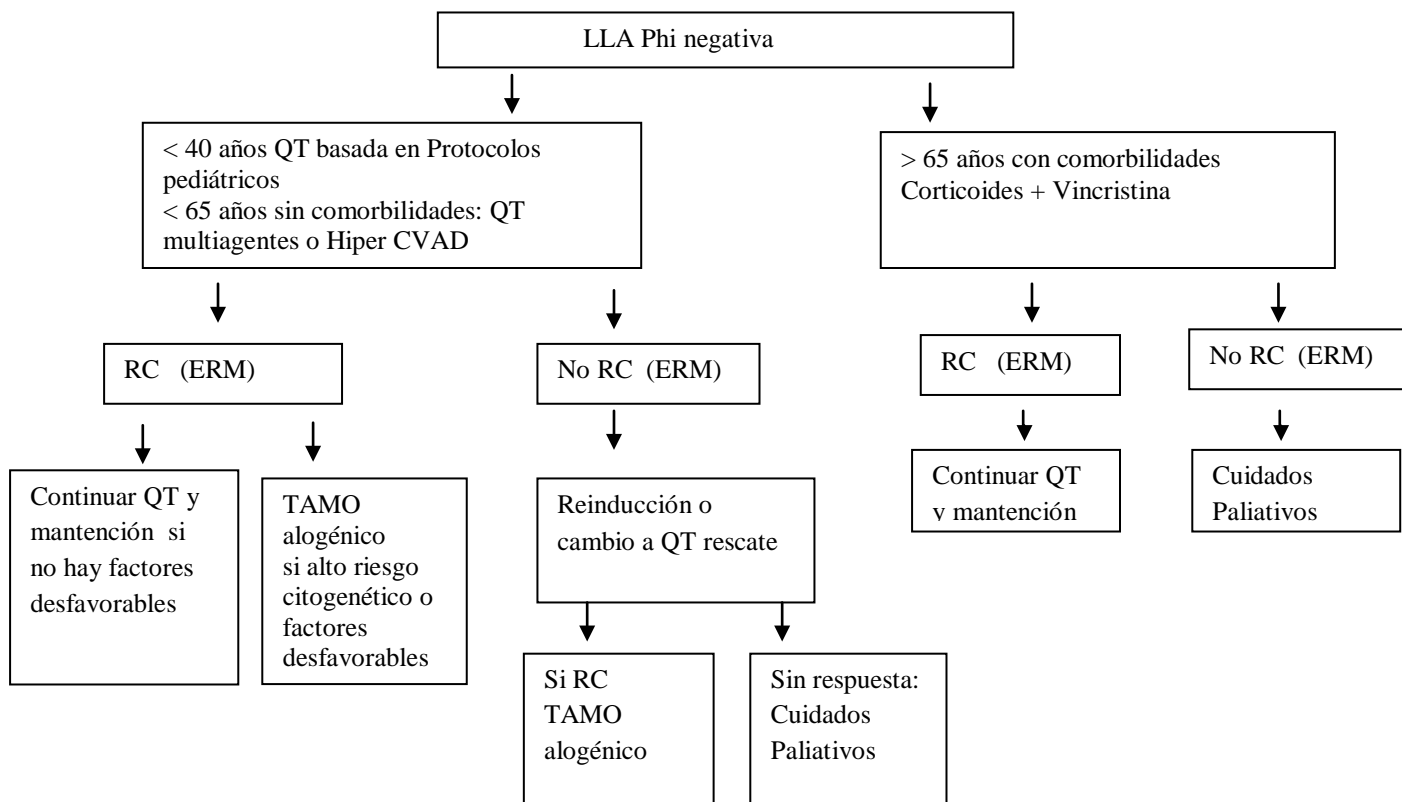
7.- SEGUIMIENTO

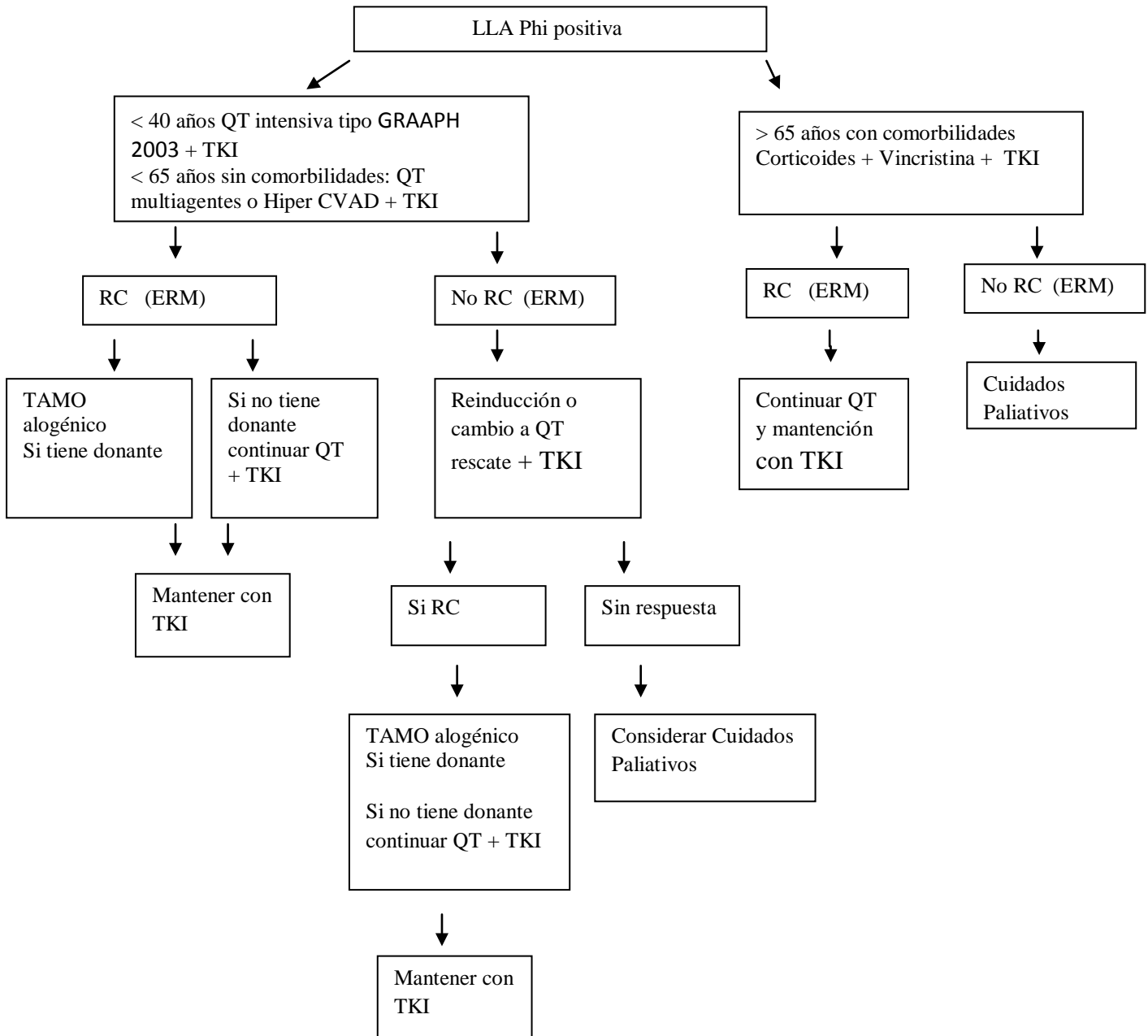
Después de completar tratamiento intensivo sigue la terapia de mantención, durante el primer año se sugiere control mensual con hemograma, pruebas hepáticas y evaluación clínica. Durante el segundo y tercer año el control puede hacerse cada 3 meses con los mismos exámenes y evaluación clínica. Una vez terminada la mantención continúan los controles cada 6 meses hasta completar 5 años de seguimiento.

Si la clínica o los exámenes lo ameritan debe realizarse estudio con mielograma con estudio citogenético, citometría de flujo, biología molecular, FISH, estudio de líquido cefalorraquídeo.



ALGORITMO







8.- BIBLIOGRAFIA

1. Bassan R, Hoelzer D. Modern ther. py of acute lymphoblastic leukemia. JCO 2011; 29:532-543
2. Wendy Stock and Ching-Hon Pui. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. ash-sap.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2010
3. Josep-Maria Ribera Advances in acute lymphoblastic leukemia in adults. Current Opinion in Oncology 2011, 23:692–699
4. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.,eds. Vol 2 (ed Fourth). Lyon:IARC; 2008.
5. Rowe J. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. Br J Hematol 2010;150:389-405
6. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, et al: Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: Results of Southwest Oncology Group 9400 study. Blood111:2563-2572 2001. Acute Lymphoblastic Leukemia , versión 2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)
7. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an indepent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia(ALL)Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council(MRC).Blood 109:3189-3197,2007
8. Jacob M. Rowe. Optimal management of adult whith ALL. British Journal of Haematology, 2008; 144,468-483
9. Long term follow up result of hiper fractionated ciclophosfamide,vincristine, doxorubicin, and dexametasone (Hiper-CVAD) a dose intensive regimen in acute lymphoblastic leukemia.Cancer 201,2788-2801.2009.



10. David I. Marks. Treating the Older adult with acute lymphoblastic leukemia. Hematology 2010.
11. Gökbüget N. Acute lymphoblastic leukemia in older patients. Hematology Education Program of EHA. 2011;5:20-26.
12. Joshep-Maria Ribera. Allogenic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: when and how. Haematology 2011
13. Ottmann O., Pfeifer H. First line treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. Current Opinion in Oncology 2009 S43-S46.
14. Fielding A. How I treat Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2010 116:3409-3417.
15. Thomas, DA. Philadelphia Chromosome-Positive acute lymphoblastic Leukemia: A New Era of Challenges. American Society of Hematology. Education program. 2007
16. Lee S. et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood, 1 May 2005, Vol. 105, No. 9, pp. 3449-3457.
17. Vignetti M. et al Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: Results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. Blood 2007,109: 3676-3679.
18. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, et al: T-cell acute lymphoblastic leukemia in acute lymphoblastic leukemia in adults: Clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). Blood 114:5136-5145, 2009
19. Hoelzer D, Thiel E, Arnold R, et al: Successful subtype oriented treatment strategies in adult TALL: Results of 744 patients treated in three consecutive GMALL studies. Blood 114:137, 2009
20. Stock W, La M, Sanford B, et al: What determines the outcomes for adolescents and young



adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols?. A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 112:1646-1654, 2008

21. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al: Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 26:1843-1849,

22. Young Adult with Acute Lymphoblastic Leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the Children s Oncology Group.

23. Anjali S, Advani MD. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *ASCO Educational Book* 2013

24. Shafer ES, Hunger SP. Optimal therapy for acute lymphoblastic leukemia y adolescents and young adults. *Natural Rev Clin Oncology* 8,417-424 2011

25. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Childrens Oncoly Group study. *Leukemia* 2008;22 2142-2150

26. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol* 142:227-237, 2008

27. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, et al: Standardized MRD quantification in European ALL trials: Proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany 18-20 September 2008. *Leukemia* 24:521-535, 2010

28. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?. *Blood* 29, 2012, volume 120 (23).

29. Bassan R. Novel approaches for therapy of resistant acute lymphocytic leukemia. *Educational Program EHA* 2012;6:9-22

30. Lech-Maranda E. et al. Novel and Emerging Drugs for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Cancer Drug Targets*, 2012;12:505-521.



31. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia of childhood. Br J Haematol 2005; 130:489.
32. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
33. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2000; 36:263.
34. Gökbüget N. How I treat older patients with ALL. Blood 2013; 122 (8):1366-1375.