

PETHEMA
PROGRAMA DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LAS
HEMOPATIAS MALIGNAS
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA

**PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLASTICA *BCR::ABL1* NEGATIVA EN
ADULTOS**

CODIGO DEL PROTOCOLO: LAL-2019

ClinicalTrials.gov identifier: NCT04179929

Versión del protocolo: Octubre 2024

INDICE

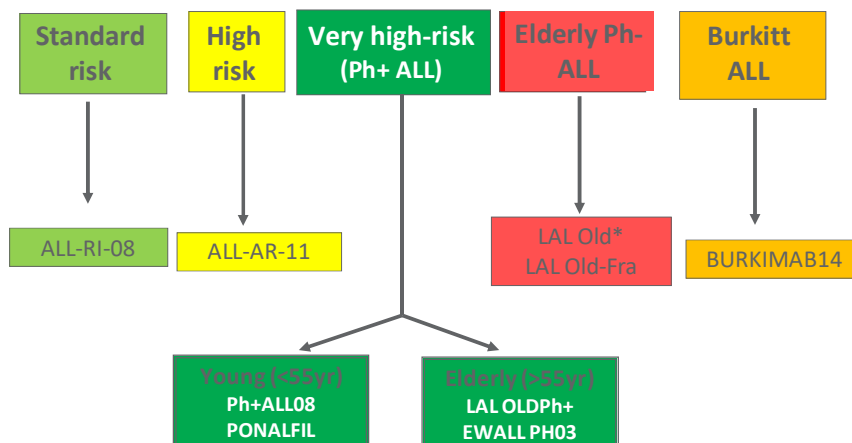
1. Introducción
2. Objetivos
3. Criterios de inclusión
4. Criterios de exclusión
5. Pruebas iniciales
 - 5.1. Obligatorias
 - 5.2. Opcionales
6. Definiciones empleadas en el estudio
7. Diseño del estudio y tratamiento
 - 7.1. Normas generales
 - 7.2. Prefase
 - 7.3. Quimioterapia de inducción-1
 - 7.4. Evaluación al final de la inducción-1
 - 7.5. Quimioterapia de inducción-2
 - 7.6. Evaluación al final de la inducción-2
 - 7.7. Tratamiento de consolidación
 - 7.8. Evaluación al final de la consolidación
 - 7.9. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
 - 7.10. Tratamiento de consolidación tardía con mantenimiento + reinducciones
 - 7.11. Seguimiento de los pacientes
 - 7.12. Tratamiento de la LAL EarlyT-cell precursor
 - 7.13. Manejo de fármacos
 - 7.14. Tratamientos de soporte
8. Estudio de la enfermedad residual
9. Consideraciones estadísticas
10. Duración estimada del reclutamiento
11. Bibliografía
12. Anexos

1. INTRODUCCION

En las últimas décadas se han efectuado avances en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto que han determinado un incremento significativo en la probabilidad de supervivencia¹. Entre ellos cabe destacar: 1. La aplicación de pautas de quimioterapia de base pediátrica en el tratamiento de adolescentes y adultos jóvenes (AYA). 2. La asociación de inhibidores de tirosincinasa de *ABL* (incluyendo los de segunda y tercera generación) a las pautas de quimioterapia, en general seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), en el tratamiento de la LAL con cromosoma Filadelfia (LAL Ph+). 3. La administración de inmunoterapia específica para el tratamiento de la LAL B madura (tipo Burkitt) y recientemente, en la LAL de precursores B CD20+. 4. El reconocimiento de la importancia pronóstica de la enfermedad residual (ER) y su empleo creciente en la toma de decisiones terapéuticas. 5. La utilización en primera línea de algunos fármacos que han añadido mayor eficacia o menor toxicidad (sobre todo PEG-asparaginasa y algunos anticuerpos monoclonales), y 6. El empleo de tratamientos más eficaces que la quimioterapia de rescate convencional en los pacientes con LAL refractaria o en recaída (R/R), entre los que destaca la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (blinatumomab e inotuzumab ozogamicina están aprobados para esta indicación) o con células T CAR (CTL019 tiene indicación en el tratamiento de la LAL R/R en niños y adultos jóvenes). Estos nuevos tratamientos ya se están evaluando como tratamiento de primera línea en la LAL.

En el grupo PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología) se dispone hasta el momento actual de protocolos específicos (Figura 1) de tratamiento para la LAL de riesgo estándar (RE) en adolescentes y adultos jóvenes (LAL-RI-08), la LAL Ph+ (LAL-Ph-08 y LALOPh07, para pacientes jóvenes y de edad avanzada, respectivamente) y para la LAL de línea B madura (BURKIMAB-14) y, al activarse el presente protocolo, se cerrará el reclutamiento de pacientes incluidos en el protocolo para adultos con LAL de alto riesgo sin cromosoma Filadelfia (Ph-) (LAL-AR-11), así como el de riesgo intermedio (LALRE08).

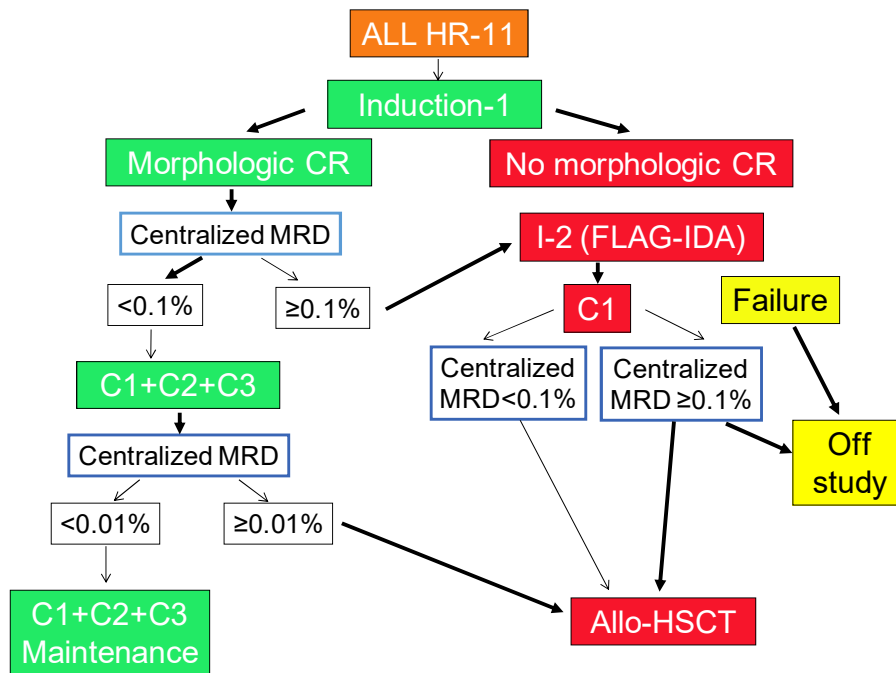
Figura 1. Visión general de los protocolos actuales de LAL del adulto.



1.1. Conclusiones derivadas del análisis de los resultados del protocolo LAL-AR-11

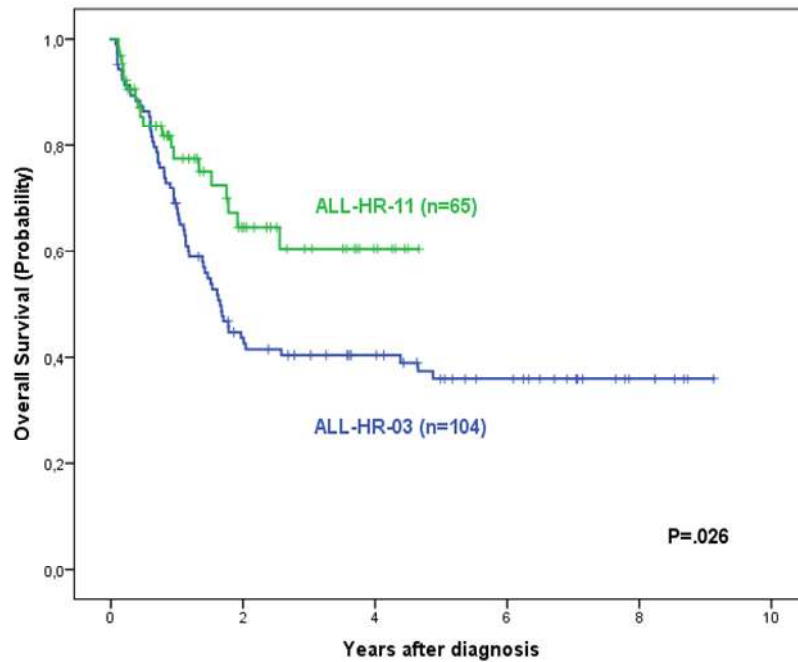
Del análisis con datos ya bastante maduros (abril 2018) del protocolo LAL-AR-11²(Figura 2) cabe considerar lo siguiente:

Figura 2. Diagrama de flujo del protocolo LAL-AR-11.



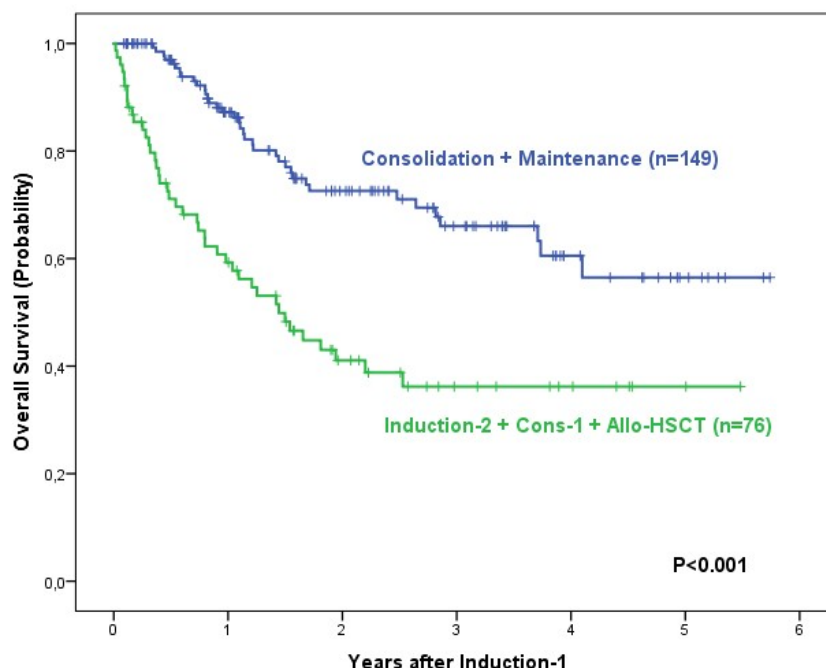
1. La tasa de RC tras el tratamiento de inducción-1 se ha situado en el 84% (que alcanza el 91% tras la inducción-2), la de resistencia en un 11% y la muerte en inducción en un 5%. Esta proporción se halla acorde con los resultados de los protocolos de otros grupos.
2. La mortalidad en la fase de consolidación ha disminuido notablemente en comparación con la registrada en el protocolo LAL-AR-03, (4/133 frente a 24/282, respectivamente, $p=0,03$), lo que probablemente obedece a la eliminación de algunos citostáticos de eficacia dudosa en este periodo.
3. El pronóstico de las LAL-T ha mejorado notablemente con respecto al observado en el protocolo LAL-AR-03 (SG a 4a: 61% [46%-76%] frente a 40% [25%-51%], $p=0,026$ (Figura 3). El aumento de la dosis de metotrexato (MTX) de 3g/m^2 a 5g/m^2 en consolidación y la disminución de la mortalidad en consolidación han jugado un cierto papel.³

Figura 3. Comparación de la supervivencia global de las LAL-T entre los protocolos LAL-AR-03 y LAL-AR-11.



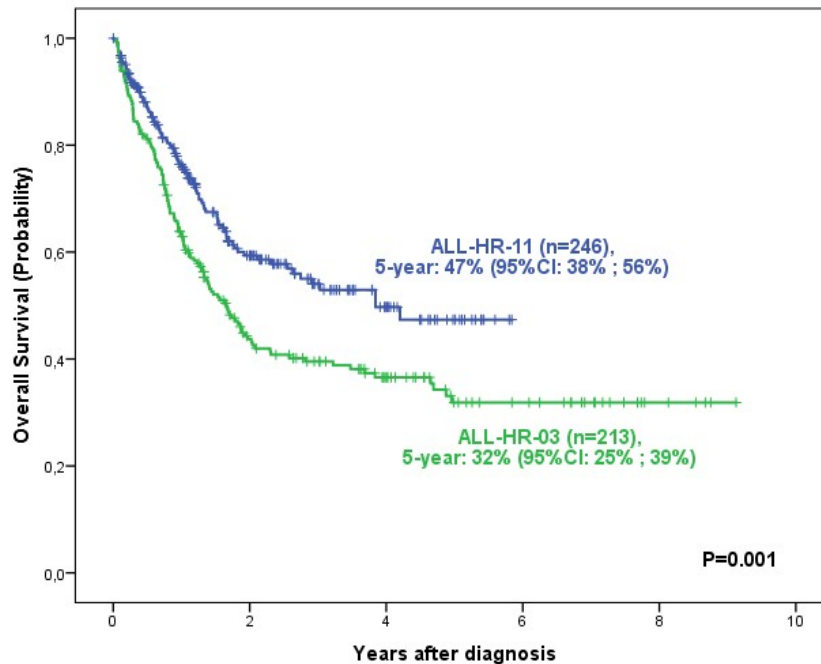
4. El estudio centralizado de la ER por citofluorimetría ha sido factible en una buena proporción de casos (aunque ha habido descuidos en su realización centralizada en algunos casos). Los pacientes con buen aclaramiento de la ER que han recibido quimioterapia de consolidación tardía y mantenimiento tienen una probabilidad de supervivencia a 4 años del 61% (IC95%: 49%-73%), mientras que los pacientes con mal aclaramiento de la ER y tratados con TPH alogénico (aloTPH) tienen una probabilidad de supervivencia del 36% (IC95: 24%-48%) ($p < 0,001$) (Figura 4).²

Figura 4. Supervivencia global de los pacientes asignados a quimioterapia y a aloTPH en el protocolo LAL-AR-11.



Globalmente, los resultados del protocolo LAL-AR-11 han sido mejores que los observados en el protocolo LAL-AR-03⁴ (SG a 4a: 50% [38%-62%] frente a 37% [30%-44%], respectivamente, $p=0,001$, considerando los pacientes con idénticos criterios de inclusión)(Figura 5).

Figura 5. Comparación de la supervivencia global entre los protocolos LAL-AR-03 y LAL-AR11.



5. Algunos centros han tenido la posibilidad de administrar PEG-asparaginasa (PEG-ASP) en lugar de la ASP nativa de *E.coli*. No se observaron diferencias en la tasa de RC, su duración y la supervivencia global al comparar ambos tipos de ASP (Tabla 1a)⁵. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su toxicidad en inducción, (donde se puede considerar que había equipotencia entre los dos tipos de ASP)(Tabla 1b). La mayor toxicidad de PEG-ASP observada en consolidación cabe atribuirle a la mayor duración de la exposición a PEG-ASP en comparación con la ASP nativa. Cabe citar que desde 2017 el uso de la PEG-ASP está aprobado en España para el tratamiento de primera línea de la LAL en niños y adultos.

Tabla 1a. Comparación de los principales parámetros de eficacia entre los pacientes que recibieron ASP nativa y PEG-ASP.

	Whole series		
	Native (n=91)	PEG (n=35)	p-value
CR rate (Induction-1)	78/91 (86%)	30/35 (86%)	1.000
CR rate (Induction 1+2)	84/91 (92%)	33/35 (94%)	0.521
MRD post-Induction-1 <0.1%	29/46 (63%)	19/27 (70%)	0.524
MRD post-early consolidation <0.01%	17/23 (74%)	12/13 (92%)	0.187
Allo-HSCT	18/84 (21%)	5/33 (15%)	0.442
% 3-yr DFS (95% CI)	40% (25% - 55%)	58% (36% - 80%)	0.302
% 3-yr OS (95% CI)	60% (47% - 73%)	57% (36% - 78%)	0.872

Tabla 1b. Comparación de la toxicidad en inducción en función del tipo de ASP recibida.

	Induction ASP type of therapy (N/evaluable cycles)		
	Native (n=91)	PEG (n=35)	p-value
Days of neutropenia* (grade 3-4)	20.50 [1 ; 45]	19 [4 ; 39]	0.874
Days of thrombocytopenia * (grade 3-4)	8 [1 ; 30]	9.50 [1 ; 29]	0.624
Infection (grade 3 -5)	48/85 (56%)	15/33 (45%)	0.282
Hypersensitivity (grade 3-4) ¹	1/86 (1%)	0/34 (0%)	0.717
Thrombosis (grade 3-4) ²	5/83 (6%)	3/34 (9%)	0.425
Hepatic (grade 3-4)	18/85 (21%)	13/34 (38%)	0.055
Pancreatitis (grade 3-4)	1/83 (1%)	1/34 (3%)	0.499
Coagulopathy (grade 3-4)	9/83 (11%)	6/34 (18%)	0.239

6. En estudios genéticos de un subgrupo representativo de pacientes con LAL de precursores B se observó que las deleciones de *IKZF1* y *CDKN2A/B* tenían un impacto negativo e independiente en la probabilidad de duración de la RC y la SG.⁶ Este efecto era todavía más evidente en los pacientes con ambas alteraciones y fue independiente de la ER en el caso de las deleciones de *CDKN2A/B* (Figura 6), lo que indica que deberían considerarse estas alteraciones genéticas a la hora de asignar los pacientes al tratamiento de consolidación. En otros estudios efectuados en España también se ha demostrado el impacto

pronóstico desfavorable de dichas alteraciones, así como de las alteraciones de *TP53* (Figura 7).⁷

Figura 6. Impacto desfavorable sobre la SG de las mutaciones de *CDKN2A/B* en pacientes con LAL de precursores B y buen aclaramiento de la ER al final de inducción-1.

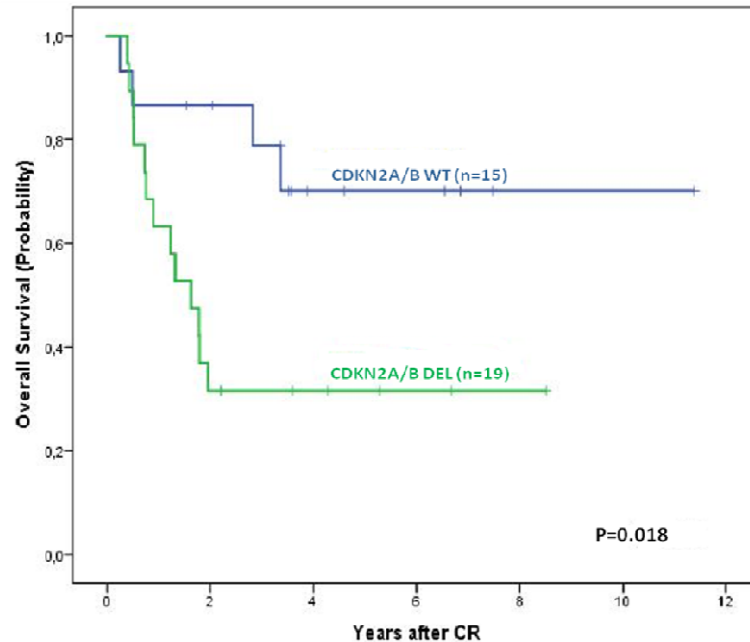
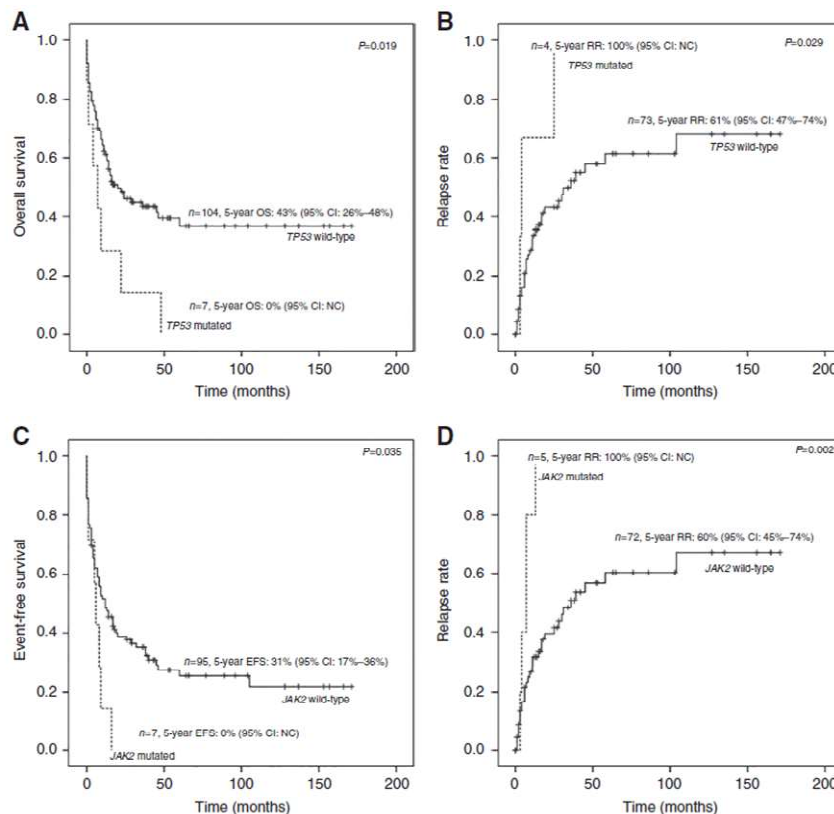
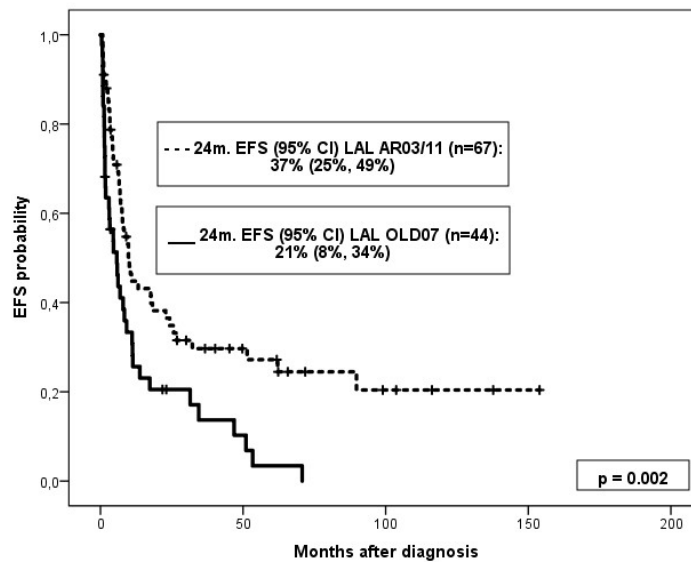


Figura 7. Impacto desfavorable en la supervivencia de las mutaciones de *TP53* y de *JAK2* en adultos con LAL.



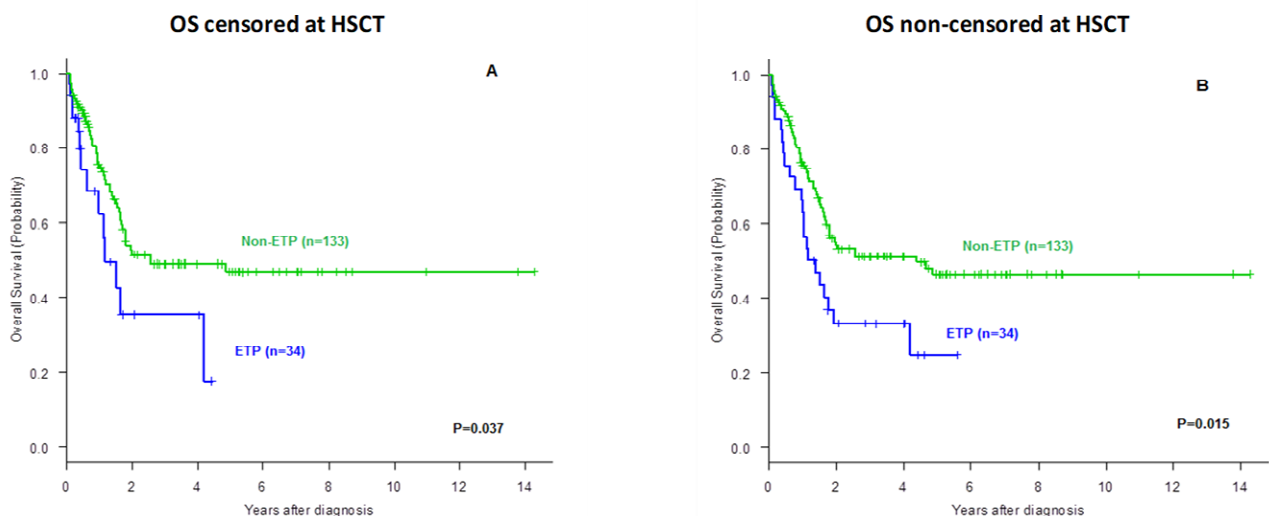
7. Los pacientes de edad comprendida entre 55 y 65 años tienen mejor supervivencia si se tratan con protocolos intensivos que semi-intensivos (Figura 8)⁸, lo que va en favor de usar quimioterapia intensiva al menos hasta los 60 años.

Figura 8. Supervivencia libre de evento en pacientes de 55 a 65 años en función de la intensidad del tratamiento.



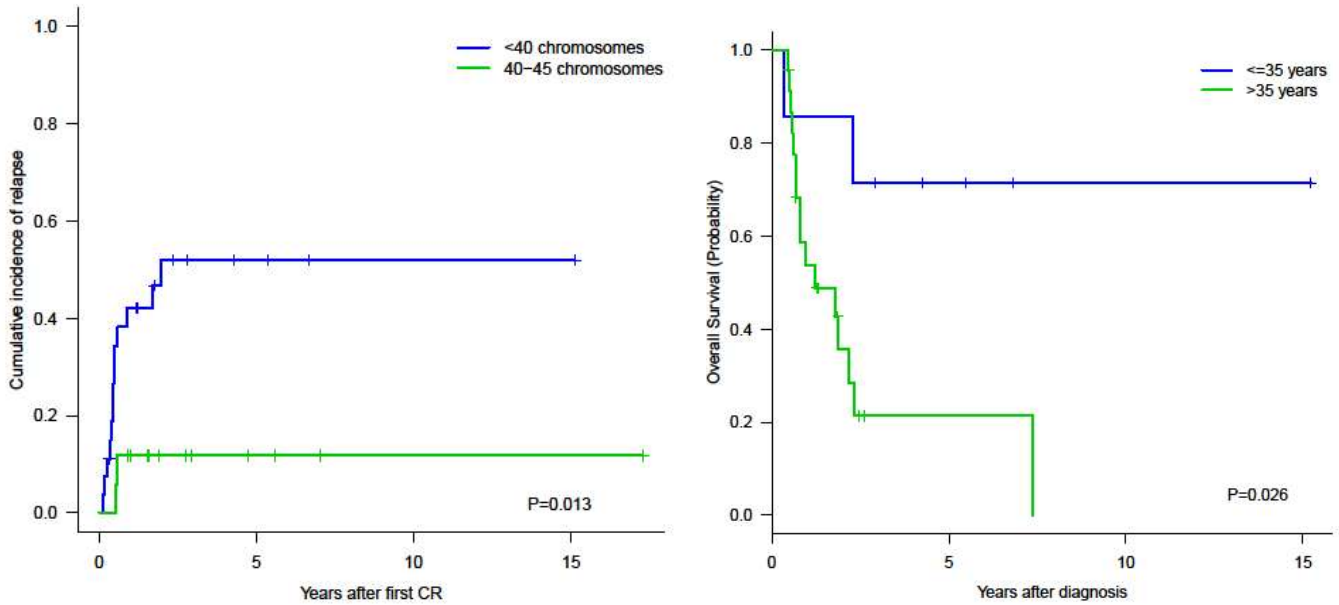
8. Los pacientes con LAL *Early T-cell precursor* (que representan el 20% de las LAL-T en los protocolos LAL-AR03 y LAL-AR11) tienen peor pronóstico que el resto de LAL (Figura 9)⁹, lo que se debe tanto a una menor respuesta al tratamiento de inducción (79% frente a 95%), como a una mayor probabilidad (no estadísticamente significativa) de recaídas.

Figura 9. Supervivencia global de los pacientes con *Early pre-T* y del resto de LAL-T.



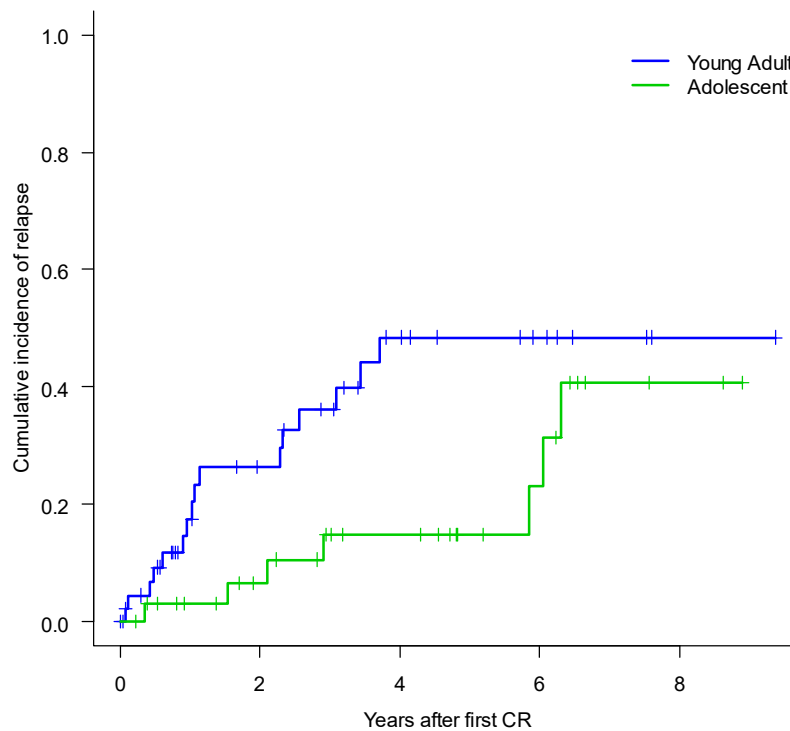
9. Los pacientes con hipodiploidía de < 40 cromosomas tienen alta incidencia de recaídas, y su pronóstico es especialmente adverso en los que tiene más de 35 años (Figura 10)¹⁰.

Figura 10. Incidencia acumulada de recaída y SG en función del número de cromosomas y la edad.

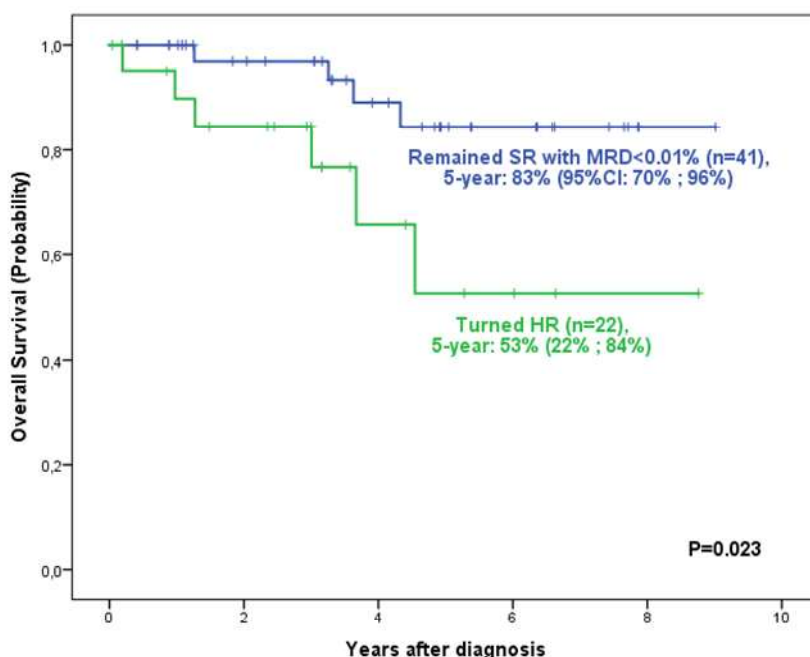


1.2. Conclusiones derivadas del análisis final del protocolo LAL RI08

a. Los pacientes adultos jóvenes (18-30 años) tienen una incidencia acumulada de recaída a 5 años del 50%.



- b. La probabilidad de supervivencia de los pacientes con respuesta lenta tras el tratamiento de inducción es únicamente del 53%.



1.3. Conclusiones derivadas del análisis de la bibliografía reciente

1. Los protocolos actuales de tratamiento de la LAL en adultos jóvenes tienen base pediátrica, y su tolerabilidad es aceptable hasta los 55-60 años.¹¹
2. La mayoría de grupos utilizan un tratamiento inicial común para los pacientes adultos con LAL de riesgo estándar y de riesgo alto. La decisión del tratamiento ulterior viene dada por el nivel de ER y, en algunos grupos, por la existencia de determinadas lesiones genéticas.
3. Prácticamente todos los grupos europeos y todos los norteamericanos utilizan PEG-ASP en inducción y en consolidación, para asegurar una depleción prologada de asparagina (en EEUU ya no se usa la ASP nativa). El empleo de PEG-ASP durante el tratamiento de mantenimiento es más variable.
4. Dados los resultados de diversos estudios fase II y un ensayo clínico fase III,¹² bastantes grupos europeos y norteamericanos han incluido el rituximab, en pautas variables a lo largo del tratamiento de la enfermedad, en los pacientes con LAL con expresión de CD20 en más del 20% de blastos.
5. La mayoría de grupos están llevado a cabo estudios genéticos para identificar el subtipo de LAL *BCR::ABL-like*, que se asocia a mal pronóstico. Esos enfermos deben tratarse, idealmente, dentro de ensayos clínicos. En su ausencia, deben incluirse en programas de alo-TPH en primera RC.

6. Igualmente, los pacientes con LAL *EarlyT-cell precursor* tienen mal pronóstico. Evidencias recientes han demostrado que el TPH alogénico revierte en parte este pronóstico desfavorable.¹³

1.4. Bases del nuevo protocolo LAL-19

A partir de lo expuesto en los dos apartados anteriores, los fundamentos del protocolo LAL-19 son los siguientes:

1. Se tratará de un protocolo de inspiración pediátrica (incluirá pre-fase, inducción, consolidación precoz, reinducción, consolidación tardía y mantenimiento con reinducciones).
2. Los pacientes adultos jóvenes (hasta 60 años) con LAL de RE y de AR recibirán un tratamiento inicial idéntico. Se prevé una estratificación en función del riesgo cuando se efectúen análisis de los resultados. La intensidad de la quimioterapia de consolidación (metotrexato y ARA-C a altas dosis, PEG-ASP) se atenuará en el grupo de 50-60 años.
3. Para la selección del tipo de tratamiento de consolidación (quimioterapia o alo-TPH) se tendrá en cuenta el nivel de la ER (determinada de forma centralizada mediante citometría de flujo multiparamétrica –CFM-) y los resultados del estudio genético efectuado (también de forma centralizada) en el momento del diagnóstico. Respecto al nivel de ER, se reducirá en un logaritmo el valor de ER, que determinará la asignación de los pacientes al brazo de quimioterapia.
4. Se utilizará la PEG ASP (fármaco con indicación aprobada en España) como única fuente de ASP en inducción y consolidación precoz y tardía. La administración en inducción se iniciará el día 15, ya que la administración más temprana se ha asociado a mayor toxicidad.¹⁴ Se determinará de forma centralizada la actividad de ASP. Se modificará la forma de administración de la daunorubicina en inducción, en forma de 3 dosis consecutivas (días 1-3) para evitar sumación de toxicidad con la PEG-ASP.
5. Los pacientes con LAL *early Pre-T* se tratarán de forma diferenciada y se asignarán a alo-TPH, independientemente del resultado de la ER.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Disponer de un protocolo común para el tratamiento de los pacientes adultos con LAL Ph-negativa en el que se pretende mejorar la SG en comparación con el protocolo LAL-AR-11 introduciendo las siguientes modificaciones:

1. En la inclusión de pacientes: se incluirán todos los pacientes adultos de 18-60 años, independientemente de sus factores pronósticos en el momento del diagnóstico.
2. En el tratamiento de inducción y consolidación: modificación de la pauta de administración de daunorubicina (DNR) e inclusión de PEG-ASP, con determinación de actividad.
3. En la asignación de pacientes al tratamiento post-consolidación: se tendrán en cuenta el nivel de ER y ciertas alteraciones genéticas asociadas a especial mal pronóstico. Se procurará asimismo identificar el fenotipo *Ph-like*. Asimismo, los pacientes con LAL *EarlyT-cell precursor* se adjudicarán directamente al brazo de alo-TPH.
4. Administración de un ciclo de quimioterapia de reinducción (entre la consolidación precoz y la tardía) a los pacientes asignados al brazo de quimioterapia.

2.2. Objetivos secundarios

1. Determinar la tasa de RC y de ER en pacientes de RE y AR tratados con el mismo protocolo.
2. Conocer la frecuencia de pacientes que se asignan al brazo de alo-TPH exclusivamente en función de los criterios genéticos de alto riesgo.
3. Conocer la SG en cada uno de los dos brazos del tratamiento post-consolidación (quimioterapia y alo-TPH).

3. CRITERIOS DE INCLUSION

- LAL *de novo*.
- Edad de 18-60 años
- No tratamiento previo, excepto
 - Leucaféresis de urgencia
 - Tratamiento urgente de hiperleucocitosis con hidroxiurea
 - Irradiación craneal urgente (una dosis) por leucostasis del SNC
 - Irradiación urgente del mediastino por síndrome de vena cava superior
- Estado general adecuado (escala de ECOG 0-2), o >2 si es debido a LAL

- Prueba de embarazo negativa para mujeres en edad fértil
- Consentimiento informado por escrito ya que, aunque el protocolo no contempla el empleo de fármacos en fase de investigación, existe envío de muestras biológicas de los mismos y utilización de datos del paciente para los análisis de eficacia, toxicidad investigación básica y translacional (**Ver Anexo 1**).

NOTAS:

1. Los pacientes con **linfoma linfoblástico** se tratarán con este protocolo, pero se valorarán separadamente.
2. Los pacientes con **leucemias agudas de fenotipo mixto** pueden tratarse con este protocolo, a discreción de los investigadores, pero se valorarán aparte. Si se emplea este protocolo, deberán efectuarse los mismos estudios biológicos, tanto de enfermedad residual como genéticos, en los momentos establecidos. Estos estudios serán informativos, ya que a estos pacientes, dado su mal pronóstico, deberá efectuarse un alo-TPH tras el primer ciclo de consolidación precoz.
3. Aunque se incluirán todos los pacientes con LAL independientemente de sus factores de riesgo iniciales, se efectuara un análisis ulterior estratificando los pacientes entre riesgo estándar y alto riesgo

Nota importante

Los pacientes en los que el estudio de ER al final de la inducción no sea valorable por la razón que sea (p.ej.: fenotipo no informativo, motivos técnicos, etc.) se asignarán al grupo de riesgo que les corresponda en función de sus características iniciales, la respuesta medular al día 14 (ya que en el protocolo LAL-AR-03 esta determinación guardó buena correlación con el nivel de ER al final de la inducción) y los resultados del estudio genético.

4. CRITERIOS DE EXCLUSION

Cualquiera de los siguientes:

1. LAL tipo L3 o con fenotipo B maduro (slg+) o con las alteraciones citogenéticas características de la LAL-B madura (t(8;14), t(2;8), t(8;22)). Para estos pacientes se dispone del protocolo **BURKIMAB-14**.
2. LAL Ph (*BCR::ABL1*) positiva. Para estos pacientes se dispone del protocolo **LAL-Ph-08**o del **LALOPh07** (si son mayores de 55-60 años).
3. Crisis blástica linfoide de la leucemia mieloide crónica.
4. Leucemias agudas de linaje ambiguo según los criterios de la OMS 2016.¹⁵Si se desea incluir estos pacientes, ver la nota 2 del apartado anterior.
5. Pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, valvular o cardiopatía hipertensiva, que contraindiquen el empleo de antraciclínicos.

6. Pacientes con hepatopatía crónica en fase de actividad.
7. Enfermos con insuficiencia respiratoria crónica grave.
8. Insuficiencia renal no debida a la LAL.
9. Trastornos neurológicos graves, no debidos a la LAL.
10. Antecedentes de pancreatitis.
11. Embarazo o lactancia materna.
12. Enfermedad psiquiátrica o mental que impidan otorgar el consentimiento informado para el envío de muestras o seguir adecuadamente el estudio.
13. Estado general afectado (grados 3 y 4 de la escala de ECOG)(ver más adelante), no atribuible a la LAL.

5. PRUEBAS INICIALES

5.1. Obligatorias

5.1.1. A realizar en el centro donde se tratará al enfermo

- Anamnesis y exploración física completa.
- Evaluación del estado general (escala de la OMS)
 - Grado 0: actividad normal
 - Grado 1: sintomático pero ambulatorio
 - Grado 2: encamado < 50% del tiempo
 - Grado 3: encamado > 50% del tiempo
 - Grado 4: encamado de forma permanente
- Hemograma completo.
- Estudio básico de la coagulación (plaquetas, actividad de protrombina, TTP, fibrinógeno y PDF o dímeros de fibrina).
- Bioquímica sérica, con pruebas de la función hepática y renal, ionograma, glucemia, uricemia, perfil lipídico, proteinograma y LDH.
- Serologías frente a VHB, VHC y VIH.
- Radiografía de tórax.
- ECG.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica. Obligatoria a los pacientes de más de 50 años o los que tengan antecedente de cardiopatía. Recomendable a todos los pacientes.
- Ecografía abdominal. Es importante evaluar la existencia y grado de esteatosis hepática. Si antecedente de hepatopatía crónica se recomienda efectuar fibroscan.
- Examen del fondo de ojo.
- **Aspirado medular**, con tinción de May-Grünwald-Giemsa y, a criterio de cada centro, las siguientes reacciones citoquímicas: peroxidasa, PAS y fosfatasa ácida. Se recomienda repartir el volumen total del aspirado (aproximadamente 15 mL) en 3 tubos de 5 mL: 2 para las pruebas al diagnóstico centralizadas (EDTA y heparina), un tercer tubo para las pruebas en el centro hospitalario de origen.
- Biopsia de medula ósea en caso de aspirado "seco". Se recomienda efectuar improntas con estudio morfológico y por FISH si es posible. Recordar que en estos

pacientes el proceso diagnóstico se puede realizar a partir de sangre periférica, si hay un número valorable de blastos.

- **Examen citológico del líquido cefalorraquídeo** tras citocentrifugación. La práctica de estudio citofluorométrico es opcional.
- **Estudio inmunofenotípico** de m.o. (preferentemente) o s.p., con los siguientes marcadores:
 - Línea B: **CD19, CD10**, CD20, CD22, **CD79a citoplasmático (cCD79a)**, CD38, cadenas μ intracitoplásmicas y slg.
 - Línea T: **CD3 citoplasmático (cCD3)**, CD3 de superficie (sCD3), **CD7**, CD2, CD5, CD1a, CD4 y CD8.
 - Otros: TdT, **HLA-DR, CD34, CD45**.
 - Línea mielóide: **CD13**, CD11c, **CD11b**, CD14, CD15, **CD65, CD33, CD36, CD64, CD117**, CD123, **anti-lisozima y anti-mieloperoxidasa**.

NOTA: se debe enviar muestra para el estudio centralizado en el Servicio de Citometría de Salamanca (**ver Anexo 2**), para identificar los marcadores que permitirán efectuar el seguimiento de la ER.

Los marcadores en negrita son de estudio obligatorio en todos los casos, independientemente de su naturaleza linfóide B o linfóide T.

- **Citogenética:**

Se aconseja cultivo corto de 24 horas y análisis según las normas internacionales ISCN 2016. El apartado de recogida de datos citogenéticos será rellenado por el citogenetista responsable o laboratorio que ha realizado la técnica (**Anexo 3**). Se enviará esta información para su análisis centralizado a la Sra. Mireia Morgades (mmorgades@iconcologia.net). Dicho análisis lo efectuarán la Dra. I Granada (ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) y el Dr. Jesús M^a Hernández-Rivas (Hospital Clínico Universitario. Salamanca)
- **Biología molecular y/o FISH**
 - Reordenamiento *BCR::ABL1* en los enfermos con LAL de línea B,
 - Reordenamiento *E2A::PBX1* en enfermos con LAL de línea B
 - Reordenamiento *KMT2A(MLL)* en las LAL con marcadores mieloides y en las alteraciones de 11q23.

NOTA RECORDATORIA: Extracción de muestra para envío al Servicio de Citometría (Hospital Clínico de Salamanca, Dr. A Orfao) desde donde, tras efectuar el estudio inmunofenotípico centralizado, se derivarán las muestras a los laboratorios de referencia para los estudios genéticos (ver apartado 5.1.2.)

- **Estudio HLA del paciente y sus hermanos.** Si el paciente no tiene hermanos, iniciar los trámites de búsqueda de un donante no emparentado. Si ello no fuera posible en el momento del diagnóstico, se efectuará una vez conseguida la RC.

- **Biobanco:** guardar si es posible células criopreservadas, DNA y RNA. Disponer de muestras guardadas será de gran utilidad de cara a incluir a los pacientes en futuros ensayos clínicos o en estudios de investigación. A tal fin el material sobrante de los estudios centralizados de la ER se guardará en el Banco Nacional de ADN de Salamanca (ver más adelante).

5.1.2. Pruebas genéticas a realizar en laboratorios de referencia que se aplicaran para estratificar el tratamiento

SNP arrays		NGS	
LAL-B	LAL-T	LAL-B	LAL-T
Delección <i>IKZF1</i>	<i>PTEN</i>	<i>TP53</i>	<i>NOTCH1</i>
Delección <i>CDKN2A/B</i>			<i>KRAS</i>
Delección <i>TP53</i>			<i>NRAS</i>
Hipodiploidia de <40 cromosomas			<i>FBXW7</i>

5.1.3. Pruebas genéticas a realizar en laboratorios de referencia que NO implicarán un cambio en el tratamiento:

- a. Caracterización del fenotipo *Ph-like*
- b. Mutaciones de *JAK2*

Una vez se disponga de información más sólida sobre ambas alteraciones en nuestros pacientes, se podrían efectuar enmiendas al protocolo para incluir estas alteraciones en la toma de decisiones.

5.2. Opcionales, (a realizar en el centro donde se tratara al enfermo)

- TC craneal.
- Radiografía seriada esquelética.
- TC torácica y abdominal.
- Fibroscan
- Eco-Doppler de venas de extremidades inferiores, en pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda o insuficiencia venosa a este nivel.
- Estudio ultraestructural.
- Determinación del índice mitótico y ploidía (CFM).
- Estudio de los reordenamientos de los genes que codifican la síntesis de cadenas pesadas y ligeras de Ig o del receptor T (TCR).

6 DEFINICIONES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO

6.1. LAL

Presencia de >20% de linfoblastos en la medula ósea (OMS,2016).¹⁵

6.2. Variedades inmunológicas de LAL

Leucemias linfoblásticas de línea B

	CD22	CD19	CD79a	CD34	CD10	TdT	sCD22	CD20	CD38	CD45	Cμ	SIg
Pro-B	+	+	+	+	-	+	±	-	-/++	±	-	-
Común	+	+	+	±	++	+	+	±	+	±	-	-
Pre-B	+	+	+	±	+	+	+	±/+	±	+	+	-

Leucemias linfoblásticas de línea T

	cCD3	sCD3	CD7	CD1a	TdT	CD2	CD5	CD4/CD8
Early T-cell precursor*	±	-	+	-	±	-	±	-
Pro-T	+	-	+	-	+ o ±	-	-	-/-
Pre-T	+	±	+	-	+ o ±	+	+	-/- o +/+
Tímica cortical	+	+	+	+	±	+	+	± / ±
Tímica madura	+	+	+	-	± o -	+	+	+/- o -/+

*Con expresión de marcadores asociados a células *stem* o precursor mielóide como CD117, CD34, CD11b, CD13, CD33, CD65 y HLADR según los criterios OMS2016¹⁵

Marcadores	LINEA B	LINEA T	LINEA MIELOIDE
CD19	+	-	-
cCD3/sCD3	-	+	-
Anti-MPO	-	-	+
cCD79a	+	-	-
CD22	+	-	-
CD10	+	+	-
CD36	-	-	+
CD64	-	-	+
CD11c	-	-	+
CD14	-	-	+
Anti-Lisozima	-	-	+
CD7	-	+	±

NOTA: se considerará un marcador como positivo cuando se detecte en superficie en > 20% de los blastos y en citoplasma en >10%.

LAL Early T-cell precursor (ETP). Para su diagnóstico se emplearán los criterios de la OMS 2016 (co-expresión de cCD3 y CD7 en ausencia de otros marcadores T como CD1a y CD8, y expresión ausente o débil [$<75\%$ de los blastos o 10 veces inferior a la de los linfocitos T maduros] de CD5, junto a positividad en $>25\%$ de los blastos para uno o más de los marcadores CD34, CD117, HLADR, CD11b, CD13, CD33 y CD65). En el informe de citometría de Salamanca se especificará si una LAL T corresponde a LAL *EarlyT-cell precursor*.

6.3. Infiltración del SNC

- Más de 5 células/ μL y demostración inequívoca de blastos por morfología (se recomienda examen tras citocentrifugación), ó
- Demostración de infiltración leucémica en el SNC o neuroeje mediante TC o RM, ó
- Presencia de manifestaciones clínicas inequívocas, no explicables por otras causas (p.ej.: parálisis de pares craneales).

Nota: Para el presente estudiola demostración de enfermedad oculta (es decir, citología negativa y CFM o PCR positiva) en el LCR no se considera afección del SNC que comporte terapia, sino que el enfermo recibirá la profilaxis estándar del SNC.

Definiciones estandarizadas de infiltración del SNC

- **SNC-1:** sin blastos en LCR
- **SNC-2:** blastos en el LCR y <5 células/ μL
- **SNC-3:** blastos en el LCR y >5 células/ μL
- **Punción lumbar traumática con blastos:** blastos en el LCR, >10 hematíes/ μL (o más de 100 hematíes) y cualquier recuento celular.

6.4. LAL con genética desfavorable

Cualquiera de los siguientes:

En la LAL de precursores B

- Hipodiplodía de <40 cromosomas y edad >35 años
- Traslocaciones de *KMT2A (MLL)*
- Deleciones/mutaciones de *TP53* en homocigosis (ambos alelos afectados)
- Deleciones de *IKZF1* y *CDKN2A/B* en LAL de precursores B (concomitantes)

En la LAL-T

- *NOTCH1/FBXW7* no mutado **y** *RAS/PTEN* mutado en LAL-T. Por tanto, solo los pacientes con mutaciones en *NOTCH1* (o la vía) y sin alteraciones en *PTEN* ni en *N/KRAS* son de riesgo estándar.

6.5. Respuesta lenta al tratamiento de inducción (evaluación al día 14)

Presencia de $\geq 10\%$ blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción.

6.6. Respuesta estándar al tratamiento de inducción (evaluación al día 14)

Presencia de $< 10\%$ blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción. Los casos con medula hipocelular o acelular al día 14 se considerarán como respuesta estándar.

6.7. Muerte en inducción

Muerte durante el tratamiento de inducción independientemente de la causa y del estado de respuesta de la LAL.

6.8. Remisión completa

- **Morfológica.** Desaparición de las manifestaciones clínicas atribuibles a la LAL, Hb > 100 g/L con independencia transfusional, granulocitos $> 1 \times 10^9/L$, plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ (sin necesidad de soporte) y medula ósea normocelular (M0), con menos de un 5% de blastos y sin blastos en el LCR.
- **Morfológica con recuperación incompleta.** Los anteriores criterios, pero con neutropenia ($< 1 \times 10^9/L$) o plaquetopenia ($< 100 \times 10^9/L$) residuales.
- **Citogenética.** RC morfológica con citogenética normal, en el caso de que se hubieran detectado alteraciones.
- **Inmunofenotípica:** $< 0,01\%$ células con inmunofenotipo leucémico.

Nota: aunque idealmente los pacientes tendrían que tener una ER $< 0,001\%$ al final de la inducción para que se considere que tienen ER negativa (**respuesta inmunológica completa**), en este protocolo se acepta como buena respuesta de ER la existencia de una ER $< 0,01\%$ al final de la inducción.

De todos modos, se efectuará un subanálisis de los pacientes que logren ER $< 0,001\%$ al final de la inducción.

6.9 Fracaso

Falta de obtención de la RC morfológica después del tratamiento de inducción-1 y de inducción-2.

6.10. Muerte en RC

Muerte después de alcanzar la RC y después del tratamiento de inducción.

6.11. Recaída

Detección de $\geq 5\%$ de blastos en m.o. en un paciente que había alcanzado la RC, o demostración inequívoca de afección leucémica extramedular.

6.12. Supervivencia global

Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la fecha de muerte por cualquier causa o la fecha del último control.

6.13. Supervivencia libre de recaída/supervivencia libre de leucemia

Intervalo de tiempo entre la fecha de la RC hasta la recaída, muerte por cualquier causa o último control.

6.14. Duración de la RC

Intervalo de tiempo entre la fecha de la RC y la de la recaída o último control en RC.

6.15. Supervivencia libre de evento

Intervalo de tiempo entre el diagnóstico hasta el fracaso terapéutico, recaída, muerte por cualquier causa o último control del paciente.

6.16. Incidencia acumulada de recaída

Intervalo de tiempo entre la fecha de la RC y la fecha de recaída, considerando que toda muerte no relacionada con la recaída es un evento competitivo.

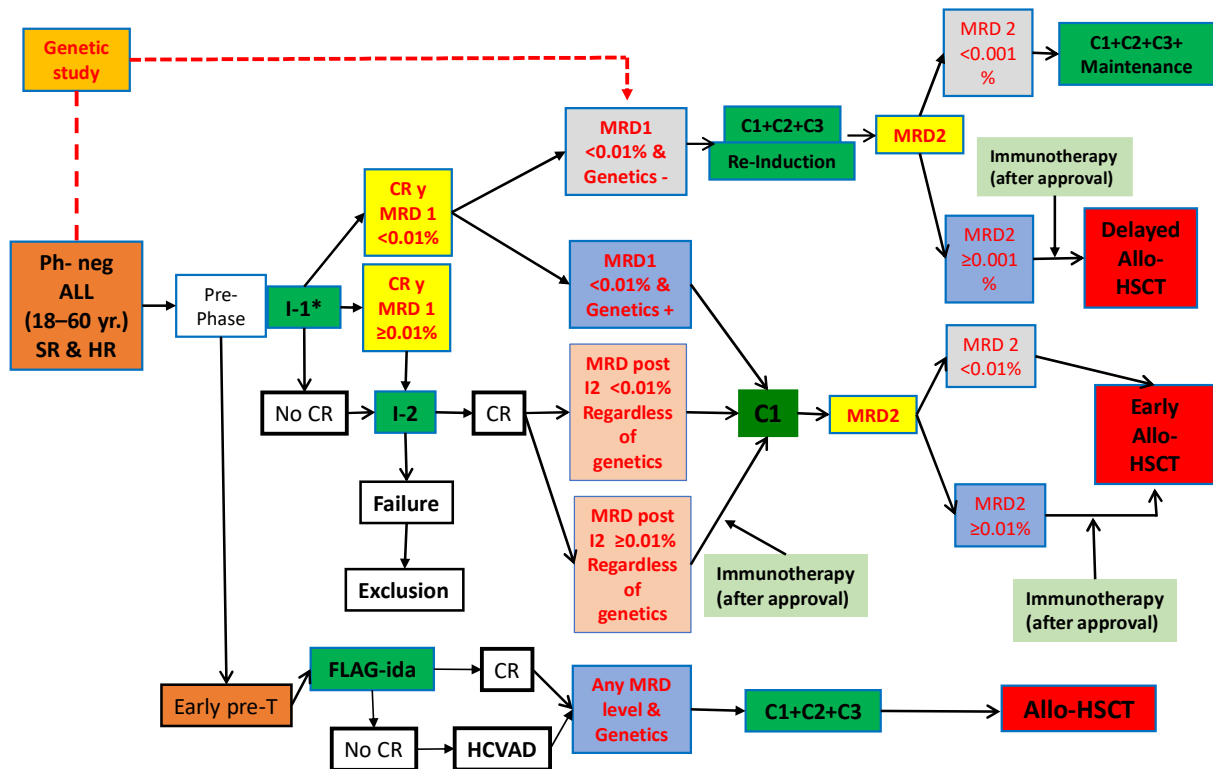
6.17. Aclaramiento de la ER

- **Estándar:** ER $< 0,01\%$ al final de la inducción y $< 0,001\%$ al final de la consolidación.
- **Desfavorable:**
 - ER $\geq 0,01\%$ al final de la inducción, o
 - ER $\geq 0,001\%$ al final de la consolidación en pacientes que habían logrado una ER $< 0,01\%$ al final de la inducción.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO Y TRATAMIENTO

Diagrama de flujo del estudio.

PETHEMA ALL-19. OVERVIEW



7.1. Normas generales

1. Se informará a los pacientes (o sus responsables legales) que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.
2. El enfermo deberá firmar en este momento el consentimiento informado. En este protocolo se ha diseñado un único documento que sirve tanto para el envío de muestras biológicas para el diagnóstico centralizado como para la donación voluntaria del remanente para investigación biomédica; así como para que los datos clínico-biológicos asociados a esas muestras se puedan emplear para la investigación.

En este momento se **notificarán los enfermos** a los investigadores principales del estudio. Para ello se enviará la primera página del cuaderno

de recogida de datos(**Anexo 5**)al gestor de datos del protocolo (Mireia Morgades mmorgades@iconcologia.net).

3. Mientras se caracteriza por completo la LAL, se administrará la **prefase**. **Si el paciente tiene una LAL Ph+** se recomienda incluirlo en los protocolos de **LAL Ph08, o LAL OPH07**.
4. **Muy importante:**se efectuará **estudio HLA del paciente y sus hermanos** en el momento del diagnóstico, antes de iniciar el tratamiento. En el caso de que el paciente no tenga hermanos puede aprovecharse este momento para iniciar los trámites de búsqueda de un donante no emparentado. Si ello no fuera posible en el momento del diagnóstico, se efectuará una vez conseguida la RC.
5. Una vez caracterizada la LAL, confirmada la inclusión en el protocolo y terminada la prefase, se administrará el **tratamiento de inducción-1**. Si no se logra la RC se administrará el **tratamiento de inducción-2 con inotuzumab**. En caso de no lograrse la RC con este último tratamiento, se excluirá al enfermo del protocolo.
6. Los pacientes en RC morfológica, pero con $ER \geq 0.01\%$ (determinada de forma centralizada) al final de la inducción-1 recibirán el **tratamiento de inducción-2 con FLAG-Ida**.
7. El tratamiento post-RC se basará en la integración de los **resultados de la ER** y del **análisis genético** efectuado en la muestra de medula ósea del momento del diagnóstico. Se considerará una **genética desfavorable** si se cumple alguno de los siguientes criterios:
 - Hipodiplodía de <40 cromosomas y edad >35 años
 - Traslocaciones de *KMT2A (MLL)*
 - Deleciones/mutaciones de *TP53* en homocigosis
 - Deleciones concomitantes de *IKZF1* y *CDKN2A/B* en LAL de precursores B
 - *NOTCH1/FBXW7* no mutado y *RAS/PTEN* mutado en LAL-T. Por tanto, solo los pacientes con mutaciones en *NOTCH1* (o la vía) y sin alteraciones en *PTEN* ni en *N/KRAS* son de riesgo estándar.
8. Los **escenarios posibles tras la inducción-1** son los siguientes
 - a. **No RC citológica con inducción-1. Pasan a recibir Inducción-2 con Inotuzumab**. Si no RC tras inducción-2, se excluirá al paciente del protocolo. **Si RC tras inducción-2**, todos estos pacientes pasaran a recibir el **primer ciclo de consolidación precoz** seguido de **TPH alogénico precoz**.
 - b. **RC con Inducción-1, ER $<0.01\%$ y ausencia de genética desfavorable**. Pasan a **tratamiento de consolidación precoz (C1+C2+C3)+ reinducción**.

- c. **RC con Inducción-1, ER <0.01% y presencia de genética desfavorable.** Pasan a recibir el **primer ciclo de consolidación precoz** seguido de **TPH alogénico precoz**.
- d. **RC con Inducción-1, ER ≥0.01%, independientemente de la genética.** **Pasan a recibir Inducción-2 con FLAG-Ida, primer ciclo de consolidación precoz** seguido de **TPH alogénico precoz** (para el análisis de los resultados se estratificará según la existencia o no de alteraciones genéticas). Si tras la inducción-2 la ER fuera ≥0.01% el paciente puede seguir en el protocolo (consolidación-1 + aloTPH precoz), aunque sería recomendable que recibiera en este momento inmunoterapia (blinatumomab o inotuzumab) cuando estén aprobados para esta indicación en España, para reducir la cantidad de ER previa a la consolidación-1. Si tras la inducción-2 y la consolidación-1 persistiera ER ≥0.01%, se recomienda administrar inmunoterapia antes del TPH cuando esté aprobada para esta indicación en España, para reducir la cantidad de ER previa al trasplante.

NOTA importante: Estos pacientes recibirán inducción-2 en base al único criterio de ER ≥0,01%. Dado que la inducción-2 (FLAG-IDA) comporta una toxicidad significativa, se efectuará un análisis intermedio para valorar el riesgo/beneficio de la Inducción 2 en este subgrupo específico de pacientes.

- e. **En el caso de que no se hubiera podido proporcionar el resultado del estudio genético por falta de muestra o mala calidad de la misma, la selección del tratamiento se efectuará a partir de los resultados de la ER.**

9. A los pacientes del grupo 8b se efectuará estudio de **ER tras la consolidación precoz (C1+C2+C3)+ reinducción**. Los escenarios posibles son:

- a. **ER <0,001%.** Los enfermos recibirán **consolidación tardía (C1+C2+C3) y mantenimiento**
- b. **ER ≥0,001%.** Los enfermos recibirán un **TPH alogénico**. Previamente al mismo sería recomendable que recibieran inmunoterapia (blinatumomab o inotuzumab) cuando estén aprobados para esta indicación en España, para reducir la cantidad de ER previa al trasplante.

10. Tratamiento específico de la LAL *Early T-cell precursor*

El tratamiento de **inducción-1** consistirá en la pauta **FLAG-Ida**.

- **En caso de RC** los enfermos recibirán tres ciclos de **consolidación precoz (C1+C2+C3)**, seguido de alo-TPH, independientemente del valor de la ER

post-inducción y post-consolidación. Podrá omitirse algún ciclo de consolidación si el paciente puede recibir antes el alo-TPH. Se efectuará un estudio de la ER inmediatamente antes del TPH.

- **Si no se obtuviera la RC** con FLAG-Ida, los enfermos recibirán un ciclo de **HiperCVAD** seguido de **altas dosis de MTX y de ARAC**. Caso de obtener la RC se administrarán los ciclos C1+C2+C3, seguidos de alo-TPH. Si hubiera la oportunidad de efectuar el alo-TPH antes de completar los tres ciclos de consolidación, se escogerá esta opción. Se efectuará un estudio de la ER inmediatamente antes del TPH.

- **Si no se obtuviera la RC tras FLAG-Ida e HiperCVAD** se excluirá al enfermo del protocolo.

11. Administración de Rituximab.

A título de recomendación siguiendo la pauta referida en el estudio fase III,¹² puede seguirse la siguiente pauta en pacientes con LAL de precursores B y expresión de CD20 >20%:

- Administración IV a dosis de 375 mg/m²/d durante la inducción-1 (días 1 y 7), inducción 2 si se precisa (días 1 y 7), consolidación precoz C1-C3 (día 1 de cada ciclo), reinducción si se precisa (días 1 y 7), consolidación tardía C1-C3 (día 1 de cada ciclo) y en cada reinducción durante el mantenimiento (6 infusiones), en total 16-18 infusiones.
- Cada infusión de rituximab se efectuará antes de la quimioterapia. Si coincidiera con la administración de prednisona, ésta se administraría antes del rituximab.

12. Los Servicios de Hematología que no dispongan de una Unidad de Trasplante remitirán sus pacientes a un centro de referencia, que será cualquier centro acreditado de España siempre y cuando se comprometa a seguir las recomendaciones del presente estudio. Es **aconsejable contactar con antelación con los centros de trasplante para evitar demoras en su realización.**

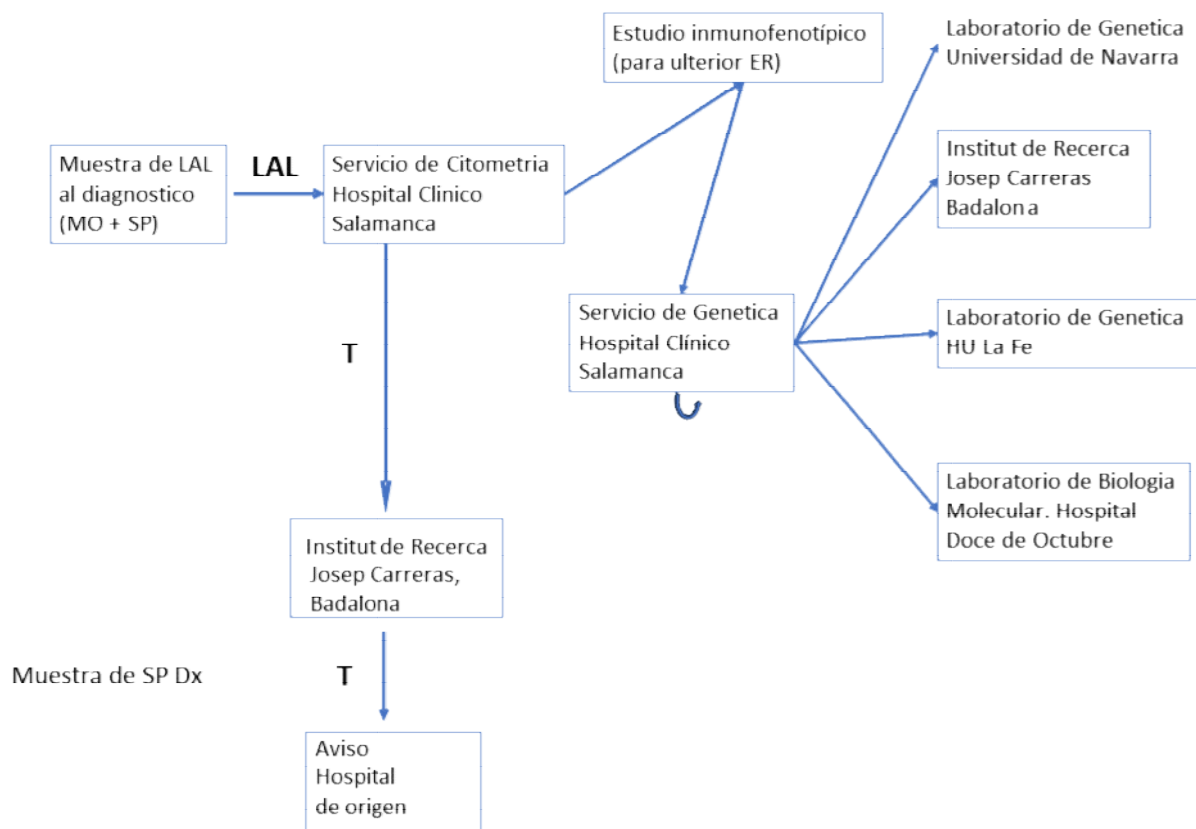
13. **Todos los estudios citofluorométricos de ER se efectuarán de forma centralizada en el Servicio de Citometría del Hospital Clínico Universitario de Salamanca** (Dr A. Orfao). La no realización del estudio centralizado de la ER supondrá la no evaluación del paciente en el protocolo.

7.2. Prefase (común en todos los protocolos de LAL del adulto)

- Prednisona (PDN) 60 mg/m², po o iv, hasta la caracterización de la LAL, con un máximo de 7 días.
- Tratamiento triple intratecal
 - Metotrexato (MTX): 12 mg
 - ARA-C: 30 mg
 - Hidrocortisona: 20 mg
- Durante este periodo se podrá caracterizar perfectamente la LAL y excluir las LAL-Ph+ y las LAL-B maduras.
- Antes de su inicio deberá haberse remitido la muestra de medula ósea (o sangre periférica en su defecto) al Servicio de Citometría de Salamanca (Edificio Multiusos I+D+I, Calle Espejo, S/N 37002 Salamanca) para la caracterización fenotípica necesaria para el estudio de la ER.
- Desde el Servicio de Genética del Hospital Clínico de Salamanca se remitirá la muestra a los **centros de referencia para efectuar el estudio genético de la LAL**. Estos centros son los siguientes:
 - **Servicio de Genética Hospital Clínico de Salamanca.** FISH y Secuenciación genética LAL de precursores B
 - **Servicio de Genética Clínica Universidad de Navarra.** Secuenciación genética LAL de precursores B
 - **ICO-Hospital Germans Trias i Pujol e Institut de Recerca contra la Leucemia Josep Carreras. Badalona**
 - SNP *arrays* de LAL de precursores B y LAL-T
 - Secuenciación genética de LAL-T
 - **Laboratorio de Genética, Hospital La Fe de Valencia.** Caracterización del fenotipo Ph-*like* por FISH
 - **Laboratorio de Genética. Hospital Doce de Octubre de Madrid.** Caracterización del fenotipo Ph-*like* por RNAseq.

En el diagrama adjunto se muestra el proceso de envío de muestras para el estudio de la ER, así como para los estudios genéticos a practicar en la muestra correspondiente al diagnóstico. **Recordar que la cantidad de muestra a enviar será diferente en el momento del diagnóstico (estudio fenotípico y muestra para estudios biológicos) y en cada momento del seguimiento (estudio de ER).**

Debe resaltarse la extrema importancia que tiene el envío de la cantidad y calidad adecuada de muestra para los estudios centralizados, tanto de ER como genéticos, por las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que comporta. Ello implica tener una especial atención en el proceso de obtención y envío de las muestras, en todos los momentos indicados en el estudio.



NOTA: Con motivo de poder disponer de células frescas para el análisis de pacientes con LAL-T en el Institut de Recerca Josep Carreras (IJC), hay una pequeña **modificación del circuito en caso de LAL-T**. Una vez desde Salamanca se informe del origen T de la LAL tras análisis de la muestra inicial, se contactará con el IJC (Dra E. Genescà), quien a su vez contactará con el hospital donde se atiende al paciente para que se envíe sangre periférica al IJC, utilizando el mismo sistema de mensajería para el envío de muestras.

7.3. Quimioterapia de inducción-1

- Vincristina (VCR): 1,5 mg/m² (dosis máxima 2 mg) i.v. días 1, 8, 15 y 22
- Daunorubicina (DNR): 45 mg/m² i.v. días 1-3
- PDN:
 - 60 mg/m² y día, i.v. o p.o., días 1 a 14
 - 30 mg/m² y día, i.v. o p.o., días 15 a 21
 - 15 mg/m² y día i.v. o p.o., días 22 a 28
- PEG-asparaginasa 1500 UI/m², iv, en 120 min, días 15 y 29.
 - La dosis de PEG-asparaginasa del día 15 debe separarse al menos 12h de la de VCR (administrar la VCR al menos 12 h antes de la PEG-ASP)
 - Se reducirá a 500 UI/m² durante la inducción en las siguientes situaciones:

- Edad superior a 50 años.
 - Índice de masa corporal (IMC) superior a 30. Puede calcularse en el siguiente enlace:http://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/BMI/bmi-m.htm
 - Antecedentes de hepatopatía, esteatosis hepática, fibrosis hepática (fibroscan) o alteración de las pruebas de función hepática.
 - Si aparece toxicidad hepática de grado >2 (transaminasas>3-5 veces el valor normal o bilirrubina total > 3 mg/dL) con la dosis del día 15, se suprimirá la del día 29.
 - En casos de hipersensibilidad o inactivación silente se deberá sustituir la PEG-ASP por ASP de *Erwinia*. Cada dosis de PEG-ASP se sustituirá por 25.000 UI/m² de ASP de *Erwinia* 3 dosis/semana (LMV, MVL o VLM) durante 2 semanas (total: 6 dosis). Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.
 - Es recomendable que la dosis de prednisona el día que coincida con la PEG-ASP sea de 80-100 mg.
- Quimioterapia intratecal
 - Profiláctica: se administrará en los pacientes con SNC-1 o punción lumbar traumática sin blastos
 - Metotrexato (MTX): 12 mg días 1 y 22
 - Citarabina (ARA-C): 30 mg días 1 y 22
 - Hidrocortisona: 20 mg días 1 y 22
 - **NOTA: la dosis del día 1 se omitirá si la administración IT de la prefase se ha realizado menos de 7 días**
 - Terapéutica: se administrará en casos de SNC-2, SNC-3 o si punción lumbar traumática con blastos
 - Metotrexato (MTX): 12 mg
 - Citarabina (ARA-C): 30 mg
 - Hidrocortisona: 20 mg

Frecuencia: cada 3-4 días, hasta desaparición de los blastos en el LCR, mas 2 administraciones adicionales. No deben administrarse menos de 5 dosis de tratamiento intratecal.

NOTA: se evaluará la respuesta medular y la ER (centralizada) al día 14. Esta determinación no tiene carácter decisorio, pero permitirá un análisis específico de los pacientes con respuesta muy rápida y profunda al tratamiento de inducción.

7.4. Evaluación al final de la inducción-1 (día 35 o en el momento en que se constate la recuperación hemoperiférica).

Se efectuará un AMO con **estudio morfológico**, con **determinación**

centralizada de la ER mediante citofluorometría.

En este momento se tendrá en cuenta los resultados del estudio genético de la LAL efectuado en el momento del diagnóstico.

SITUACIÓN	ACTITUD	OBSERVACIONES
No RC citológica con Inducción-1	Inducción-2, con Inotuzumab	Si no RC con Inducción-2, se excluirá al paciente del protocolo.
RC con Inducción-1, ER <0,01% y ausencia de genética desfavorable	Consolidación precoz 1, 2 y 3, seguida de un ciclo de reinducción	
RC con Inducción-1, ER <0.01% y presencia de genética desfavorable	Primer ciclo de consolidación precoz seguido de aloTPH precoz	Si el alo-TPH se demorara por motivos logísticos, puede administrarse la consolidación-2 mientras se espera la práctica del mismo.
RC con inducción-1, ER ≥0,01%, independientemente de la genética	Inducción-2 con FLAG-Ida	Nota importante: Se efectuará un análisis intermediodo toxicidad de FLAG-Ida en este subgrupo específico de pacientes.

7.5. Inducción-2.

Se contemplan dos escenarios:

7.5.1. Falta de RC tras la inducción-1.

Inotuzumab (1 o 2 ciclos)

- **Primer ciclo:** 1,8 mg/m² (3 dosis, días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²))
- **Si RC citológica y ER <0,01%**, pasar a **consolidación-1 seguida de aloTPH precoz**
- **Si RC citológica y ER ≥0,01%**, administrar un **segundo ciclo de InO a dosis reducidas** (según ficha técnica) 1,5 mg/m² (3 dosis, días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²)) **y pasar a consolidación-1 seguida de aloTPH precoz** (independientemente de como haya quedado la ER)
- **Si no RC citológica**, administrar **segundo ciclo a dosis completas** (1,8 mg/m² (3 dosis, días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²))
- **Si tras segundo ciclo, no RC citológica**, **excluir al paciente del**

protocolo

Profilaxis del SNC

- Metotrexato (MTX): 12 mg día 8
- Citarabina (ARA-C): 30 mg día 8
- Hidrocortisona: 20 mg día 8

NOTA: aunque la administración de Inotuzumab se halla de acuerdo con la ficha técnica, si en algún centro no pudiera administrarse o el enfermo tiene toxicidad que impide la administración de InO, se administrará FLAG-IDA.

7.5.2. RC morfológica pero ER ≥ 0.01%

FLAG-IDA (Inotuzumab no tiene indicación para esta situación)

- **Idarubicina** 12 mg/m², i.v., días 1, 3 y 5
- **Fludarabina** 30 mg/m², i.v., días 1 a 5
- **Ara-C** 2 g/m², i.v., días 1 a 5 (1g/m² en pacientes de 50-60 años)
- **G-CSF** 300 µg/d, i.v. o s.c., días 1 a 5

Profilaxis del SNC

- Metotrexato (MTX): 12 mg día 7
- Citarabina (ARA-C): 30 mg día 7
- Hidrocortisona: 20 mg día 7

NOTA: en los casos con valor de ER límite (alrededor de 0,01%) se recomienda repetir la determinación para asegurar el valor de la ER.

7.6. Evaluación al final de la inducción-2

Se efectuará un AMO con estudio morfológico, con determinación centralizada de la ER mediante citofluorometría.

SITUACION	ACTITUD	OBSERVACIONES
No RC morfológica	Exclusión del protocolo	
RC morfológica y ER < 0,01%, independientemente de la genética	Consolidación-1, seguida de alo-TPH	Si el alo-TPH se demorara por motivos logísticos, puede administrarse la consolidación-2 mientras se espera la práctica del mismo.
RC morfológica y ER ≥ 0,01%, independientemente de la genética	Consolidación-1 seguida de alo-TPH.	Se recomienda inmunoterapia (blinatumomab ^{16,17} o inotuzumab ¹⁸) cuando estén aprobados en España antes de la Consolidación-1 para intentar reducir de esta forma el valor de la ER

7.7. Tratamiento de consolidación

Consistirá en la administración de 3 bloques de quimioterapia intensiva, separados 3-4 semanas entre sí, con la posibilidad de administración de G-CSF para acelerar la recuperación de la granulocitopenia post-quimioterapia (ver más adelante). Estos ciclos incluyen citostáticos con actividad reconocida frente a la LAL, a dosis intermedias o elevadas. Esta fase de tratamiento comenzará a las dos semanas de la administración de la última dosis de citostáticos. Para iniciar cualquiera de los bloques de quimioterapia el enfermo deberá tener una cifra de granulocitos + monocitos $>1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas superiores a $100 \times 10^9/L$. En cada bloque se administrará tratamiento triple intratecal. En cualquier caso, entre la última administración de PEG-ASP del tratamiento de inducción y la primera de la Consolidación-1 debe haber un intervalo mínimo de 2 semanas.

Consolidación-1

- DXM:
 - 20 mg/m² y día, p.o. o i.v. días 1-5
 - 10 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 6
 - 5 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 7
 - 2,5 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 8
- VCR: 1,5 mg/m² y día, i.v., (máximo 2 mg) días 1 y 8.
- MTX:
 - 3g/m², i.v en 24 horas, día 1 para LAL de línea B y 5 g/m² para LAL-T.
 - En pacientes >50 años, reducir MTX a 1,5 g/m² en ambos tipos de LAL.
 - Para su administración, y la del tratamiento de rescate, deben seguirse las normas que se especifican más adelante.
- PEG-ASP 1500 U/m² día 3.
 - Reducir a 500 UI/m² en pacientes de >50 años.
 - En pacientes con factores de riesgo (IMC > 30, o con antecedentes de hepatopatía, esteatosis hepática, fibrosis hepática (fibroscan) o alteración de las pruebas de función hepática) la dosis de PEG-ASP será de 1000 UI/m² si no ha aparecido toxicidad hepática con la dosis administrada en la inducción. Si se ha producido hepatotoxicidad, la dosis será de 500 UI/m².
 - Puede administrarse 80-100 mg de prednisona (o la dosis equivalente de dexametasona) antes de la dosis de PEG-ASP.
 - En casos de hipersensibilidad o inactivación silente se deberá sustituir la PEG-ASP por ASP de *Erwinia*. Cada dosis de PEG-ASP se sustituirá por 25.000 UI/m² de ASP de *Erwinia* 3 dosis/semana (LMV, MVL o VLM) durante 2 semanas (total: 6 dosis). Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.
- Tratamiento triple intratecal el día 1.

Nota importante: los pacientes que tras la consolidación-1 les corresponde aloTPH son los siguientes:

- RC con Inducción-1, ER <0.01% y presencia de genética desfavorable
- Todos los pacientes que hayan recibido inducción-2

Consolidación-2

- DXM:
 - 20 mg/m² y día, p.o. o i.v. días 1-5
 - 10 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 6
 - 5 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 7
 - 2,5 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 8
- ARA-C:
 - 2 g/m² cada 12 horas, en 3 horas, días 1 y 2.
 - En pacientes de más de 50 años, reducir el ARA-C a la mitad.
- PEG-ASP 1500 UI/m² día 3.
 - Reducir a 500 UI/m² en pacientes de >50 años.
 - En pacientes con factores de riesgo (IMC>30, o con antecedentes de hepatopatía, esteatosis hepática, fibrosis hepática (fibroscan) o alteración de las pruebas de función hepática) la dosis de PEG-ASP será de 1000 UI/m² si no ha aparecido toxicidad hepática con la dosis administrada en la inducción. Si se ha producido hepatotoxicidad, la dosis será de 500 UI/m².
 - Puede administrarse 80-100 mg de prednisona (o la dosis equivalente de dexametasona) antes de la dosis de PEG-ASP.
 - En casos de hipersensibilidad o inactivación silente se deberá sustituir la PEG-ASP por ASP de *Erwinia*. Cada dosis de PEG-ASP se sustituirá por 25.000 UI/m² de ASP de *Erwinia* 3 dosis/semana (LMV, MVL o VLM) durante 2 semanas (total: 6 dosis). Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.
- Tratamiento triple intratecal el día 4 (se administra este día para separar el tratamiento intratecal del ARA-C a dosis altas).

Consolidación-3

- DXM:
 - 20 mg/m² y día, p.o. o i.v. días 1-5
 - 10 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 6
 - 5 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 7
 - 2,5 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 8

- VCR: 1,5 mg/m², i.v., días 1 y 8.

- MTX:
 - 3g/m², i.v., en 24 horas, día 1 para LAL de línea B y 5 g/m² para LAL de línea T.
 - En pacientes de más de 50 años, reducir el MTX a 1,5 g/m² en ambos tipos de LAL.
 - Para su administración, y la del tratamiento de rescate, deben seguirse las normas que se especifican más adelante.

- PEG-ASP 1500 U/m² día 3.
 - Reducir a 500 UI/m² en pacientes de >50 años.
 - En pacientes con factores de riesgo (IMC>30, o con antecedentes de hepatopatía, esteatosis hepática, fibrosis hepática (fibroscan) o alteración de las pruebas de función hepática) la dosis de PEG-ASP será de 1000 UI/m² si no ha aparecido toxicidad hepática con la dosis administrada en la inducción. Si se ha producido hepatotoxicidad, la dosis será de 500 UI/m².
 - Puede administrarse 80-100 mg de prednisona (o la dosis equivalente de dexametasona) antes de la dosis de PEG-ASP.
 - En casos de hipersensibilidad o inactivación silente se deberá sustituir la PEG-ASP por ASP de *Erwinia*. Cada dosis de PEG-ASP se sustituirá por 25.000 UI/m² de ASP de *Erwinia* 3 dosis/semana (LMV, MVL o VLM) durante 2 semanas (total: 6 dosis). Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.

- Tratamiento triple intratecal el día 1.

7.8. Tratamiento de reinducción

Consiste en administrar un tratamiento similar al de la inducción (se omite la daunorubicina). Se administrará únicamente a los pacientes que obtuvieron la RC con la Inducción-1, con ER<0,01%, sin lesiones genéticas de mal pronóstico. También se podrá administrar a los pacientes a los que, correspondiéndoles efectuar un alo-TPH, éste no se pueda realizar por criterios médicos.

- Vincristina (VCR): 1,5 mg/m² (dosis máxima 2 mg) i.v. días 1, 8, 15 y 22

- PDN:
 - 60 mg/m² y día, i.v. o p.o., días 1 a 14
 - 30 mg/m² y día, i.v. o p.o., días 15 a 21
 - 15 mg/m² y día i.v. o p.o., días 21 a 28
- PEG-asparaginasa 1500 UI/m², iv, día 15 (la dosis de PEG-ASP de este día debe administrarse un mínimo de 12h después de la de VCR)(administrar la VCR al menos 12 h antes de la PEG-ASP)
 - Reducir a 500 UI/m² en pacientes de >50 años.
 - En pacientes con factores de riesgo (IMC>30, o con antecedentes de hepatopatía, esteatosis hepática, fibrosis hepática (fibroscan) o alteración de las pruebas de función hepática) la dosis de PEG-ASP será de 1000 UI/m² si no ha aparecido toxicidad hepática con la dosis administrada en la inducción. Si se ha producido hepatotoxicidad, la dosis será de 500 UI/m².
 - Puede administrarse 80-100 mg de prednisona antes de la dosis de PEG-ASP.
 - En casos de hipersensibilidad o inactivación silente se deberá sustituir la PEG-ASP por ASP de *Erwinia*. Cada dosis de PEG-ASP se sustituirá por 25.000 UI/m² de ASP de *Erwinia* 3 dosis/semana (LMV, MVL o VLM) durante 2 semanas (total: 6 dosis). Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.
- Quimioterapia intratecal triple
 - Metotrexato (MTX): 12 mg días 1 y 22
 - Citarabina (ARA-C): 30 mg días 1 y 22
 - Hidrocortisona: 20 mg días 1 y 22

7.9. Evaluación del paciente tras la consolidación precoz + reinducción

Se efectuará un AMO con **estudio morfológico** y con **determinación centralizada de la ER mediante citofluorometría**.

SITUACION	ACTITUD	OBSERVACIONES
-----------	---------	---------------

Tres ciclos consolidación + reinducción completados - RC y ER < 0,001%	Consolidación tardía y mantenimiento	
- RC y ER ≥ 0,001%	Alo TPH tardío	Si hay demora en el alo-TPH, iniciar el bloque 1 de consolidación tardía. En su ausencia se efectuará un alo-TPH tan pronto como se pueda. Previamente al mismo sería recomendable que recibieran inmunoterapia (blinatumomab ^{16,17} o inotuzumab ¹⁸) cuando estén aprobados para esta indicación en España, para reducir la cantidad de ER previa al trasplante.

7.10. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

La práctica del alo-TPH presenta diferencias en sus distintos apartados entre los diversos centros. Dado que es imposible homogeneizar muchos de estos aspectos, las recomendaciones efectuadas en este apartado son a título general, y se pueden ver modificadas por la práctica habitual de cada centro.

7.10.1. TPH alogénico mieloablativo

La fuente de progenitores hematopoyéticos será la médula ósea, los PHSP movilizados con G-CSF o los PH de sangre de cordón umbilical

7.10.1.1. A partir de hermano histocompatible

- *Acondicionamiento recomendado*
 - Ciclofosfamida: 120 mg/kg, repartidos entre los días -6 y -5
 - Irradiación corporal total (ICT)(13 Gy) fraccionada días -4 a -1

NOTA: recordar la administración de quimioterapia i.t. los días -7 y -3.

7.10.1.2. A partir de donante no emparentado

- *Acondicionamiento*
 - Ciclofosfamida: 120 mg/kg, repartidos entre los días -6 y -5
 - Irradiación corporal total (ICT)(13 Gy) fraccionada días -4 a -1.
 - ATG u otro tratamiento inmunodepresor, según protocolo de cada

institución

NOTA: recordar la administración de quimioterapia i.t. los días -7 y -3

7.10.1.3. A partir de progenitores de SCU

Se aconseja incluir a los pacientes en los protocolos de ámbito nacional vigentes en la actualidad y seguir las especificaciones que figuran en los mismos en cuanto al acondicionamiento y manejo del TSCU.

7.10.1.4. A partir de un donante haploidéntico

Se aconseja seguir los protocolos del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Dados los resultados muy prometedores obtenidos con el acondicionamiento con tiotepa, busulfán y fludarabina (TBF),^{19,20} se escogerá con preferencia esta opción).

Acondicionamiento mieloablativo (recomendado)

- Tiotepa, 5 mg/kg día -7 y -6 (en perfusión de 4 horas): Dosis total 10 mg/kg.
- Fludarabina, 50 mg/m²/día IV días -5, -4 y -3 (perfusión de 60 minutos). Dosis 150mg/m²
- Busulfán, 1 mg/kg/cada 6 horas VO días -5, -4 y -3 (o equivalente 3.2 mg/kg/día IV, días -5, -4 y -3, en perfusión de 3 horas) después de finalizar la infusión de fludarabina. Dosis total: 12 mg/kg.

Todas las dosis serán ajustadas al peso ideal si el actual supera en más del 25% al peso ideal (peso ideal + 50% de la diferencia entre peso actual e ideal).

Profilaxis enfermedad injerto contra huésped

- Ciclofosfamida, 50 mg/kg/día, días +3 y +4. Profilaxis de cistitis hemorrágica, con MESNA, con una dosis diaria del 80% de la dosis diaria de ciclofosfamida (40 mg/kg), repartida en cuatro dosis (10 mg/kg/6 horas) cada día del día +3 al +7.
- Tacrolimus en infusión continua de 24 horas a partir del día +5.

7.10.2. Alo TPH con acondicionamiento de intensidad reducida.

- *Acondicionamiento*
 - *Fludarabina-melfalán (recomendado)*

Fludarabina: Se administrará en los días -8, -7, -6, -5 y -4 en dosis de 30 mg/m² en infusión IV de 30 minutos. Su dosificación se basará en el peso real.

Melfalán: Se administrará en dosis de 70 mg/m² los días -3 y -2, en

bolus de 15 minutos. Se empleará la pauta de hidratación estándar que se emplea con el melfalán a dosis intermedias/altas.

En caso de TPH haploidéntico se aconseja seguir los protocolos del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Dados los resultados muy prometedores obtenidos con el acondicionamiento con tiotepa, busulfán y fludarabina,^{19,20} se escogerá con preferencia esta opción:

- Tiotepa, 5 mg/kg día -7 y -6 (en perfusión de 4 horas).
- Fludarabina, 50 mg/m²/día IV días -5, -4 y -3 (perfusión de 60 minutos). Dosistotal 150mg/m².
- Busulfán, 1 mg/kg/cada 6 horas VO, días -4 y -3 (o equivalente 3.2 mg/kg/día IV días-4 y -3, en perfusión de 3 horas) después de finalizar la infusión de fludarabina. Dosistotal: 8 mg/kg.

Profilaxis de enfermedad injerto contra huésped:

- Ciclofosfamida, 50 mg/kg/día IV, días +3 y +4. Profilaxis de cistitis hemorrágica, con mesna, con una dosisdiaria del 80% de la dosis diaria de ciclofosfamida (40 mg/kg), repartida en cuatro dosis (10 mg/kg/6 horas) cada día del día +3 al +7.
- Tacrolimus en infusión continua de 24 horas a partir del día +5.

7.11. Tratamiento de consolidación tardía con mantenimiento + reinducciones

7.11.1. Indicación

- Se efectuará únicamente en el subgrupo de pacientes que obtuvieron la RC con la Inducción-1, con ER<0,01%, sin lesiones genéticas de mal pronóstico y con ER<0,001% tras los tres ciclos de consolidación.
- También se podrá efectuar a los pacientes a los que, correspondiéndoles efectuar un alo-TPH, éste no se pueda realizar por criterios médicos.

7.11.2. Consolidación tardía

Consistirá en la administración de los **tres bloques de quimioterapia intensiva de consolidación (1, 2 y 3)** descritos anteriormente, incluyendo tratamiento triple intratecal en cada ciclo.

7.11.3. Mantenimiento + reinducciones

Consistirá en la administración de quimioterapia continua (mercaptopurina y metotrexato) junto a reinducciones hasta completar el primer año desde la fecha de la RC.

- *Criterios de inicio*: cifra de granulocitos + monocitos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$.
- Mantenimiento
 - MP 50 mg/m² y día, p.o.
 - MTX 20 mg/m² y semana, i.m.
- Reinduccion
 - VCR: 1,5 mg/m² (dosis máxima 2 mg), i.v., día 1.
 - PDN: 60 mg/m² y día, i.v. o p.o., días 1 a 7.

Durante la semana de administración de cada ciclo de reinducción se suspenderá la quimioterapia de mantenimiento.

Las reinduccion se harán mensualmente hasta completar un año desde la RC. En cada ciclo se administrará tratamiento triple intratecal.

- *Modificación de dosis.*

A lo largo del tratamiento de mantenimiento debe procurarse mantener recuentos leucocitarios entre 2,5 y $4 \times 10^9/L$ y recuentos plaquetarios por encima de $100 \times 10^9/L$. Si se disminuye estos límites inferiores deberá reducirse en un 20% las dosis de MP y MTX. Si las cifras de leucocitos superan los $4 \times 10^9/L$ se aumentará un 20% la dosis de MP (de 50 a 60 mg/m²). Si bilirrubina > 1,5 mg/dL, reducir la dosis de MTX un 20% y si persiste, reducir la de MP un 20% adicional.

7.11.4. Mantenimiento sin reinduccion

Durante el segundo año desde la RC se efectuará únicamente tratamiento de mantenimiento convencional.

- Mantenimiento

- MP 50 mg/m² y día, p.o.
- MTX 20 mg/m² y semana, i.m.

- *Modificación de dosis.*

A lo largo del tratamiento de mantenimiento debe procurarse mantener recuentos leucocitarios entre 2,5 y $4 \times 10^9/L$ y recuentos plaquetarios por encima de $100 \times 10^9/L$. Si se disminuye estos límites inferiores deberá reducirse en un 20% las dosis de MP y MTX. Si las cifras de leucocitos superan los $4 \times 10^9/L$ se aumentará un 20% la dosis de MP (de 50 a 60 g/m²). Si bilirrubina > 1,5 mg/dL, reducir la dosis de MTX un 20% y si persiste, reducir la de MP un 20% adicional.

7.12. Seguimiento de los pacientes

- **Visita de seguimiento.** Incluirá:
 - Anamnesis y exploración física
 - Hemograma y bioquímica elemental
 - Mielograma
 - **ER centralizada, en sangre periférica y medula ósea,** en los siguientes momentos
 - **En pacientes que han recibido TPH alogénico:**
 - Al primer y tercer meses del TPH alogénico. Luego, cada tres meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente del 3er al 5º año.
 - **En pacientes que han recibido quimioterapia**
 - Al acabar los tres bloques de consolidación tardía y cada tres meses hasta finalizar el primer año desde el diagnóstico
 - Cada tres meses hasta completar el segundo año desde el diagnóstico
 - A los 2 años del diagnóstico (fin de tratamiento para los pacientes que recibieron quimioterapia)
 - Cada 3 meses durante el primer año desde el fin de la quimioterapia
 - Cada 6 meses durante el segundo año desde el fin de la quimioterapia
 - Anualmente desde el 3er al 5º año desde el fin del tratamiento

Adicionalmente, se podrán efectuar estudios en otros momentos, a criterio del investigador, siempre que la situación del enfermo lo aconseje

7.13. Tratamiento de la LAL *Early T-cell precursor*

7.13.1. Inducción

- **Inducción-1: FLAG-Ida.** Si RC, paso a consolidación precoz.

- **Idarubicina** 12 mg/m², i.v., días 1, 3 y 5
- **Fludarabina** 30 mg/m², i.v., días 1 a 5
- **Ara-C** 2 g/m², i.v., días 1 a 5
 - En los pacientes de más de 50 años se reducirá el ARA-C a la mitad
- **G-CSF** 300 µg/d, i.v. o s.c., días 1 a 5

- **Profilaxis del SNC**

- Metotrexato (MTX): 12 mg día 7
- Citarabina (ARA-C): 30 mg día 7
- Hidrocortisona: 20 mg día 7

- **Inducción-2**(si no RC tras inducción-1): **HiperCVAD.** Si RC, paso a consolidación precoz. Si no RC, exclusión del protocolo.

HIPER-CVAD. Parte A

- Ciclofosfamida 300 mg/m² IV en 3 horas /12h (6 dosis), días 1-3
- Vincristina 2mg IV, días 4 y 11
- Doxorubicina 50 mg/m², IV día 4
- Dexametasona 40 mg/d IV or PO, días 1-4 y 11-14

Profilaxis del SNC

- Metotrexato (MTX): 12 mg día 7
- Citarabina (ARA-C): 30 mg día 7
- Hidrocortisona: 20 mg día 7

HIPER-CVAD. Parte B

- Metotrexato 1000 mg/m² IV en 24 h, día 1.
- ARA-C 3000 mg/m² IV en 2 h/12h (4 dosis) días 2 y 3. En los pacientes de más de 50 años se reducirá el ARA-C a 1000 mg/m²

7.13.2. Consolidación precoz: C1+C2+C3

Común para todos los pacientes, independientemente de la ER. Podrá omitirse algún ciclo de consolidación si el paciente puede recibir antes el alo-TPH.

7.13.3. Alo-TPH

Se efectuará a todos los pacientes, independientemente de la ER. Si hubiera la oportunidad de efectuar el alo-TPH antes de completar los tres ciclos de consolidación, se escogerá esta opción.

Para el tipo de aloTPH se seguirán los mismos criterios del apartado 7.10.

7.13.4. Estudio de la ER

La ER se determinará en los mismos momentos que en el resto de LAL, pero no tendrá valor decisivo tras la consolidación precoz. Antes del TPH deberá efectuarse un estudio de la ER.

7.14. Manejo de fármacos

Como **norma general** se aconseja revisar la ficha técnica de cada fármaco y contactar con el servicio de Farmacia ante cualquier eventualidad.

✓ **Vincristina:**

- **Efectos secundarios más importantes:** Alteraciones neuromusculares (neuropatía periférica con parestesias, parestias, dolores neurálgicos,

estreñimiento, íleo paralítico), náuseas, vómitos, diarrea, mielodepresión, alopecia, reacciones de hipersensibilidad, convulsiones.

- **Medidas acompañantes**

- Profilaxis del estreñimiento.
- Controles neurológicos regulares.
- Reducción de la dosis en los casos de toxicidad neurológica un 50 % si aparecen parestesias intensas. Retirada si aparecen parestesias invalidantes, íleo o convulsiones
- Si bilirrubina total >3 mg/dL, reducir la dosis al 50%. Si es >6 mg/dL, suspenderla.
- En caso de síndrome de secreción inadecuada de ADH no modificar la dosis y tratarlo específicamente.

- ✓ **Daunorubicina:**

- **Efectos secundarios más importantes**

- Mielodepresión.
- Cardiotoxicidad.
 - Precoz: alteraciones del ritmo cardíaco (aumento de la frecuencia, prolongación del QT, extrasistolias supraventriculares, extrasistolias ventriculares, taquicardias supraventriculares y ventriculares)
 - Tardía: cardiomiopatía irreversible con insuficiencia cardíaca.
- Alopecia, náuseas, vómitos, diarrea, lesión hepática, hiperuricemia, dermatitis, estomatitis, flebitis, reacciones alérgicas.

- **Advertencias**

- No debe superarse una dosis total de 550 mg/m² (no se supera en el presente protocolo)
- Modificación en casos de alteración hepática
 - bilirrubina > 2 mg/dl: reducir al 50 %
 - bilirrubina > 5 mg/dl: contraindicada
 - si la bilirrubina aumenta por la enfermedad de base, reducir la dosis al 50 %.
- Suspenderla si el paciente presenta insuficiencia cardíaca, o descenso de la FEVI por debajo del 35%.

- ✓ **Arabinósido de citosina**

- **Efectos secundarios más importantes**

- Mielodepresión, náuseas, vómitos, alopecia, reacciones cutáneas, alteraciones del sistema nervioso central, estomatitis, toxicidad hepática, fiebre, mialgias, artralgias

- **Posibles efectos secundarios tras la administración de dosis altas de citarabina**

- Conjuntivitis, fotofobia, exantema cutáneo máculopapular eritematoso generalizado (principalmente palmar y plantar).
 - Neurotoxicidad: disfunción cerebral con disartria, disdiadococinesis y ataxia, nistagmo (riesgo elevado con una creatinina sérica > 1,2 mg/dl, edad > 40 años, fosfatasa alcalina > 3 veces el valor normal)
 - Edema pulmonar.
 - Mielodepresión intensa.
 - En la conjuntivitis grave refractaria tratamiento, reacción alérgica grave, síntomas neurológicos graves y transaminasas > 5 veces el valor normal, debe suspenderse el tratamiento con altas dosis de ARA-C.
- **Consideraciones terapéuticas**
- Profilaxis de la conjuntivitis: administrar colirio de dexametasona, 1 gota en cada ojo, cada 8 horas durante 3 días.
 - Profilaxis de la neurotoxicidad: Vitamina B6. Si aparece nistagmo/ataxia/disartria/disdiadococinesia, interrumpir la infusión.
 - Si fiebre o erupción cutánea, tratamiento sintomático; no hace falta modificar la dosis del fármaco.
 - Suspender si: conjuntivitis grave refractaria tratamiento, reacción alérgica grave, síntomas neurológicos graves y transaminasas > 5 veces el valor normal.
 - En los pacientes de más de 50 años, reducir la dosis a la mitad.
 - La citarabina no puede mezclarse con el metrotexato (incompatible).
 - La citarabina puede reducir de forma reversible la concentración plasmática de digoxina; si es necesario, se cambiará el tratamiento a digitoxina.
 - Reducción de la dosis en la insuficiencia renal.

✓ **Asparaginasa:**

- **L-asparaginasa empleada en este protocolo**
 - **PEG-Asparaginasa de *E. coli*.** Tiene indicación aprobada en España para el tratamiento de la LAL infantil y del adulto. Vida media de eliminación: 6 días. Produce una depleción más sostenida de asparagina y presenta menos reacciones de hipersensibilidad que la ASP nativa de *E. coli*. En algunos estudios su empleo se ha asociado a un mejor pronóstico en la LAL del adulto.^{21,22} El resto de toxicidad es similar a la de la ASP nativa.
 - **Asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi*.** Vida media en suero 0,6 días. Recomendada en los casos de hipersensibilidad a la PEG-ASP.
- **Consideraciones terapéuticas**
 - Se recomienda consultar el manual de tratamiento con asparaginasa elaborado por los grupos SHOP y PETHEMA, así como el trabajo de Barba P et al²³
- **Interacciones con medicamentos**

- **Vincristina:** no se debe administrar de forma conjunta con la L-ASA, dado que puede aumentar su toxicidad (neurotoxicidad) y el riesgo de reacciones alérgicas (*administrarla como mínimo 12h antes de L-ASA*).
- **Glucocorticoides y/o anticoagulantes:** su uso concomitante aumenta el riesgo de alteraciones de la coagulación, favoreciendo la tendencia hemorrágica (anticoagulantes) o la trombótica (glucocorticoides).
- **Metotrexato:** la inhibición de la síntesis proteica secundaria a la disminución de la concentración de asparagina inducida por la L-ASA atenúa el efecto citotóxico del MTX, ya que la replicación celular es necesaria para la actividad antineoplásica de este fármaco. Este antagonismo tiene lugar si la L-ASA se administra antes o conjuntamente con el MTX. Por el contrario, los efectos antitumorales del MTX aumentan cuando la L-ASA se *administra 24 h después del tratamiento con MTX*.
- **Citarabina:** los datos *in vitro* e *in vivo* indican que la eficacia de la citarabina a dosis altas disminuye cuando se administra antes de la L-ASA. Sin embargo, cuando la L-ASA se *administró después de la citarabina se observó un efecto sinérgico*.
- **Anticonceptivos orales.** No se recomienda su utilización, ya que la hepatotoxicidad de la L-ASA puede perjudicar la depuración hepática de éstos.
- **Tiroxina.** L-ASA produce descenso de la concentración sérica de tiroxina.
- **Otros.** Evitar la administración concomitante de PEG-ASP con vacunas de virus vivos, BCG, belimumab, natalizumab, pimecrolimus o tacrolimus (tópico). Monitorizar cuidadosamente a los pacientes si se administra concomitantemente PEG-ASP con vacunas de virus atenuados, denosumab o trastuzumab.

- **Efectos adversos y manejo de las toxicidades**

Hipersensibilidad.

La mayoría de los episodios ocurren durante la reexposición, siendo más frecuentes en consolidación y mantenimiento.

Recomendaciones:

1. Supervisar al paciente en las 2 h posteriores.
2. Instruir al paciente y acompañantes en la detección de reacciones diferidas.
3. Realizar test de actividad de L-ASA tras la aparición de hipersensibilidad grado 1 para descartar la inactivación del fármaco. Si no hay inactivación, seguir con la PEG-ASP.
4. Programar la administración de L-ASA tras la dosis de glucocorticoides.
5. No usar premedicación con antihistamínicos y glucocorticoides adicionales.
6. Mantener la L-ASA siempre que se pueda, ya sea con la misma o distinta formulación.

7. Cambiar de formulación en el caso de una reacción de hipersensibilidad de grado 2-4 a **L-ASA de Erwinia**
 - 25.000 U/m², 3 dosis/semana durante 2 semanas. Se aconseja una pauta de 3 días a la semana (LMV, MVL o VLM). Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.

Inactivación silente

Siempre que hay hipersensibilidad hay inactivación de L-ASA, pero ésta puede ocurrir en ausencia de hipersensibilidad (inactivación silente). Es poco frecuente con la PEG-ASP. Normalmente se detectará al analizar los niveles de ASP, que deben ser superiores a 100 UI/L (ver apartado de determinación de niveles de ASP).

Trombosis

Los adultos con LAL tratados con protocolos de tipo pediátrico con asparaginasa tienen un riesgo elevado de trombosis. Las alteraciones de la coagulación y fibrinólisis que induce la asparaginasa tienden más hacia las complicaciones trombóticas; el déficit de antitrombina es, quizá, la alteración más relevante. La incidencia es variable según los estudios, entre el 1 al 36%, según se considere o no los casos asintomáticos. Las pautas prolongadas de asparaginasa, el tipo de esteroides y el tratamiento concomitante con antraciclinas pueden incrementar el riesgo. La mayoría de los episodios trombóticos ocurren durante la inducción (el 90% de los eventos en algunas series), lo que puede ser debido a la propia actividad de la enfermedad y a la instalación de catéteres para el tratamiento. El 37% de los casos son trombosis venosas profundas de las extremidades superiores, muchas de ellas relacionadas con los catéteres venosos centrales, un 26% son trombosis venosas cerebrales y en un 13% hay embolismo pulmonar. Todas las estrategias de prevención (administración de heparina, reposición de antitrombina) y de tratamiento son controvertidas⁶.

Recomendaciones

1. Se recomienda realizar profilaxis con dosis baja de heparina de bajo peso molecular (HBPM) (Ej.: enoxaparina 40 mg/día) de forma individualizada, especialmente durante la inducción, en pacientes con antecedentes personales de riesgo trombótico, con obesidad, inmovilización o tras inserción de catéteres venosos centrales. Debe comenzarse antes de la administración de la asparaginasa y al menos hasta 15 días después de su última administración.

Si se realiza profilaxis, procurar mantener cifra de plaquetas >30 x10⁹/L. Suspender antes de la realización de punción lumbar y asegurar una cifra de plaquetas >50x10⁹/L.

2. Se recomienda realizar profilaxis secundaria, tras la fase aguda de tratamiento de un episodio trombótico, con heparina de bajo peso molecular, siempre que se prescriba de nuevo asparaginasa, durante un periodo de 2-4 semanas.

3. Los pacientes con trombosis venosa profunda deben recibir tratamiento anticoagulante con HBPM, al menos 3 meses (p. ej: 1 mg/kg/12h de enoxaparina, con reducción a 1 mg/kg/24h si plaquetas $30-50 \times 10^9/L$ y suprimir si plaquetas $<20 \times 10^9/L$), seguido de profilaxis (p. ej: 1 mg/kg/24h de enoxaparina) durante el tratamiento con asparaginasa. En casos de trombosis extensa asociada a catéter venoso central se debe retirar el catéter. Suprimir el tratamiento o la profilaxis si la cifra de plaquetas es $<20 \times 10^9/L$.

En cuanto al recuento plaquetario, es aconsejable mantener más de $50 \times 10^9/L$ para permitir anticoagulación plena (HBPM a dosis de 1 mg/kg dos veces al día) al menos durante 2 semanas y posteriormente disminuir la dosis de HBPM a la mitad si el recuento plaquetario es menor de $50 \times 10^9/L$ o suspender si es menor de $20 \times 10^9/L$.

4. Se debe considerar tratamiento con concentrados de fibrinógeno si los niveles son <60 g/dL (0,6 g/L). Esta medida, junto con la corrección de la trombocitopenia es de especial interés en el caso de las trombosis cerebrales, para disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas. La pauta de sustitución aconsejada en función del peso es:

- 1g/día para pacientes <50 kg
- 2g/día para pacientes 50-90kg
- 3g/día para pacientes >90 kg

5. La administración de concentrados de antitrombina III ha disminuido el riesgo de trombosis en algunos estudios. Caso de que se decida determinar los niveles de antitrombina III y estos sean bajos se recomienda la siguiente pauta de sustitución:

- Actividad $<60\%$: 20 UI/kg/día
- Actividad $<50\%$: 30 UI/kg/día
- Actividad $<40\%$: 40 UI/kg/día

6. Suspender anticoagulación previa a punciones lumbares.

6. Recomendaciones sobre suspensión de asparaginasa.

El tratamiento se debe suspender durante la fase aguda de la trombosis, al menos durante 1 mes, hasta la mejoría clínica y estabilidad de la anticoagulación. Debe considerarse la suspensión definitiva del tratamiento con asparaginasa en caso de trombosis grave (grado 4 con afección pulmonar o cerebral).

Hemorragia

Las complicaciones hemorrágicas por L-ASA son poco frecuentes, a pesar de la elevada frecuencia de trastornos de la coagulación inducidos por este fármaco.

Recomendaciones generales

1. No se recomienda administrar concentrados de fibrinógeno ni plasma fresco congelado de forma profiláctica, aunque se puede considerar tratamiento con concentrados de fibrinógeno si los niveles son < 50 g/dL y la cifra de plaquetas es inferior a $20 \times 10^9/L$.
2. Se recomienda realizar estudios de coagulación con niveles de fibrinógeno, al menos una vez por semana durante la inducción, con una finalidad de control y de reposición solo en el caso de que se presente clínica hemorrágica. Algunos grupos recomiendan también determinar la actividad de antitrombina III.
3. En caso de hemorragia se debe realizar el tratamiento sustitutivo que se requiera para corregir adecuadamente las alteraciones hemostáticas. Debe considerarse la suspensión definitiva en caso de hemorragia severa y si existiera una relación causal clara con la asparaginasa

Recomendaciones

1. Monitorizar al menos semanalmente los niveles de fibrinógeno en pacientes adultos que reciban L-ASA. Algunos autores recomiendan transfundir fibrinógeno o crioprecipitado ante niveles séricos inferiores a 50-150 mg/dl, mientras otros solo indican reposición ante el desarrollo de hemorragias.
2. No reponer factores plasmáticos mediante transfusiones de plasma fresco congelado ya que este producto contiene asparagina, y podría revertir la depleción de asparagina inducida por L-ASA, y por tanto disminuir su eficacia antileucémica.
3. En caso de trombosis cerebral, anticoagular de forma eficaz y corregir las alteraciones de la coagulación que favorezcan la transformación hemorrágica, como la trombocitopenia intensa o la hipofibrinogenemia.
4. Ante cualquier hemorragia grado 3-4, como una hemorragia cerebral, suspender la administración de L-ASA. Esta será definitiva si la relación causal estuviera claramente establecida.

Pancreatitis

Es poco frecuente en el adulto y puede oscilar desde formas leves (con solo elevación de enzimas pancreáticas) a formas graves e incluso mortales.

Recomendaciones

1. Sospechar pancreatitis en todo paciente que recibe L-ASA y presente dolor abdominal y/o de espalda.

2. Ante una elevación asintomática de amilasa y lipasa se recomienda suspender temporalmente la L-ASA y reiniciarla tras su normalización.
3. Administrar analgesia y tratamiento de soporte (apoyo nutricional, estabilización hemodinámica en las formas graves y antibióticos en los casos que no pueda excluirse la infección).
4. Puede administrarse octreótido, si bien su papel no está bien definido.
5. Suspensión del fármaco hasta la resolución completa de los síntomas y de las alteraciones analíticas, reintroduciéndose en los casos leves o moderados, tras valoración individualizada de riesgos frente a beneficios.
6. En los casos graves debe suspenderse indefinidamente la L-ASA.

Hepatotoxicidad

Su frecuencia es alta (15-50%) y es difícil separarla de otras posibles causas. Debe sospecharse ante todo patrón de colestasis acompañado de algún grado de hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperamonemia o hipofibrinogenemia.

Recomendaciones generales de actuación ante la aparición de hepatotoxicidad

1. Efectuar el diagnóstico diferencial. Se recomienda excluir otras causas tratables de hepatopatía (por ejemplo, infección por virus hepatotropos).
2. Retirar siempre que se pueda otros fármacos hepatotóxicos concomitantes.
3. Evitar el uso de alcohol.
4. Proporcionar terapia de soporte adecuada.
5. Mantener actitud vigilante, con monitorización de la función hepática, metabólica y de la coagulación.

Recomendaciones ante la aparición de hepatotoxicidad grado 1-2

1. Se recomienda administrar siguiente ciclo de quimioterapia cuando se haya resuelto la hepatotoxicidad al menos a un grado 1 (se puede considerar con grado 2 de transaminasas).
2. Evitar una demora excesiva en la administración de los siguientes ciclos por este motivo.
3. Mantener dosis de PEG-ASP sin cambios en ciclos sucesivos.

Recomendaciones ante la aparición de hepatotoxicidad grado 3

1. Administrar siguiente ciclo de quimioterapia solo cuando se haya resuelto la hepatotoxicidad al menos a un grado <2 (se puede considerar con grado 2 de transaminasas).
2. Evitar retrasos adicionales en la administración de los siguientes ciclos por este motivo (reformular de acuerdo con la frase anterior).
3. Adaptar dosis de PEG-ASP en ciclos sucesivos:
 - a. Reducir la dosis de PEG-ASP al 50% si la toxicidad duró menos de 6 semanas.

- b. No administrar PEG-ASP en el siguiente ciclo si la toxicidad no se hubiera resuelto en 6 semanas desde su administración, reintroduciendo al 50% en ciclos sucesivos (*rechallenge*).
4. En caso de reintroducir PEG-ASP hacerlo bajo estrecha supervisión.

Recomendaciones ante la aparición de hepatotoxicidad grado 4

- En caso de hepatotoxicidad grave (bilirrubina >10 mg/dL y/o encefalopatía hepática) los pacientes deberán ser hospitalizados para monitorización metabólica y clínica.
- Administrar siguiente ciclo de quimioterapia solo cuando se haya resuelto la hepatotoxicidad al menos a un grado <2 (se puede considerar con grado 2 de transaminasas).
- Evitar retrasos adicionales en la administración de los siguientes ciclos por este motivo.
- Adaptar dosis de PEG-ASP en ciclos sucesivos:
 - Reducir la dosis de PEG-ASP un 75% resultando en una dosis de 500 UI/m² si la toxicidad previa duró menos de 6 semanas (solo para pacientes que vengan de 2.000 UI/m²). Si la dosis resultante tras reducción al 75% fuera <500 UI/m², administrar en los siguientes ciclos 10.000 UI/m² días 3, 5 y 7 *E. coli*.
 - No administrar PEG-ASP en el siguiente ciclo si la toxicidad previa no se hubiera resuelto en 6 semanas desde su administración.
- En caso de reintroducir PEG-ASP o ASP nativa, será bajo estrecha monitorización.
- Hepatotoxicidad amenazante para la vida, a juicio clínico, no reintroducir ningún tipo de L-ASA en siguientes ciclos.
- Si la bilirrubina directa es > 5 mg/dL, puede administrarse L-carnitina 1,250 en 100 ml de SF en 15 min, diariamente durante un mínimo de 4 días, hasta que la bilirrubina directa sea <3 mg/dL.

Toxicidad neurológica

La incidencia de complicaciones neurológicas no vasculares es escasa. Entre los cuadros más frecuentes se encuentran alteraciones visuales, convulsiones, letargia y coma. Se ha descrito también el desarrollo de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Se ha relacionado con la hiperamonemia asociada a L-ASA.

Recomendaciones

1. Cabe destacar que el riesgo elevado de complicaciones neurológicas con otros fármacos usados para el tratamiento de la LLA (MTX, vincristina, glucocorticoides) hace difícil atribuir la causa de la alteración neurológica únicamente a la L-ASA.

2. Valorar el riesgo-beneficio de mantener el tratamiento en cada paciente, teniendo en cuenta las características de la complicación, el riesgo de la enfermedad y las dosis administradas/pendientes de L-ASA.
3. En complicaciones graves como el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible o las crisis convulsivas generalizadas, considerar la discontinuación temporal o definitiva de la L-ASA.

Hiperglucemia

Se produce por una disminución de la producción de insulina y es muy frecuente (más del 50%), aunque también puede estar ligada a los glucocorticoides. La incidencia de complicaciones graves asociadas a la hiperglucemia (como la cetoacidosis) es muy infrecuente.

Recomendaciones

1. Determinación frecuente de glucemia en pacientes que reciban L-ASA.
2. En general es seguro mantener el tratamiento con L-ASA con un adecuado control dietético y farmacológico de la glucemia.
3. En los casos con cetoacidosis puede ser necesario suspender temporal o permanentemente la administración de L-ASA.

Hipertrigliceridemia

Es frecuente y debe tratarse farmacológicamente

• **Determinación de la actividad de PEG-Asparaginasa en suero (Anexo 4)**

La monitorización del tratamiento con asparaginasa tiene como objetivo principal asegurar su eficacia terapéutica comprobando que se alcanza una actividad superior a las 100 U/L (0,1 U/mL) y detectando inactivaciones silentes producidas por una respuesta inmune con anticuerpos anti asparaginasa pegilada.

Secundariamente se pueden utilizar los datos obtenidos para realizar ajustes de dosis que eventualmente disminuyan los efectos adversos descritos con anterioridad incluidas las reacciones de hipersensibilidad.

En el protocolo PETHEMA LAL-2019 se determinará de forma centralizada la actividad de PEG-ASP en el Servicio de Bioquímica del Hospital de Sant Pau (Dr. Edgar Zapico), utilizando el **formulario del Anexo 4**.

Se enviarán muestras de suero 14 días después de cada dosis de PEG-ASP según se indica en la tabla.

Muestra a enviar:

La extracción de las muestras de sangre se debe realizar tras ayuno nocturno antes de la administración de fármaco si el día de extracción de muestra coincide con el día de administración.

Se debe enviar dos alícuotas de suero de 0,5 mL cada una en tubos correctamente identificados con el código de muestra y acompañados del formulario de solicitud (ver

Anexo 4). Si el envío se realiza antes de 24 horas post-extracción, las muestras se deben conservar y enviar a 4°C. Para períodos más largos de envío, las muestras se deben conservar y enviar a -20°C.

Procedimiento de envío

El envío se realizará en las condiciones indicadas en el apartado anterior a través de un sistema de mensajería.

Fase de tratamiento	Día del ciclo	Extracción de muestras de suero
Inducción-1	15	15, 29
	29	43
Consolidación precoz-1	3	17
Consolidación precoz-2	3	17
Consolidación precoz-3	3	17
Reinducción	15	29
Consolidación tardía-1	3	17
Consolidación tardía-2	3	17
Consolidación tardía-3	3	17

Generación de informe de actividad de PEG-ASP

Cada semana se remitirán a Mireia Morgades (mmorgades@iconcologia.net) los resultados de la actividad de PEG-ASP. Mireia lo remitirá a cada centro.

En caso de detectar inactivación silente, el Dr Zapico se pondrá en contacto directamente con el médico responsable del paciente.

Actitud ante la detección de inactivación silente.

La detección de invasión silente supone un cambio terapéutico, con administración de asparaginasa de *Erwinia*.

✓ **Mercaptopurina**

- Modificar la dosis cuando exista hepatotoxicidad grave (transaminasas > 10 veces el valor normal).

- Recordar que su acción se potencia con la administración simultánea de alopurinol, por lo que este último fármaco no deberá prescribirse cuando se administre la mercaptopurina.

✓ **Metotrexato**

- **Administración de MTX a altas dosis**

- 3 g/m² [LAL de línea B] y 5 g/m² [LAL-T], en infusión de 24 horas. Si edad >50 años, 1,5 g/m².
- 500 mg/m² en 0,5 horas y 2500 mg/m² (o 4500 mg/m², según corresponda) en 23,5 horas.

- **Condiciones previas:**

- Función renal normal (creatinina < 1,3 mg/dl)
- Bilirrubina sérica < 2mg/dl y transaminasas < 2 veces el valor normal
- Cifra de granulocitos + monocitos >1,5x10⁹/L y de plaquetas >100x10⁹/L.

- **Hidratación y alcalinización urinaria**

- Desde 12 horas antes de la infusión de MTX hasta la finalización del tratamiento de rescate deben administrarse 3000 mL/m² y día, a repartir entre suero glucosalino y suero bicarbonatado, (40 mEq de CO₃HNa por cada 1000 mL de líquido) a fin de mantener un pH de orina >7 antes, durante y al menos 48 horas después de la infusión de MTX. Se debe realizar una vigilancia estrecha del pH urinario

- Si pH<7 aumentar la cantidad de bicarbonato en suero base en 5-10mEq
- Si pH>8,5 disminuir la cantidad de bicarbonato en suero base en 5-10mEq
- Si pH<6,5 alcalinizar rápidamente con 1mEq/kg en 60 min o 6ml/kg de bicarbonato 1/6M (comprobar antes de las 2 horas que el pH es correcto)

- Se deberá administrar asimismo 10 mEq CLK por cada 1000 mL de líquido y furosemida 1 mg/kg, i.v., 6 y 12 horas después del inicio del MTX.

- **Efectos secundarios más importantes**

- Toxicidad mucosa: mucositis oral e intestinal, ulceraciones de la mucosa bucal y del tracto gastrointestinal, hemorragias intestinales y peligro de perforación.
- Gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea.
- Nefrotoxicidad: alteraciones de la función renal (sobre todo, con un pH urinario < 7 y reducción del flujo de orina en las infusiones de 24 horas), cistitis, ulceraciones de la mucosa vesical.
- Toxicidad hepática: aumento de las transaminasas, ictericia, necrosis hepática aguda, hígado graso, fibrosis portal, cirrosis.

- Neurotoxicidad: cefaleas, somnolencia, vómitos, vértigo, alteraciones visuales, convulsiones, dolor, parestesias o parestias, debilidad muscular, psicosis (aguda, subaguda o encefalopatía crónica).
 - Pulmonares: infiltrados pulmonares, fibrosis.
 - Otros: reacciones cutáneas, alopecia, mielodepresión, alergias, inmunodepresión (reducción del recuento de células CD4+).
- **Tratamiento acompañante con las dosis altas de metotrexato**
 - Hidratación y alcalinización de la orina como se describe anteriormente.
 - Mantenimiento del balance de líquidos. Si aumento de peso >1 kg, administrar furosemida, 20 mg i.v.
 - Control diario de creatinina, bilirrubina, GOT, GPT.
 - Determinación de los niveles de MTX.
 - Rescate con leucovorin adaptado a los niveles de MTX.
 - **Advertencias**
 - Reducción de la dosis en pacientes con el denominado reservorio del tercer espacio (p.ej., derrame pleural, ascitis)
 - Reducción de la dosis en insuficiencia renal:
 - Si aclaramiento de creatinina=30-60ml/min: 50% de la dosis. Valorar posteriores incrementos en la dosis tras comprobar la eliminación del primer ciclo
 - Si aclaramiento de creatinina<30ml/min: contraindicado, valorar cuidadosamente el beneficio/riesgo. Usar una dosis máxima de 500mg/m² y seguir una estricta monitorización de niveles.
 - Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática. También cabe recordar que hay elevada incidencia de hepatotoxicidad con el consumo de alcohol.
 - En la sobredosificación intratecal: lavado del espacio ventricular lumbar; carboxipeptidasa.
 - Evitar la administración de co-trimoxazol, inhibidores de la bomba de protones (e incluso de antiinflamatorios no esteroideos) los días que se administra metotrexato a dosis altas, porque pueden interferir con la excreción renal del fármaco. Pueden readministrarse si es preciso durante la misma semana desde la finalización del tratamiento.

- **Rescate con leucovorin**

El ácido folínico o leucovorin (LV) se utiliza como rescate para reducir la toxicidad del MTX sobre las células sanas, pero se debe tener en cuenta que un exceso puede rescatar también la población de células tumorales y reducir el efecto terapéutico del MTX. Esto puede ocurrir cuando se inicia demasiado pronto, continua demasiado tiempo o se administra a dosis individuales mayores de las necesarias²⁴. Por ello, siguiendo la experiencia pediátrica, se realiza un rescate ajustado con Ac folínico

Rescate estándar: 15mg/m²/6h de LV, se debe iniciar a las 42 horas y continuar hasta que la concentración de MTX sea <0.2µM (mínimo 3 dosis)

**Las horas se refieren al inicio de la infusión de MTX*

**Por LV se entiende la forma racémica, en caso de usar levofolinato la dosis debe dividirse por 2.*

** Advertencia: El MTX mantiene actividad citotóxica hasta 0,05 μM pero la mayoría de los pacientes alcanza este valor en el intervalo de tiempo cubierto por la última dosis de LV. los pacientes que muestren un retraso en la eliminación no deberán suspender el rescate con LV en 0.2 μM por riesgo a mantener concentraciones $>0.05\mu\text{M}$ un tiempo excesivo*

En este protocolo, el inicio del rescate se ha retrasado a las 42 horas, por ello es muy importante comenzar con la dosis adecuada. La monitorización del MTX es esencial para identificar los pacientes con una eliminación mas lenta y que requieren una dosis de LV superior a la estándar. Si el rescate se corrige después de las 42 horas, la citotoxicidad del MTX puede ser irreversible y el paciente manifestar toxicidad.

Horas de extracción de muestras: 12, 23, 36, 42, 60 horas y después cada 24 horas hasta que la concentración de MTX sea $<0.2\mu\text{M}$

**Como las 2 primeras muestras se extraen durante la infusión de MTX, se recomienda colocar un port-A-cath de doble cámara (se debe detener la infusión unos minutos antes de extraer las muestras por la luz contraria), o bien utilizar una vía periférica distinta a la de la infusión del fármaco.*

- Se recomienda iniciar la infusión de MTX a las 18:00h, para facilitar la extracción de las muestras en un horario adecuado (turno de mañana), así como la administración del LV en un horario habitual de planta (6:00-12:00-18:00-24:00h). Además, este horario también facilita la administración del MTX intratecal durante la infusión de MTX sistémico (al día siguiente por la mañana).
- La dosis de LV se debe modificar en función de la concentración de MTX en sangre. En el **algoritmo I** (Anexo X) se indica como proceder (opción preferente). Los centros participantes que no disponen de asesoramiento farmacocinético (Unidad de farmacocinética), pueden seguir el **algoritmo II** (opción alternativa). Pero se debe tener en cuenta que los criterios de alerta son orientativos, y que la forma mas adecuada de identificar los pacientes con retraso en la eliminación de MTX para corregir el rescate a tiempo es la estimación bayesiana de los parámetros cinéticos en cada paciente.

Interpretación de los niveles en sangre (Algoritmos):

- Muestra de las 12 horas (6:00h):
se considera un criterio de alerta fundamental para evitar la intoxicación severa por MTX, porque permite valorar en mitad de la infusión si se está produciendo un acumulo de fármaco y establecer las medidas correctoras oportunas. Según la dosis de MTX se han establecido unos niveles de alerta que indican que la eliminación es menor de lo normal y puede haber riesgo de intoxicación.

$[\text{MTX}]_{12\text{h}} > 100\mu\text{M}$ para una dosis de $5\text{g}/\text{m}^2$ en 24 horas

[MTX]_{12h} > **75µM** para una dosis de **3g/m²** en 24 horas
 [MTX]_{12h} > **50µM** para una dosis de **1,5g/m²** en 24 horas
 [MTX]_{12h} > **30µM** para una dosis de **1g/m²** en 24 horas

- Si [MTX]_{12h} es inferior al criterio de alerta, se debe continuar con una adecuada hidratación y vigilancia del pH urinario y extraer muestras a las 23 y 36 horas.
 - Si [MTX]_{12h} es superior al criterio de alerta y presenta una diuresis y creatinina sérica normal, se debe aumentar la hidratación al máximo posible (hasta 4.5L/m²/día). Pero, si además se detecta un recorte de diuresis y/o una elevación de la creatinina sérica, se debe valorar la posibilidad de detener la infusión de MTX para reducir la dosis de MTX administrada al paciente.
- Muestras de las 23 horas (17:00) y 36 horas (6:00h):
- **Algoritmo I** (con asesoramiento farmacocinético): con las muestras de las 12, 23 y 36 horas se debe predecir mediante metodología bayesiana el nivel de las 42 horas (12:00h) para comenzar el rescate con la dosis de LV que le corresponde según la tabla I:

Tabla I: Dosificación de LV a las 42 horas ^{25, 26}

[MTX] _{42h}	Dosis de LV
<1µM	15mg/m ² /6h IV (rescate estándar)
1-2µM	30mg/m ² /6h IV
2-3µM	45mg/m ² /6h IV
3-4µM	60mg/m ² /6h IV
4-5µM	75mg/m ² /6h IV
5-10µM	100mg/m ² /6h IV
10-20µM	200mg/m ² /6h IV
20-50µM	500mg/m ² /6h IV
50-100µM	500mg/m ² /3h IV
>100µM	Valorar glucarpidasa
<i>Si la dosis de LV es > 20mg/Kg aumentar el tiempo de infusión a 1h (1g de LV contiene 4mEq de calcio).</i>	

- **Algoritmo II** (sin asesoramiento farmacocinético):
 - Si [MTX]_{23h} < 100µM y [MTX]_{36h} < 3µM: se puede considerar que el descenso de la concentración de MTX es normal. Iniciar el rescate a las 42 horas con 15mg/m²/6h.
 - Si [MTX]_{23h} > 100µM y [MTX]_{36h} > 3µM: se puede considerar que hay un retraso en la eliminación del MTX. Aumentar la dosis de LV a 30mg/m²/6h hasta que se pueda conocer el nivel de las 42 horas y corregir esta dosis según la tabla I.

- Muestra de las 42 horas (12:00h): Analizar inmediatamente (**valor crítico**)
 - Si $[MTX]_{42h}=0.2-1\mu M$: continuar con el rescate estándar, $15mg/m^2/6h$, y extraer nueva muestra a las 60 horas. (Si se dispone de asesoramiento farmacocinético la siguiente muestra se debe extraer cuando se estime que la concentración descenderá $<0.2\mu M$ para evaluar si se puede suspender el rescate antes)
 - Si $[MTX]_{42h}>1\mu M$: confirmar la predicción o corregir dosis de LV en caso necesario (administrar inmediatamente una dosis suplementaria de LV para completar la dosis que le hubiera correspondido según la tabla I y continuar a partir de las 48 horas con la dosis corregida). Extraer muestra a las 60 horas
 - Si $[MTX]_{42h}<0.2\mu M$: continuar con $15mg/m^2/6h$ hasta las 54 horas (para completar un mínimo de 3 dosis) y finalizar el rescate. No es necesario extraer más muestras

- Muestra de las 60 horas (6:00h)
 - Si $[MTX]_{60h}<0.2\mu M$: finalizar el rescate. No es necesario extraer mas muestras
 - Si $[MTX]_{60h}>0.2\mu M$: continuar con el rescate según la tabla II. Extraer nueva muestra a las 84 horas (Si se dispone de asesoramiento farmacocinético la siguiente muestra se debe extraer cuando se estime que la concentración descenderá $<0.2\mu M$ para evaluar si se puede suspender el rescate antes)

Tabla II: dosificación de LV a las 60 horas ^{25, 26}

$[MTX]_{60h}$	Dosis de LV
$<0.2\mu M$	suspender rescate
$0.2-0.5\mu M$	$15mg/m^2/12h$ IV/VO
$0.5-1\mu M$	$15mg/m^2/6h$ IV/VO
$1-2\mu M$	$30mg/m^2/6h$ IV
$2-4\mu M$	$50mg/m^2/6h$ IV
$4-5\mu M$	$75mg/m^2/6h$ IV
$5-10\mu M$	$100mg/m^2/6h$ IV
$>10\mu M$	Individualizado
<i>Si la dosis de LV es $>20mg/Kg$ aumentar el tiempo de infusión a 1h (1g de LV contiene 4mEq de calcio)</i>	

- Muestras 84, 108, 132 horas...: continuar la extracción de muestras cada 24 horas y reajustar el rescate según la tabla II, teniendo en cuenta que en esta situación se considera que la eliminación es retardada y el rescate **no se puede suspender hasta que la concentración sea $<0,1\mu M$** . (Si se dispone de asesoramiento farmacocinético habría que comprobar que el intervalo posterior a la última dosis de LV incluye el valor de $0.05\mu M$)

- Ante la sospecha de un tercer espacio (derrame pleural, ascitis, obstrucción intestinal, edemas...) se debe continuar con la extracción de muestras cada 24 horas hasta que la concentración de MTX sea indetectable ($<0.02\mu M$) o hasta que se resuelva el proceso patológico,

porque la concentración de MTX puede elevarse y habría que reiniciar el rescate²⁷.

- **Otras consideraciones a tener en cuenta:**

- En este protocolo el rescate se inicia mas tarde, por lo que se recomienda administrar el LV por via IV para que el rescate sea óptimo (aunque dosis de hasta 30mg/m² se pueden administrar por vía oral con la misma biodisponibilidad). Nunca administrar el LV por viaintratecal en caso de sobredosificación por esta vía.
- El LV se administra por via IV directa (bolus), pero si la dosis de LV es >20mg/kg se debe infundir al menos en 1 hora para evitar bradicardia/paro cardíaco inducidos por el calcio (1g de LV contiene 4mEq de calcio, no inyectar a mas de 160mg/min).
- La determinación de MTX se puede realizar con un inmunoensayo comercial, pero el límite de cuantificación de la técnica analítica debe permitir medir con fiabilidad valores de hasta 0.05µM (límite de citotoxicidad del MTX). Se puede usar indistintamente suero o plasma porque los niveles son equivalentes.
- La administración de MTX por vía intratecal debe coincidir con la administración de MTX por vía sistémica para optimizar la eficacia, si por cualquier circunstancia esto no fuera posible, esperar al menos 24 horas después de finalizar el rescate, pero nunca administrar el MTX intratecal cuando ya se ha iniciado el rescate. (Si la infusión de MTX comienza a las 18:00h, se puede administrar la dosis IT al día siguiente por la mañana durante la infusión).
- Aunque es conveniente mantener la hiperhidratación alcalina hasta suspender el rescate, cuando la concentración de MTX sea <0.5µM y se prevea que aún tardará varios días en descender, se puede continuar el rescate por vía oral de forma ambulatoria, con aporte hídrico adecuado y evitando la ingestión de bebidas ácidas (coca-cola, zumo de naranja...), pero es imprescindible confirmar que la concentración ha descendido por debajo del valor citotóxico (<0.05µM) antes de suspender definitivamente el rescate. La estimación de la semivida de eliminación puede orientar sobre el día que se puede realizar la extracción del nivel de confirmación.

- **Manejo de la intoxicación severa por MTX**

- En caso de intoxicación severa por MTX es muy importante aumentar la dosis de LV inmediatamente (antes de las 42 horas) y mantener un rescate adecuado hasta confirmar que la concentración ha descendido por debajo del límite de citotoxicidad del MTX (<0,05µM). Esta medida es indispensable para antagonizar la toxicidad hematológica y gastrointestinal del MTX pero no afecta a su eliminación, por ello simultaneamente se debe:

- Favorecer la eliminación del MTX:
 - Incrementar la hidratación al máximo posible (hasta 4.5L/m²/día) y asegurar el pH urinario ≥ 7 .
 - Se puede valorar la interrupción del ciclo enterohepático mediante carbón activo o colestiramina, aunque por excreción biliar solo se elimina de un 10-30% de la dosis.
 - Carbon activo: dosis inicial de 50g y continuar con 25g/4-6h por vía oral o SNG (25% en agua), junto a un catártico como el sorbitol a dosis de 1-2ml/kg de una solución al 70% (1g/kg de peso)
 - Colestiramina: 4g/6h con leche o zumos de fruta muy fríos, en caso de intolerancia comenzar con 2g/8h

- Inactivar el MTX mediante la glucarpidasa (voraxaze®): enzima recombinante que hidroliza rápidamente el MTX a su metabolito inactivo DAMPA (ácido 2,4-diamino-N10-metilpteroico) y que reduce la concentración plasmática de MTX un 97% (solo elimina el MTX del plasma no puede entrar en la célula donde permanece el MTX activo)
 - Indicación: valorar su uso cuando la concentración de MTX sea tan elevada que su efecto no se pueda revertir solo con LV (posiblemente si $[MTX]_{42h} > 100\mu M$)²⁸. Se debe administrar de forma precoz, si es posible antes de las 42 horas, por ello un criterio conservador es considerar su uso si a las 36 horas la concentración de MTX está $> 100\mu M$
 - Dosis: 50 UI/kg (dosis inferiores también pueden ser efectivas²⁹).
 - Durante las 48 horas siguientes a la administración de glucarpidasa mantener la misma dosis de LV que estaba recibiendo previamente, porque la glucarpidasa solo elimina el MTX circulante.
 - Se debe dejar un intervalo de 4-2 horas entre la administración de glucarpidasa y la dosis de LV (antes y después) porque el LV también es sustrato de la glucarpidasa.
 - Después de la administración de glucarpidasa los inmunoensayos no son válidos para monitorizar el MTX porque sobreestiman el valor real de su concentración en plasma (interferencias con el DAMPA). Pero, a partir de las 48-72 horas esta interferencia es insignificante y podrían ser útiles para decidir cuando suspender el rescate
 - No hay evidencia de la necesidad de una segunda dosis (la concentración de MTX medida por inmunoensayos puede estar sobrestimada)
 - Disponibilidad:
 - Desde octubre de 2023, Voraxaze 1000 Unidades polvo para solución inyectable (1 vial), está incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, con CN 758029, por lo que, para su dispensación, solo se requiere receta médica hospitalaria. Las farmacias hospitalarias pueden adquirirlo a través del distribuidor nacional Movianto (contacto pedidos.manuales@movianto.com). Recepción en 24-48

horas desde su solicitud".

✓ **Inotuzumab Ozogamicina**

Para detalles se recomienda consultar la ficha

técnica https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171200001/FT_1171200001.html

Modificaciones de dosis

Toxicidad hematológica	Toxicidad y modificación(es) de dosis
Niveles previos al tratamiento con BESPONSA:	
RAN $\geq 1 \times 10^9/l$	Si el RAN disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta la recuperación del RAN $\geq 1 \times 10^9/l$.
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas se recupere a $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
RAN $< 1 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l^a$	Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que se produzca al menos uno de los siguientes casos: - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperan hasta al menos los niveles iniciales del ciclo anterior, o - El RAN se recupera a $> 1 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l^a$, o - Enfermedad estable o mejorada (según la evaluación más reciente de la médula ósea) y se considera que la disminución del RAN y el recuento disminuido de plaquetas se deben a la enfermedad subyacente (no se considera la toxicidad relacionada con BESPONSA).
	relacionada con la perfusión, considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Toxicidad no hematológica de grado $\geq 2^a$ (relacionada con BESPONSA)	Interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado 1 o hasta los niveles previos al tratamiento antes de cada dosis.

Duración de la interrupción de la administración por toxicidad	Modificación(es) de la dosis
< 7 días (dentro de un ciclo)	Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥ 7 días	Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo.
> 14 días	Una vez que se alcance una recuperación adecuada, disminuir la dosis total en un 25% en el ciclo siguiente. Si se requieren más modificaciones de dosis, reducir el número de dosis a 2 por ciclo para los siguientes ciclos. Si no se tolera una disminución del 25% en la dosis total seguida de una disminución a 2 dosis por ciclo, interrumpir el tratamiento de forma permanente.
> 28 días	Considerar la suspensión permanente de BESPONSA.

7.15. Tratamientos de soporte

Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos, para los cuales **se emplearán los protocolos institucionales de cada centro participante.**

- ✓ **Medidas generales**
- ✓ **Cuidado de la piel y las mucosas, profilaxis y tratamiento de la mucositis**
- ✓ **Profilaxis y tratamiento de la conjuntivitis**
- ✓ **Profilaxis antimicrobiana, antimicótica y profilaxis de PCP**

En general se aconseja profilaxis con fluoroquinolonas y con antifúngicos azólicos o anfotericina B. Cabe recordar las interacciones de los antifúngicos azólicos con la vincristina, de modo que no debe efectuarse profilaxis con estos antifúngicos cuando se administre la vincristina. Cabe recordar que no se debe administrar co-trimoxazol ni inhibidores de la bomba de protones el mismo día que el metotrexato a dosis altas, pero pueden darse en la misma semana.
- ✓ **Vigilancia microbiológica**
- ✓ **Tratamiento antimicrobiano**
- ✓ **Transfusión de componentes sanguíneos**

Deberá tenerse en cuenta que los hemoderivados celulares deberán ser irradiados en los pacientes que reciban la pauta FLAG-IDA.
- ✓ **Hidratación**
- ✓ **Profilaxis de la nefropatía urática.**
 - Se recomienda consultar las guías de tratamiento del síndrome de lisis tumoral aguda en niños y adultos.

- Se aconseja administrar profilácticamente rasburicasa (0,2 mg/Kg y día, i.v. en 30 min, durante un mínimo de tres días consecutivos) en los casos con $>100 \times 10^9$ leucocitos/L.
 - También estaría indicada la administración del citado fármaco cuando el enfermo presente, al diagnóstico o durante el tratamiento, igual o más de 4 puntos según el siguiente sistema de puntuación: uricemia >7 mg/dL (2 puntos), leucocitos $>30 \times 10^9$ /L (1 punto), edad 55-60 años (1 punto), LDH superior a 3 veces el normal (1 punto) y creatinina $>1,4$ mg/dL (2 puntos).
 - Es importante recordar que actualmente no se recomienda la alcalinización en la profilaxis del síndrome de lisis tumoral aguda con rasburicasa.
 - En el resto de casos se recomienda administrar alopurinol.
- ✓ **Tratamiento antiemético**
Seguir la pauta de cada centro
- ✓ **Tratamiento con factores de crecimiento**
- **Administración de G-CSF.**
 - **En inducción.** Puede administrarse con el objetivo de disminución de la duración de la neutropenia. Su administración será muy aconsejable en los casos con pobre respuesta al tratamiento de inducción-1 (no RC o ER $>0,1\%$), en quienes se administrará tratamiento intensivo adicional (inducción-2), que comportará una neutropenia de duración previsiblemente prolongada.
 - **En los bloques de consolidación.** Se iniciará al día siguiente de finalizar el bloque de quimioterapia (si en alguno de los anteriores se ha registrado granulocitopenia $< 0,5 \times 10^9$ /L).
 - **Dosis:** 5 μ g/Kg y día, s.c. o bien Peg-G-CSF (dosis única), según la pauta de cada centro.
 - **Duración del tratamiento:** hasta que la cifra de granulocitos sea $>1 \times 10^9$ /L en dos determinaciones.
 - **Administración de agentes eritropoyéticos**
 - Pueden administrarse, según la pauta de cada institución.

8. ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL

Dado que se tomarán decisiones terapéuticas importantes en función de los resultados de la misma, su determinación será centralizada para evitar

sesgos. Los estudios de ER deberán realizarse en el Servicio de Citometría de la Universidad de Salamanca (Edificio Multiusos I+D+I, Calle Espejo, S/N 37002 Salamanca).

8.1. Técnica para el estudio de ER.

Con el fin de unificar criterios, los estudios se basarán en el empleo de la estrategia metodológica y las combinaciones propuestas por el grupo EuroFlow(www.euroflow.org) empleando marcajes simultáneos en 8 colores.²⁴

En todos los casos los estudios de ER se realizarán sobre muestras de médula ósea obtenidas en los diferentes momentos de estudio, según lo previsto en el apartado 8.2 de este protocolo. Para ello se emplearán en paralelo dos combinaciones de 9 y 8 anticuerpos diferentes, según se trate de LLA de precursores B o de LLA-T, que serán analizadas mediante CFM de 8 colores.

Para la preparación y marcaje de las muestras se empleará la técnica de inmunofluorescencia directa y marcaje simultáneo para antígenos de membrana e intracelulares, o en caso únicamente de membrana, siguiendo los protocolos de lisis masiva (*bulk-lysis*) seguida de técnica de marcaje para antígenos de membrana en el caso del panel para LLA-B y de marcaje de membrana, seguido de marcaje citoplasmático en el caso del panel de LLA-T recomendados por el grupo EuroFlow (www.euroflow.org).²⁴ Las combinaciones de 8 anticuerpos que se emplearán en común para todas LLA de precursores B y las LLA-T consistirán de los siguientes marcadores:

- LLA-B: CD20, CD45, CD81, CD73+CD304, CD34, CD19, CD10, CD38
- LLA-B: CD20, CD45, CD81, CD66c+CD123, CD34, CD19, CD10, CD38.
- LLA-T: Tdt, CD99, CD1a, CD45RA, CD7, SmCD3, CyCD3, CD5.
- LLA-T: CD16+CD56, CD2, CD34, CD5, cCD3, CD7, sCD3, CD45RA.

En cada muestra en la que se investigue la persistencia de ER se analizará un mínimo de 1.000.000 células/tubo (preferentemente 5.000.000 de células/tubo) con el objetivo de alcanzar de forma sistemática una sensibilidad de <0.001% y un mínimo de 50 células para considerar un caso portador de ER en niveles iguales o superiores a los de la sensibilidad del método (frecuencias $\geq 0.001\%$).

8.2. Momentos de estudio fenotípico y de ER

- **Estudio inicial.** Para identificación del inmunofenotipo y de las aberraciones o características específicas de los blastos que permitirán seguir la ER.

Nota importante: Con la finalidad de enviar los datos de números absolutos de infiltración (aunque también se notificará el % de la misma) y que así la medición

sea más precisa, necesitamos que se remita junto a la muestra (tanto de diagnóstico como de seguimiento) la información del hemograma de la muestra de SP extraída.

- **Punto 1.** Al día 14, junto al estudio morfológico del aspirado de medula ósea.
- **Punto 2.** Al finalizar el tratamiento de inducción-1.
- **Punto 3.** Al final de la inducción-2 (solo para los pacientes que no han conseguido la RC con la inducción-1 o la ER ha sido $>0,01\%$ al final de la inducción-1), **tanto si el paciente ha recibido FLAG-Ida como 1 o 2 ciclos de Inotuzumab.**
- **Punto 4.** Al final de la consolidación-1 (solo para los pacientes que han recibido inducción-2 y los pacientes que tras la inducción-1 tengan $ER < 0,01\%$ y genética desfavorable)
- **Punto 5.** Entre 1 y 2 semanas después de finalizada los 3 bloques de consolidación precoz + reinducción.
- **Punto 6.** *En pacientes receptores de un TPH alogénico.* Enviar una muestra inmediatamente antes del alo-TPH. Al primer y tercer meses del TPH alogénico. Luego, cada tres meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente del 3er al 5º año.
- **Punto 7.** *En pacientes que continúan con quimioterapia*
 - Al acabar los tres bloques de consolidación tardía,
 - Tras tercera reinducción del mantenimiento-1
 - Al finalizar el mantenimiento-1
 - A los 6 meses del inicio del mantenimiento-2
 - Al finalizar el mantenimiento-2 (fin de tratamiento)
 - Cada tres meses hasta finalizar el primer año desde el fin del tratamiento
 - 1,5 años desde fin de tratamiento
 - Y cada año hasta completar 5 años desde el final del tratamiento
- **Punto 8.** En el momento de la recaída y al final de cada uno de los tratamientos de rescate.

Procedimiento de envío

Tipo de muestra	Procedimiento de envío	Dirección de envío
Diagnóstico*		
<ul style="list-style-type: none"> 4-5 ml de médula ósea en tubo de Heparina 4-5 ml de médula ósea en tubo de EDTA 5 ml de sangre periférica en tubo de Heparina 2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA LAL-T: 2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA 	<ul style="list-style-type: none"> Mensajería: MRW Aravaca Mail: 02655@grupomrw.com Teléfono: 91.740.15.90 / 91.740.15.91, <i>este teléfono es exclusivo para confirmación con MRW de recepción de solicitudes y/o para incidencias (las solicitudes de recogida de muestras se deben realizar por email).</i> Código de la Fundación PETHEMA: 7975 	<p>Dr. Alberto Orfao/Dra. Juana Ciudad/ Dr. Antonio López/ Dra. Susana Barrena Dra. Beatriz Soriano Servicio de Citometría Edificio Multiusos I+D+i c/ Espejo 2 37002 Salamanca Tel: 923.29.49.33 o 923.29.45.00 (Ext.65.31 o 55.05) E-mail: informes_citometria@usal.es orfao@usal.es o ciudad@usal.es o subadelfa@usal.es o mariahq@usal.es</p> <p>Dra. Eulàlia Genescà IJC Building, Campus ICO-Germans Trias i Pujol Ctra de Can Ruti, Camí de les Escoles s/n 08916, Badalona Tel: 93.557.28.00 (Ext. 41.50) E-mail: egenesca@carrerasresearch.org</p>
Seguimiento		
<ul style="list-style-type: none"> 5 ml de médula ósea en tubo EDTA 10 ml de sangre periférica en tubo EDTA 		

*Muestra que se destinará al estudio inmunofenotípico y genético

En el **Anexo 2** figura la hoja de solicitud de estudio de ER con las instrucciones de envío de las muestras y en el **Anexo 1** figura el modelo de consentimiento unificado del protocolo.

9. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

9.1. Tamaño de la muestra

Al no haber un procedimiento de aleatorización el cálculo del tamaño de la muestra deberá efectuarse mediante criterios clínicos. Según los resultados del protocolo LAL-AR-11, se espera que un 60-70% de pacientes en RC tengan un buen aclaramiento de la ER. Idealmente debería haber 100 pacientes en el grupo de consolidación tardía y mantenimiento y 65 en el de alo-TPH. Se espera que otros 30-35 pacientes reciban un alo-TPH precoz por mala respuesta. Si asumimos una tasa de RC del 85% y sumamos las exclusiones y abandonos del protocolo, el número de pacientes a incluir sería de 250-275. Este reclutamiento podría llevarse a cabo en 8 años, a tenor de la tasa de reclutamiento del protocolo LAL-AR-11.

9.2. Análisis estadístico

Se efectuará una estadística descriptiva de las características demográficas y clínicas basales de los sujetos incluidos, se describirá también la proporción de sujetos excluidos o no evaluables con un listado de los motivos de exclusión o no evaluación. También se realizarán tablas de frecuencias de los resultados del tratamiento incluyendo proporción de remisiones completas, abandonos y recaídas y tablas de toxicidad por grados y órganos empleando las tablas de la NCI CTCAE versión 5.0

Se utilizará el método de Kaplan-Meier para describir gráficamente los tiempos hasta evento (ej. supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y supervivencia libre de evento) de la cohorte global y los distintos subgrupos de pacientes. La comparación entre los dos grupos de pacientes se efectuará mediante el test de *log-rank*. El análisis de la supervivencia de los grupos (alo-TPH y quimioterapia de consolidación tardía) se hará por intención de tratar. Asimismo, se analizará la incidencia acumulada de recaída teniendo en cuenta la presencia de riesgos competitivos. La comparación de incidencias se efectuará mediante la prueba de Gray.

El estudio de factores pronósticos no es un objetivo principal del estudio, pero se efectuará con carácter exploratorio para el global de la cohorte y cada subgrupo de tratamiento mediante las técnicas univariantes y multivariantes aplicables. En caso de detección de factores pronósticos significativos no previstos, estos factores deberían incluirse como covariables en la regresión de Cox o en el modelo de Fine and Gray para riesgos competitivos.

Están previstos estudios intermedios de toxicidad y supervivencia durante el tiempo de vigencia del protocolo. Los resultados de estos análisis intermedios se presentarán en las reuniones de trabajo de PETHEMA. Si de dicho análisis surgieran resultados que motivaran una modificación del protocolo, se efectuarían las enmiendas correspondientes.

10. DURACIÓN ESTIMADA DEL RECLUTAMIENTO

El protocolo seguirá en activo hasta que se recluten los 250-275 pacientes previstos o hasta que se juzgue conveniente efectuar modificaciones o exista evidencia científica que obligue a sustituirlo. Se efectuarán análisis semestrales de eficacia y toxicidad con la finalidad de documentar la seguridad y validez del tratamiento. Los resultados de los mismos se comunicarán en las reuniones semestrales de trabajo del grupo PETHEMA. Es responsabilidad de los investigadores reportar con la máxima precisión los datos de eficacia y toxicidad de la hoja de recogida de datos (**Anexo 5**).

11. BIBLIOGRAFIA

1. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 2009; 113: 1408-1411.
2. Ribera JM, Morgades M, Ciudad J, et al. Chemotherapy or Allogeneic Transplantation in High-Risk Philadelphia Chromosome-Negative Adult Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2021;137(14):1879-1894.
3. Barba P, Morgades M, Montesinos P, et al. Increased Survival for High Risk T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in the Era of Pediatric- Inspired Protocols. A Comparison of Two Consecutive PETHEMA Trials. *Eur J Hematol* 2019;102:79-86.
4. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Treatment of High-Risk (HR) Philadelphia Chromosome-Negative (Ph-) Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) According to Baseline Risk Factors and Minimal Residual Disease (MRD). Results of the PETHEMA ALL-AR-03 Trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32:1595-604.
5. Ribera JM, Morgades M, Montesinos P, et al. Efficacy and safety of native versus pegylated Escherichia coli asparaginase for treatment of adults with high-risk, Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59:1634-164.
6. Ribera J, Morgades M, Zamora L, et al. Prognostic significance of copy number alterations in adolescent and adult patients with precursor B acute lymphoblastic leukemia enrolled in PETHEMA protocols. *Cancer*. 2015; 121: 3809-3817.
7. Forero-Castro M, Robledo C, Benito R, et al. Mutations in TP53 and JAK2 are independent prognostic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2017; 117:256-265.
8. Ribera JM, García O, Gil C, et al. Comparison of intensive, pediatric-inspired therapy with non-intensive therapy in older adults aged 55-65 years with

- Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2018;68:79-84.
9. Genesca E, Morgades M, Montesinos P, et al. Characteristics and outcome of Early T Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ETP-ALL) in adult patients treated with high-risk protocols. Submitted
 10. Ribera J, Granada I, Morgades M, et al. The poor prognosis of low hypodiploidy in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia is restricted to older adults and elderly patients. *Br J Haematol.* 2019.doi: 10.1111/bjh.15887.
 11. Huguet F, Chevret S, Leguay T, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36:2514-2523.
 12. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375:1044-53.
 13. Bond J, Graux C, Lhermitte L, et al. Early Response-Based Therapy Stratification Improves Survival in Adult Early Thymic Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study. *J Clin Oncol.* 2017; 35:2683-2691.
 14. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia.* 2017;31:58-64.
 15. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.OMS 2016.
 16. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018; 131:1522-1531.
 17. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017; 376:836-847.
 18. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 375:740-53.
 19. Gianotti F, Labopin M, Shouval R, et al. Haploidentical transplantation is associated with better overall survival when compared to single cord blood transplantation: an EBMT-Eurocord study of acute leukemia patients conditioned with thiotepa, busulfan, and fludarabine. *J Hematol Oncol* 2018; 2018;11:110.
 20. Esquirol A, Pascual MJ, Ortiz M, et al. Single-agent GvHD prophylaxis with tacrolimus after post-transplant high-dose cyclophosphamide is a valid option for haploidentical transplantation in adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:1273-1279.

21. Gokbuget N, Baumann A, Beck J, et al. PEG-asparaginase intensification in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): significant improvement of outcome with moderate increase of liver toxicity in the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) Study 07/2003. *Blood* 2010; 116: 219a.
22. Wetzler M, Stanford BL, Kurtzberg J, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Acute Leukemia B Study 9511: *Blood* 2007; 109: 4164-4167.
23. Barba P, Dapena JL, Montesinos P, Rives S. Asparaginase use for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148:225-231. Bleyer AW. New Vistas for Leucovorin in cancer Chemotherapy. *Cancer* 1989; 63: 995-1007.
24. Bleyer AW. New Vistas for Leucovorin in cancer Chemotherapy. *Cancer* 1989; 63: 995-1007
25. Pauley JL, Panetta JC, Crew KR, Pei D, Cheng C, McComick J, et al. Between-course targeting of methotrexate exposure using pharmacokinetically guided dosage adjustments. *Cancer ChemotherPharmacol*. 2013; 72(2):369-78.
26. Reiter A, Schrappe M, Luwing WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type Therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95(2):416-421
27. Pauley JL, Panetta JC, Schmidt J, Kornegay N, Relling MV, Pui C. Late-onset delayed excretion of methotrexate. *Cancer ChemotherPharmacol* 2004; 54:146-152.
28. PinedoHM, Zarco DS, Bull JM, Chabner BA. The Reversal of Methotrexate Cytotoxicity to Mouse Bone Marrow Cells by Leucovorin and Nucleosides. *Cancer Research* 1976; 36:4148-4424
29. Scott JR, Zhou Y, Cheng C, Ward D, Swanson HD, Molinelli AR, et al. Comparable Efficacy With Varying Dosages of Glucarpidase in Pediatric Oncology Patients *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1518–1522
30. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017; 129:347-357.

ANEXOS

- 1. Modelo de consentimiento informado para envío de muestras biológicas para el diagnóstico centralizado; para el almacenamiento del remante en el BNA para usar en investigación biomédica; para el registro y uso de datos clínico-biológicos asociados a las muestras para investigación.**
- 2. Solicitud centralizada de estudio de enfermedad residual**
- 3. Hoja de envío de datos del estudio citogenético**
- 4. Formulario de solicitud de niveles de asparaginasa**
- 5. Cuaderno de recogida de datos**
- 6. Diagrama del protocolo PETHEMA LAL-19**
- 7. Comité biológico. Laboratorios de referencia.**
- 8. Comité clínico y de recogida y análisis de datos**
- 9. Algoritmos administración metotrexato**

ANEXO 1.
**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ENVÍO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y
USO DEL REMANENTE BIOLÓGICO, ASÍ COMO DE LOS DATOS CLÍNICO-
BIOLÓGICOS ASOCIADOS A LAS MUESTRAS PARA LA INVESTIGACIÓN
PROTOCOLO PETHEMA LAL-2019**

Apellidos:
Nombre: Fecha:

INTRODUCCIÓN

Usted sufre una leucemia aguda linfoblástica (LAL). En España el grupo cooperativo PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) ha desarrollado un protocolo de tratamiento uniforme para todos los pacientes adultos con la misma enfermedad que usted sufre. Previamente a tratar su enfermedad es preciso realizar un diagnóstico que incluya distintas pruebas genéticas y genómicas, además de un buen inmunofenotipado. Los resultados de todas estas pruebas permitirán escoger el tratamiento más adecuado para su enfermedad. Este tratamiento consiste en diversas etapas. La primera se llama tratamiento de inducción, y consiste en la administración de quimioterapia por vía intravenosa (a través de un catéter insertado en una vena) e intratecal (mediante punciones lumbares), con el objetivo de lograr una disminución muy notable del número de células leucémicas en la médula ósea, de modo que no sean visibles a través del microscopio. A esta situación se le llama remisión completa.

Aunque se haya logrado la remisión completa (cosa que ocurre en el 85-90% de casos), persiste en su médula ósea una cantidad de células leucémicas indetectables por observación al microscopio, pero que podemos detectar mediante técnicas especiales, como la citometría de flujo. Ello se conoce como enfermedad residual. Es necesario continuar con el tratamiento de su enfermedad hasta eliminar esta leucemia oculta, porque si no ocurriría de forma segura una recaída de su enfermedad.

Es bien conocido que los enfermos con una cantidad elevada de enfermedad residual, o en los que ésta no se reduce de forma adecuada, tienen una mayor probabilidad de recaída. Por ello a este grupo de enfermos se les efectúa un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, es decir, a partir de un hermano histocompatible, de un donante no emparentado o de un familiar con una compatibilidad HLA de un 50% (conocido como familiar haploidéntico).

Para los pacientes que presentan una buena reducción de la enfermedad residual parece que puede evitarse efectuar el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, pero deben continuar recibiendo tratamiento para su enfermedad con quimioterapia de consolidación tardía seguida de mantenimiento hasta completar 2 años de tratamiento.

Dado que el estudio de la enfermedad residual tiene una gran importancia a la hora de decidir el tipo de tratamiento que se le efectuará una vez esté en remisión completa de su LAL, es

muy importante que los resultados tengan la máxima fiabilidad posible. Para ello, este estudio se efectuará en un solo centro de España, el cual ofrece la máxima garantía para asegurar la fiabilidad de los resultados. Este centro es el Laboratorio de Citometría de la Universidad de Salamanca, cuyo responsable es el Dr. Alberto Orfao y a dicho centro se enviarán las muestras para el estudio de la enfermedad residual que se le vayan extrayendo a lo largo de la evolución de la enfermedad. Asimismo, desde este laboratorio se distribuirá la muestra obtenida en el momento del diagnóstico de su enfermedad a los distintos laboratorios de referencia para efectuar los análisis genómicos, que permitirán completar el diagnóstico y ayudar a la selección del tratamiento más adecuado para su enfermedad.

Aparte del momento del diagnóstico, a lo largo del tratamiento de su enfermedad se efectuarán estudios para detectar como se va eliminado la enfermedad residual en la médula ósea. Estos estudios también se efectuarán de forma centralizada en el Laboratorio de Citometría de la Universidad de Salamanca.

De esas muestras biológicas obtenidas con el fin de diagnosticar y seguir su enfermedad y ofrecerle el mejor tratamiento suele haber una cantidad sobrante que puede ser utilizada para investigación. Los excedentes de las muestras de este proyecto serán almacenados y custodiados en las instalaciones del Banco Nacional de ADN Carlos III (Universidad de Salamanca), para poder realizar proyectos de investigación relacionados con su enfermedad.

FINALIDAD DEL PROYECTO:

Desde el diagnóstico de su enfermedad y durante la evolución de la misma será necesario obtener muestras de las células responsables de su enfermedad con el objeto de realizar un diagnóstico adecuado, evaluar la respuesta al tratamiento y analizar los resultados del mismo. Todo ello contribuirá sin duda a progresar en el tratamiento de su enfermedad.

Es importante que Vd., como potencial donante de muestras, conozca que:

A) La donación de muestras es totalmente voluntaria. Si decidiera no otorgar su consentimiento, o lo revocara con posterioridad, esto no supondrá, en ningún caso, perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

B) La gestión de las muestras que usted dona se realizará en un biobanco, establecimiento que se encarga de proteger los derechos que Vd. tiene como donante para, simultáneamente, facilitar que las muestras que ha donado sean utilizadas por los investigadores que las necesiten, siempre al servicio de proyectos de investigación con demostrada calidad científica y que respeten los principios éticos y legales. La actividad de los biobancos está regulada por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y por el RD 1716/2011, de 11 de noviembre, que la desarrolla.

C) Toda la información personal que se recopile o genere en el estudio quedará protegida de acuerdo con la legislación vigente sobre Protección de Datos de Carácter Personal (Reglamento –UE- nº 2016/679 General de Protección de Datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5

de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales) que le otorgan los derechos de acceso, rectificación, supresión, limitación de tratamiento, oposición y portabilidad de los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, puede dirigirse al investigador principal del estudio (Dr. Josep M^a Ribera; e-mail: jribera@iconcologia.net) o al investigador del centro donde se trate su enfermedad.

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO:

1. En el momento en que se le haya diagnosticado su enfermedad y verificado que cumple con los requisitos para participar en el estudio, su médico le planteará la opción de participar en el mismo. Caso de aceptar, su participación será efectiva desde el momento en que firme el presente documento de consentimiento informado.
2. En el caso de que no desee participar, este hecho no tendrá ninguna consecuencia para usted y seguirá recibiendo sus cuidados habituales como hasta ahora.
3. Si usted consiente participar, se realizará una recogida de datos de su historia clínica de las visitas que usted haya realizado a su médico especialista en relación con el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. Además, se le extraerán muestras de sangre y de médula ósea que serán utilizadas para el diagnóstico y/o seguimiento de su enfermedad. La donación apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 ó 2 días.
4. A partir de sus muestras se realizarán los análisis inmunofenotípicos, genéticos y moleculares necesarios para el diagnóstico y seguimiento de su enfermedad. Del excedente de esas muestras que ya no son útiles para su diagnóstico, se extraerán ácidos nucleicos (ADN y/o ARN), y se separará el plasma. En algunos casos se cultivarán células o se inyectarán a ratones inmunodeprimidos para generar una fuente inagotable de ADN de cada individuo. Los datos obtenidos del análisis del plasma (p.ej. enzimas hepáticas, inmunoglobulina, colesterol, etc.) o de las células se incorporarán al fichero de datos asociado al cuestionario de salud de cada donante.
5. En ningún caso la inclusión en el estudio afectará a la práctica clínica habitual en relación con su enfermedad, con la excepción de la extracción de un mayor volumen de las muestras indicadas anteriormente.
6. Una vez obtenidas las muestras se enviarán al Servicio de Citometría de Flujo de la Universidad de Salamanca donde se realizarán los análisis inmunofenotípicos y la muestra al diagnóstico será redistribuida a los diferentes centros de referencia para completar los estudios genómicos en el diagnóstico. Los resultados de todos estos estudios permitirán administrar el tratamiento más adecuado para su enfermedad. Además del momento del diagnóstico, el análisis inmunofenotípico se efectuará de forma periódica para seguir la evolución de su enfermedad y la respuesta al tratamiento.

7. Si usted nos da su consentimiento, los excedentes de las muestras de este proyecto serán almacenados y custodiados en las instalaciones del Banco Nacional de ADN Carlos III (Universidad de Salamanca), siendo su Director Científico (Dr. Alberto Orfao de Matos) el responsable de su custodia. Las muestras quedarán depositadas durante al menos 5 años, siempre que no se hayan consumido previamente.

8. Usted rellenará, de forma voluntaria, un cuestionario de salud que estará codificado para proteger su identidad.

9. Los datos obtenidos del análisis de sus muestras, así como aquellos datos de la historia clínica relevantes para la investigación a realizar, se incorporarán al fichero de datos antes reseñado.

10. Las muestras y los datos se enviarán a los investigadores que los soliciten de forma codificada, de manera que su identidad nunca estará disponible para los mismos.

11. Conforme al artículo 70 punto 2 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, los datos clínicos, y los productos obtenidos de las muestras podrán ser empleados en estudios de Investigación Biomédica realizados por otros centros, siempre que: 1) hayan sido considerados de interés científico, 2) que cumplan los requisitos establecidos por los Comités Externos Científico y Ético, que deberán evaluar todos los proyectos de investigación y dar su aprobación previa al envío.

12. Usted tiene derecho a solicitar la destrucción o anonimización de la muestra en cualquier momento

13. Del mismo modo, tiene derecho a retirar el consentimiento respecto del tratamiento de sus datos.

Otras consideraciones:

14. No percibirá ninguna recompensa económica o de otro tipo por las muestras y estas no tendrán valor comercial. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales y/o de propiedad intelectual, pudiendo dar lugar a patentes (por ejemplo, desarrollo de nuevos test diagnósticos). En tal caso están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque usted no percibirá ningún interés o participación en los beneficios derivados de su muestra.

15. Toda la información obtenida se almacenará en un fichero de datos, en soporte informático, y registrada en la Agencia Española de Protección de Datos. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Director Científico del Banco Nacional de ADN Carlos III y serán tratados de forma codificada.

16. Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla si lo deseara.

17. Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información de la que contamos en este momento de su muestra.

Recibirá usted una copia de esta hoja de información y del consentimiento informado firmado por usted.

DECLARACIONES Y FIRMAS

DECLARACIÓN DEL PACIENTE O DEL REPRESENTANTE LEGAL (si procede):

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado:

- Que la cesión de mis muestras es totalmente voluntaria.
- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
- Sobre el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (análisis diagnóstico y datos de seguimiento de mi enfermedad y otros estudios genéticos y de investigación básica de la enfermedad, de salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exigen la ley y los comités externos Científico y de Ética del Banco Nacional de ADN).
- Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas en el Banco Nacional de ADN Carlos III. La eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado mis muestras de sangre.
- Que tengo derecho de acceso a los datos asociados a mis muestras.

He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Consiento en: (márquese SI o NO)

-Accedo a que el personal del hospital que recogió mi muestra y/o del Servicio General de Citometría de la Universidad de Salamanca se ponga de nuevo en contacto conmigo en el futuro, en caso de que se estime oportuno obtener una nueva muestra y/o añadir nuevos datos a los recogidos.

Sí No

-Accedo a que los excedentes de **mis muestras sean incorporados al Banco Nacional de ADN Carlos III**, y utilizados para la investigación, así como los datos clínico-biológicos asociados a las mismas

Sí No

-Accedo a que el equipo médico que me está tratando **me comunique aquellos resultados relevantes para mi salud**, o la de mis familiares, que se obtengan del estudio de mis muestras

Sí No

PACIENTE Nombre:	Firma
Declaración del profesional de salud que ha informado al donante. Nombre:.....	Firma
LUGAR:.....FECHA:.....de.....de 20....	
<p style="text-align: center;">APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO</p> Yo, revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha:	Firma

Documento para el paciente

DECLARACIONES Y FIRMAS

DECLARACIÓN DEL PACIENTE O DEL REPRESENTANTE LEGAL (si procede):

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado:

- Que la cesión del excedente de mis muestras es totalmente voluntaria.
- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
- Sobre el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (análisis diagnóstico y datos de seguimiento de mi enfermedad y otros estudios genéticos, de salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exigen la ley y los comités externos Científico y de Ética del Banco Nacional de ADN).
- Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas en el Banco Nacional de ADN Carlos III. La eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado mis muestras de sangre.
- Que tengo derecho de acceso a los datos asociados a mis muestras.

He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Consiento en: (márquese SI o NO)

-Accedo a que el personal del hospital que recogió mi muestra y/o del Servicio General de Citometría de la Universidad de Salamanca se ponga de nuevo en contacto conmigo en el futuro, en caso de que se estime oportuno obtener una nueva muestra y/o añadir nuevos datos a los recogidos.

Sí No

-Accedo a que los excedentes de **mis muestras sean incorporados al Banco Nacional de ADN Carlos III** y utilizados para la investigación, así como los datos clínico-biológicos asociados a las mismas

Sí No

-Accedo a que el equipo médico que me está tratando **me comunique aquellos resultados relevantes para mi salud**, o la de mis familiares, que se obtengan del estudio de mis muestras

Sí No

PACIENTE Nombre:	Firma
Declaración del profesional de salud que ha informado al donante. Nombre:.....	Firma
LUGAR:.....FECHA:.....de.....de 20....	
<p style="text-align: center;">APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO</p> Yo, revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha:	Firma

Documento para la historia clínica del paciente

DECLARACIONES Y FIRMAS

DECLARACIÓN DEL PACIENTE O DEL REPRESENTANTE LEGAL (si procede):

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado:

- Que la cesión del excedente de mis muestras es totalmente voluntaria.
- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
- Sobre el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (análisis diagnóstico y datos de seguimiento de mi enfermedad y otros estudios genéticos, de salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exigen la ley y los comités externos Científico y de Ética del Banco Nacional de ADN).
- Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas en el Banco Nacional de ADN Carlos III. La eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado mis muestras de sangre.
- Que tengo derecho de acceso a los datos asociados a mis muestras.

He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Consiento en: (márquese SI o NO)

-Accedo a que el personal del hospital que recogió mi muestra y/o del Servicio General de Citometría de la Universidad de Salamanca se ponga de nuevo en contacto conmigo en el futuro, en caso de que se estime oportuno obtener una nueva muestra y/o añadir nuevos datos a los recogidos.

Sí No

-Accedo a que los excedentes de **mis muestras sean incorporados al Banco Nacional de ADN Carlos III** y utilizados para la investigación, así como los datos clínico-biológicos asociados a las mismas

Sí No

-Accedo a que el equipo médico que me está tratando **me comunique aquellos resultados relevantes para mi salud**, o la de mis familiares, que se obtengan del estudio de mis muestras

Sí No

PACIENTE Nombre:	Firma
Declaración del profesional de salud que ha informado al donante. Nombre:.....	Firma
LUGAR:.....FECHA:.....de.....de 20....	
<p style="text-align: center;">APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO</p> Yo, revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha:	Firma

Documento para el Biobanco

ANEXO 2.PROTOCOLO PETHEMA LAL-2019 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICABCR::ABL1 NEGATIVA EN ADULTOS

SOLICITUD DE ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL

DATOS DEL SOLICITANTE

Dr.....
 Hospital de procedencia.....
 Teléfono..... Fax.....
 E-mail(institucional).....

DATOS DEL PACIENTE

Iniciales..... Edad..... Sexo.....
 Número de registro (ID protocolo).....
 Fecha de diagnóstico.....
 Diagnóstico: LLA de precursores B.....
LLA-T.....

DATOS RELATIVOS A LA MUESTRA

Fecha de obtención.....
 Fecha de envío.....
 Hemograma (nºleucocitos).....
 % blastos en médula ósea al diagnóstico.....

MOMENTO DE ESTUDIO

- Diagnóstico
- Día +14
- Fin de la inducción-1
- Fin Inducción-2 con FLAG-Ida(si procede)
- Fin Inducción-2 con Inotuzumab (si procede)
- Tras B1 de Consolidación (solo si ER>0,1% tras inducción-2)
- Tras los 3 bloques de consolidación precoz + reinducción

Pacientes que han recibido TPH alogénico:

- Primer mes tras TPH
- Tercer mes del TPH
- Sexto mes tras TPH
- Noveno mes tras TPH
- Primer año tras TPH
- 1,5 años tras TPH
- 2 años tras TPH
- 3 años tras TPH
- 4 años tras TPH
- 5 años tras TPH

Pacientes tratados con quimioterapia

- Tras tres bloques de consolidación tardía
- Tras 3ª reinducción del mantenimiento-1
- Al finalizar el mantenimiento-1
- A los 6 meses del inicio del mantenimiento-2
- Al finalizar el mantenimiento-2 (fin de tratamiento)
- 3 meses desde fin tratamiento

- 6 meses desde fin tratamiento
- 9 meses desde fin tratamiento
- Un año desde fin tratamiento
- 1,5 años desde fin tratamiento
- 2 años desde fin tratamiento
- 3 años desde fin tratamiento
- 4 años desde fin tratamiento
- 5 años desde fin tratamiento

Recaída

Si sospecha/confirmación de recaída, momento del tratamiento que se encuentra el paciente:

-
- Evaluación primer tratamiento de rescate
 - Evaluación segundo tratamiento de rescate
 - Evaluación tercer tratamiento de rescate

Tipo de muestras a enviar en cada momento

Diagnóstico y en la recaída*

- 4-5 ml de médula ósea en tubo de Heparina
- 4-5 ml de médula ósea en tubo de EDTA
- 5 ml de sangre periférica en tubo de Heparina
- 2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA

*Estamuestra se usará para estudio inmunofenotípico y genético

Seguimiento

- 5 ml de médula ósea en tubo EDTA
- 10 ml de sangre periférica en tubo EDTA

Nota importante: Con la finalidad de enviar los datos de números absolutos de infiltración (aunque también se notificará el % de la misma) y que así la medición sea más precisa, necesitamos que se remita junto a la muestra (tanto de diagnóstico como de seguimiento) la información del hemograma de la muestra de SP extraída.

Procedimiento de envío

- Mensajería: **MRW Aravaca**
Mail: 02655@grupomrw.com

Teléfono: 91.740.15.90 / 91.740.15.91, este teléfono es **exclusivo para confirmación con MRW de recepción de solicitudes y/o para incidencias (las solicitudes de recogida de muestras se deben realizar por email).**

- Número de abonado de la Fundación PETHEMA: **7975**

Dirección de envío:

Dr. Alberto Orfao/ Dra. Juana Ciudad/ Dr. Antonio López/ Dra. Susana Barrera / Dra. Beatriz Soriano
Servicio de Citometría
Edificio Multiusos I+D+i
C/ Espejo s/n
37002 Salamanca
Tel: 923.29.49.33/ 923.29.45.00 (Ext. 65.31 o 55.05)
E-mail: informes_citometria@usal.es;
orfao@usal.es; ciudad@usal.es; subadelfa@usal.es;

ANEXO 3. ESTUDIO CITOGENÉTICO. PROTOCOLO PETHEMA LAL-2019

Nombre del paciente (iniciales):

Centro origen del paciente:

Citogenetista responsable o laboratorio donde se ha realizado el cariotipo:

Fecha del estudio citogenético:

Tipo de muestra:	mo	sp
Tipo de cultivo:	directo	24 h

RESULTADO CITOGENÉTICA CONVENCIONAL

Sin divisiones	<input type="checkbox"/>
Metafasas no analizables	<input type="checkbox"/>
Cariotipo normal	<input type="checkbox"/>
Cariotipo alterado	<input type="checkbox"/>

Fórmula cromosómica (ISCN):

RESULTADO FISH (SI SE HA REALIZADO)

<i>BCR/ABL</i>	positivo	negativo	no realizado
<i>MLL</i>	positivo	negativo	no realizado

RESULTADOS DE OTRAS SONDAS UTILIZADAS (especificar)

ENVIAR COPIA DEL INFORME CITOGENETICO

- Dra Isabel Granada: FAX 93 497 89 95. E-mail: igranada@iconcologia.net
- Jesus M^a Hernandez Rivas FAX: 923294624. E-mail: jmhr@usal.es

ANEXO 4. FORMULARIO DE SOLICITUD DE NIVELES DE ASPARAGINASA. PROTOCOLO PETHEMA LAL-2019

DATOS DEL PACIENTE		
Iniciales:	Edad:	Sexo:
Número de registro (ID protocolo):		
Fecha de diagnóstico:		
Hospital:		
Médico:		
Mail:		
Teléfono:		

DATOS DE LA MUESTRA
Fecha de extracción:
Ciclo:
Día del ciclo:

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN
Fecha última administración:
Ciclo:
Día del ciclo:
Dosis:

Cada semana se remitirán a Mireia Morgades (mmorgades@iconcologia.net) los resultados de la actividad de PEG-ASP. Mireia lo remitirá a cada centro.

En caso de detectar inactivación silente, el Dr Zapico se pondrá en contacto directamente con el médico responsable del paciente.

Dirección de entregadelasmuestras:

Servei de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
C/ SantQuintí, 89. Bloque B, Planta -2
08041 Barcelona

Muestra:

- Dos alícuotas de 0,5 mL de suero
- Temperatura de conservación y envío
4°C para envíos en 24 horas post extracción.
-20 °C para tiempos de envío superiores

Procedimiento de envío

- Mensajería: **MRW Aravaca**
Mail: 02655@grupomrw.com
Teléfono: 91.740.15.90 / 91.740.15.91, este teléfono es **exclusivo para confirmación con MRW de recepción de solicitudes y/o para incidencias (las solicitudes de recogida de muestras se deben realizar por email).**
- Número de abonado de la Fundación PETHEMA: **7975**

ANEXO 5. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS. PROTOCOLO LAL-2019



Datos de filiación

Protocolo PETHEMA LAL-2019

(LAL NO EARLY T-CELL PRECURSOR)

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente		
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de registro: <input type="text"/>	
DATOS DEL PACIENTE		
Edad: <input type="text"/>	Fecha de nacimiento: <input type="text"/>	Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>
DATOS DEL CENTRO		
Hospital: <input type="text"/>		
Dirección: <input type="text"/>		
Teléfono: <input type="text"/>	Fax: <input type="text"/>	
Médico responsable: <input type="text"/>		
E-mail: <input type="text"/>		
Fecha diagnóstico LAL: <input type="text"/>		

NOTA MUY IMPORTANTE

Enviar esta hoja **en el momento del diagnóstico de LAL** a:

Mireia Morgades: mmorgades@iconcologia.net



Datos de LAL

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente					
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>			Nº de registro: <input type="text"/>		
CLINICA INICIAL					
<input type="text"/>					
EXPLORACIÓN FÍSICA					
Peso: <input type="text"/> kg	Talla: <input type="text"/> cm	Superficie corporal: <input type="text"/> m ²	Esplenomegalia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Hepatomegalia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
ECOG: <input type="text"/>	Adenopatías: <input type="text"/> cm	Masa mediastínica: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Testes: Normal <input type="checkbox"/> Infiltrados <input type="checkbox"/>	
Otros infiltrados: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especificar: <input type="text"/>					
Infección inicial: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tipo: <input type="text"/>					
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS					
Hemograma Hb: <input type="text"/> g/L Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L Blastos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L Granulocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L					
Estudio coagulación Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L Coagulopatía: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
Bioquímica sérica Creatinina: <input type="text"/> mg/dL Uratos: <input type="text"/> mg/dL Urea: <input type="text"/> mg/dL					
ALT: <input type="text"/> U/L	AST: <input type="text"/> U/L	FA: <input type="text"/> U/L	GGT: <input type="text"/> UL		
LDH: <input type="text"/> U/L	Bilirrubina: <input type="text"/> mg/dL	Albúmina: <input type="text"/> g/L	G.globulinas: <input type="text"/> g/L		
RX tórax: Normal <input type="checkbox"/> Alterada <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>					
ECG: Normal <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>					
Eco. Abdominal: Normal <input type="checkbox"/> Alterada <input type="checkbox"/>					
TC abdominal: Normal <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/>					
Fondo de ojo: Normal <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>					
LCR: Normal <input type="checkbox"/> Infiltrado <input type="checkbox"/> Células <input type="text"/> x10 ⁹ /L Especificar <input type="text"/>					
Si infiltrado: SNC-1 <input type="checkbox"/> SNC-2 <input type="checkbox"/> SNC-3 <input type="checkbox"/> Punción lumbar traumática con blastos <input type="checkbox"/>					
Médula ósea: Blastos: <input type="text"/> %					
Diagnóstico citológico: : LAL ₁ <input type="checkbox"/> LAL ₂ <input type="checkbox"/>					
ESTUDIO INMUNOFENOTÍPICO					
CD19: <input type="text"/> %	CD20: <input type="text"/> %	CD22: <input type="text"/> %	cCD79a: <input type="text"/> %	CD38: <input type="text"/> %	slg: <input type="text"/> %
CD10: <input type="text"/> %	Cadenas μ intracitoplásmicas: <input type="text"/> %				
cCD3: <input type="text"/> %	sCD3: <input type="text"/> %	CD7: <input type="text"/> %	CD2: <input type="text"/> %	CD5: <input type="text"/> %	CD1a: <input type="text"/> %
CD4: <input type="text"/> %	CD8: <input type="text"/> %				
TdT: <input type="text"/> %	HLA-DR: <input type="text"/> %	CD34: <input type="text"/> %	CD45: <input type="text"/> %		

Tratamiento de la LAL BCR/ABL negativa en adultos (LAL-2019)

CD13: <input type="text"/> %	CD11c: <input type="text"/> %	CD11b: <input type="text"/> %	CD14 <input type="text"/> %	CD15: <input type="text"/> %	CD65: <input type="text"/> %
CD33: <input type="text"/> %	CD36: <input type="text"/> %	CD64: <input type="text"/> %	CD117: <input type="text"/> %	CD123: <input type="text"/> %	Anti MPO: <input type="text"/> %
Anti-lisozima: <input type="text"/> %					

Identificación del Paciente					
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>			Nº de registro: <input type="text"/>		
FENOTIPO INMUNOLÓGICO					
Pro-B <input type="checkbox"/>	B común <input type="checkbox"/>	Pre-B <input type="checkbox"/>	Early pre-T <input type="checkbox"/>	Pro-T <input type="checkbox"/>	Pre-T <input type="checkbox"/>
Tímica cortical <input type="checkbox"/>		Tímica madura <input type="checkbox"/>			
LAL con marcadores mieloides Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
CITOGÉNÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR					
Nº metafases evaluadas: <input type="text"/>			Normal <input type="checkbox"/> Patológica <input type="checkbox"/>		
Fórmula: <input type="text"/>					
Cariotipo sin crecimiento <input type="checkbox"/>	Normal: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	t(9;22): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	t(1;19): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	t(4;11) Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Reordenamiento BCR/ABL: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
Reordenamiento E2A/PBX1: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
Reordenamiento KMT2A (MLL): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
IKZF1: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
CDKN2A/B: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
NOTCH1: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
RAS/PTEN: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
Mutación de TP53: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
Panel de estudio de LAL BCR-ABL <i>like</i> : Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
Otras anomalías estructurales: <input type="text"/>					
Otros reordenamientos moleculares: <input type="text"/>					
RESULTADO GENÉTICA: <input type="checkbox"/> FAVORABLE <input type="checkbox"/> DESFAVORABLE					



Inducción-1

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente		
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de registro: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE PREFASE		
Fecha inicio: <input type="text"/>	Fecha de finalización: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN-1		
Fecha de inicio: <input type="text"/>		
Blastos s.p (+8): <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Blastos m.o (+14): <input type="text"/> %	Enfermedad residual (+14): <input type="text"/> %
<u>Día +35:</u> Hb: <input type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L
<u>Mielograma:</u> Fecha: <input type="text"/> Remisión completa <input type="checkbox"/> No remisión <input type="checkbox"/> Blastos: <input type="text"/> %		
<u>ENFERMEDAD RESIDUAL (+35):</u> <input type="text"/> % Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>		
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)		
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
<u>INFECCIONES</u>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
Germen (es) Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>		
NIVELES DE PEG-ASP		
<u>Día +15:</u> <input type="text"/> U/L	<u>Día +29:</u> <input type="text"/> U/L	<u>Día +43:</u> <input type="text"/> U/L
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)		
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	

Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hiper glucemia:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hipertrigliceridemia:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hipofibrinogenemia:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Otras:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
SOPORTE HEMOTERÁPICO (unidades)			
Conc.Htes <input type="text"/>	Plaquetas <input type="text"/>	Plasma <input type="text"/>	Concentrado de fibrinógeno <input type="text"/> Concentrado ATIII <input type="text"/>
INTERRUPCIÓN QUIMIOTERAPIA			
Interrupción quimioterapia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Fechas: <input type="text"/> al <input type="text"/>			
Causa: <input type="text"/>			
FALLECIMIENTO EN INDUCCIÓN-1			
Exitus en inducción-1: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Causa: <input type="text"/>			



Inducción-2

(FLAG-Ida)

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente				
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		Nº de registro: <input type="text"/>		
TRATAMIENTO DE INDUCCION-2 CON FLAG-IDA				
MOTIVO: <input type="checkbox"/> RC morf. y ERM $\geq 0,01\%$ en Ind-1 <input type="checkbox"/> No RC en Ind-1 (si no es posible administrar InO)				
Fecha de inicio FLAG-IDA: <input type="text"/>				
EVALUACION TRAS FLAG-IDA:				
Mielograma: Fecha: <input type="text"/> Remisión completa <input type="checkbox"/> No remisión <input type="checkbox"/> Blastos: <input type="text"/> %				
ENFERMEDAD RESIDUAL (post FLAG-IDA): <input type="text"/> % Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>				
TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)				
Neutropenia ($<0,5 \times 10^9/L$)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>		
Trombocitopenia ($<20 \times 10^9/L$)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>		
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>		
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>		
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>		
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>		
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>		
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>		
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>		
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo:	<input type="text"/>		
Germen (es) Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>				
SOPORTE HEMOTERÁPICO (unidades)				
Conc.Htes <input type="text"/>	Plaquetas <input type="text"/>	Plasma <input type="text"/>	Concentrado de fibrinógeno <input type="text"/>	Concentrado ATIII <input type="text"/>
INTERRUPCIÓN QUIMIOTERAPIA				
Interrupción quimioterapia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Fechas: <input type="text"/> al <input type="text"/>				
Causa: <input type="text"/>				
FALLECIMIENTO EN INDUCCIÓN-2				
Exitus en inducción-2: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Causa: <input type="text"/> Fecha exitus: <input type="text"/>				



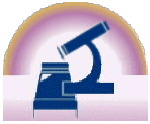
Inducción-2

(Ciclo 1 Inotuzumab)

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente		
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de registro: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE INDUCCION-2 CON INOTUZUMAB		
MOTIVO: <input type="checkbox"/> No RC en Inducción-1		
Fecha de inicio Ciclo 1 Inotuzumab: <input type="text"/>		
EVALUACION TRAS CICLO 1 INOTUZUMAB:		
Mielograma: Fecha: <input type="text"/>	Remisión completa <input type="checkbox"/>	No remisión <input type="checkbox"/>
		Blastos: <input type="text"/> %
ENFERMEDAD RESIDUAL (post Ciclo 1 InO): <input type="text"/> %		Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)		
Neutropenia (<math><0,5 \times 10^9/L</math>)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>
Trombocitopenia (<math><20 \times 10^9/L</math>)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Síndrome obstrucción sinusoidal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Síndrome lisis tumoral:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Reacción infusional:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>
SOPORTE HEMOTERÁPICO (unidades)		
Conc.Htes: <input type="text"/>	Plaquetas: <input type="text"/>	
INTERRUPCIÓN QUIMIOTERAPIA		
Interrupción quimioterapia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Fechas: <input type="text"/> al <input type="text"/>		
Causa: <input type="text"/>		
FALLECIMIENTO EN INDUCCIÓN-2		
Exitus en inducción-2: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Causa: <input type="text"/>	Fecha exitus: <input type="text"/>	

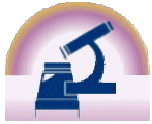


Inducción-2 (Ciclo 2 Inotuzumab)

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input style="width: 80%;" type="text"/>	Nº de registro: <input style="width: 80%;" type="text"/>
TRATAMIENTO DE INDUCCION-2 CON INOTUZUMAB	
MOTIVO: <input type="checkbox"/> No RC en Ind-1 y no RC tras Ciclo 1 de InO <input type="checkbox"/> RC y ERM \geq 0,01% tras Ciclo 1 InO	
Fecha de inicio Ciclo 2 Inotuzumab: <input style="width: 80%;" type="text"/>	
<u>EVALUACION TRAS CICLO 2 INOTUZUMAB:</u>	
Mielograma: Fecha: <input style="width: 15%;" type="text"/> Remisión completa <input type="checkbox"/> No remisión <input type="checkbox"/> Blastos: <input style="width: 15%;" type="text"/> %	
ENFERMEDAD RESIDUAL (post Ciclo 2 InO): <input style="width: 15%;" type="text"/> % Fecha envío muestra Salamanca: <input style="width: 15%;" type="text"/>	
TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)	
Neutropenia ($<0,5 \times 10^9/L$)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Días: <input style="width: 20%;" type="text"/>
Trombocitopenia ($<20 \times 10^9/L$)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Días: <input style="width: 20%;" type="text"/>
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 20%;" type="text"/>
Síndrome obstrucción sinusoidal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 20%;" type="text"/>
Síndrome lisis tumoral:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 20%;" type="text"/>
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 20%;" type="text"/>
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 20%;" type="text"/>
Reacción infusional:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 20%;" type="text"/>
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 20%;" type="text"/>
<u>INFECCIONES</u>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input style="width: 20%;" type="text"/>
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input style="width: 20%;" type="text"/>
SOPORTE HEMOTERÁPICO (unidades)	
Conc.Htes: <input style="width: 40%;" type="text"/>	Plaquetas: <input style="width: 40%;" type="text"/>
INTERRUPCIÓN QUIMIOTERAPIA	
Interrupción quimioterapia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Fechas: <input style="width: 15%;" type="text"/> al <input style="width: 15%;" type="text"/>	
Causa: <input style="width: 80%;" type="text"/>	
FALLECIMIENTO EN INDUCCIÓN-2	
Exitus en inducción-2: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Causa: <input style="width: 20%;" type="text"/> Fecha exitus: <input style="width: 20%;" type="text"/>	



Consolidación-1

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		Nº de registro: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN-1			
Excepto para los pacientes con RC morfológica, ERM <0,01% en Ind-1 y genética favorable:			
MOTIVO: <input type="checkbox"/> RC morfológica, ERM < 0,01% en Ind-1 y genética desfavorable <input type="checkbox"/> Inducción-2			
Fecha de inicio: <input type="text"/>		Fecha final: <input type="text"/>	
Hb: <input type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Granulocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L
Dosis modificada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Administración G-CSF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
NIVELES DE PEG-ASP			
Día +17:	<input type="text"/>	U/L	
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	

Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hiperglucemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hipertrigliceridemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hipofibrinogenemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>

EVALUACIÓN DE LA ER post CONSOLIDACIÓN-1

Solo para los pacientes que reciben Induccion-2 y los que con RC morfológica, ERM <0,01% en Ind-1 y genética desfavorable

ENFERMEDAD RESIDUAL: %

RC morfológica: Sí No

Fecha envío muestra Salamanca:

NOTA: Recordar que, excepto los pacientes con RC morfológica, ERM <0,01% en Ind y genética favorable, el resto de pacientes quedan asignados a *earlyAlo-TPH* sin realizar la Consolidación-2 en la Consolidación-3.



Consolidación-2

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		Nº de registro: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN-2			
Fecha de inicio: <input type="text"/>		Fecha final: <input type="text"/>	
Hb: <input type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Granulocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L
Dosis modificada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Administración G-CSF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>		
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>		
NIVELES DE PEG-ASP			
Día +17: <input type="text"/> U/L			
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Hiperglucemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Hipertrigliceridemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		

Hipofibrinogenemia: Sí No si Sí, especificar grado:

Otras: Sí No si Sí, especificar grado:



Consolidación-3

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input style="width: 100%;" type="text"/>		Nº de registro: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN- 3			
Fecha de inicio: <input style="width: 100%;" type="text"/>		Fecha final: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hb: <input style="width: 50%;" type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input style="width: 50%;" type="text"/> x10 ⁹ /L	Granulocitos: <input style="width: 50%;" type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input style="width: 50%;" type="text"/> x10 ⁹ /L
Dosis modificada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Dosis retrasada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Administración G-CSF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
NIVELES DE PEG-ASP			
Día +17: <input style="width: 100%;" type="text"/> U/L			
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hiper glucemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hipertrigliceridemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	

Tratamiento de la LAL BCR/ABL negativa en adultos (LAL-2019)

Hipofibrinogenemia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Otras: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>



Reinducción

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		Nº de registro: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE REINDUCCIÓN			
Fecha de inicio: <input type="text"/>		Fecha final: <input type="text"/>	
Hb: <input type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Granulocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L
Dosis modificada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Administración G-CSF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
NIVELES DE PEG-ASP			
Día +29:	<input type="text"/>	U/L	
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hiperglucemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	

Hipertrigliceridemia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hipofibrinogenemia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Otras: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>

EVALUACIÓN DE LA ER post REINDUCCIÓN	
NOTA: Sólo para los pacientes con RC morfológica, ERM < 0,01% post Inducción-1 y genética favorable.	
ENFERMEDAD RESIDUAL: <input type="text"/> % Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>	RC morfológica: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
OPCIÓN TERAPÉUTICA DEL PACIENTE	
<input type="checkbox"/> CONSOLIDACIÓN TARDÍA + MANTENIMIENTO <input type="checkbox"/> ALO-TPH <input type="checkbox"/> ER ≥ 0,001% al final de la Reinducción <input type="checkbox"/> RC y ER ≥ 0,01% al final de la Inducción-1 y genética desfavorable <input type="checkbox"/> Necesidad de Inducción-2	



Datos Alo-TPH

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de registro: <input type="text"/>
DATOS PRE ALO-TPH	
Fecha último bloque quimioterapia: <input type="text"/>	
ER pre-AloTPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
DATOS DE ALO-TPH	
Tipo TPH: Alo-TPH hermano HLA idéntico <input type="checkbox"/> Alo-TPH haploidéntico <input type="checkbox"/> DNE <input type="checkbox"/>	
Fuente de progenitores hematopoyéticos: SP <input type="checkbox"/> MO <input type="checkbox"/> SCU <input type="checkbox"/>	
Depleción linfocitos T: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar método: <input type="text"/> Linfocitos infundidos: <input type="text"/> x 10 ⁵ /Kg	
Donante: Edad <input type="text"/> Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> si Mujer, indicar el número de embarazos: <input type="text"/>	
Seropositividad CMV: Receptor: Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Donante: Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	
Acondicionamiento: Mieloablatoivo <input type="checkbox"/> Intensidad reducida <input type="checkbox"/> Especificar esquema: <input type="text"/>	
Profilaxis SNC: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dosis de MTX: <input type="text"/> Días: <input type="text"/>	
Fecha de TPH: <input type="text"/> Celularidad CD34 infundida: <input type="text"/> x 10 ⁶ células/Kg	
Profilaxis EICH: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar pauta: <input type="text"/>	
Complicaciones Infecciones: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar: <input type="text"/> Enfermedad venoclusiva: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> EICH aguda: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado y órganos afectados: <input type="text"/> Neumonía intersticial: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Otras complicaciones (describir): <input type="text"/>	
Días hasta granulocitos > 0,5 x 10 ⁹ /L: <input type="text"/> Días hasta granulocitos > 1 x 10 ⁹ /L: <input type="text"/>	
Días hasta plaquetas > 20 x 10 ⁹ /L: <input type="text"/> Días hasta plaquetas > 50 x 10 ⁹ /L: <input type="text"/>	
Fecha alta hospital: <input type="text"/>	

Estudio quimerismo: Quimera completa <input type="checkbox"/> Quimera mixta <input type="checkbox"/> Fallo de implante <input type="checkbox"/> Fecha: <input type="text"/>	
Exitus durante TPH: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/> Fecha exitus: <input type="text"/>	
ENFERMEDAD RESIDUAL POST ALO-TPH (%)	
1 mes post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
3 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
6 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
9 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
12 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
18 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
24 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
36 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
48 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
60 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
SEGUIMIENTO	
ESTADO ACTUAL: <u>Fecha de último control:</u> <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Vivo en RC <input type="checkbox"/> Vivo en recaída <input type="checkbox"/> Perdido de control <input type="checkbox"/> Exitus	
Si RECAÍDA <u>Fecha de recaída:</u> <input type="text"/> <u>Localización:</u> <input type="text"/>	
<u>ER (en el momento de la recaída):</u> <input type="text"/> % <u>Fecha envío muestra Salamanca:</u> <input type="text"/>	
<u>TRATAMIENTOS DE RESCATE:</u>	
· <u>Tratamiento 1:</u> <input type="text"/> <u>Fecha de inicio:</u> <input type="text"/>	
Respuesta tratamiento 1: <input type="checkbox"/> RC <input type="checkbox"/> No RC <input type="checkbox"/> Exitus durante tratamiento	
<u>ER post tratamiento 1:</u> <input type="text"/> %	<u>Fecha envío muestra Salamanca:</u> <input type="text"/>
· <u>Tratamiento 2:</u> <input type="text"/> <u>Fecha de inicio:</u> <input type="text"/>	
Respuesta tratamiento 2: <input type="checkbox"/> RC <input type="checkbox"/> No RC <input type="checkbox"/> Exitus durante tratamiento	
<u>ER post tratamiento 2:</u> <input type="text"/> %	<u>Fecha envío muestra Salamanca:</u> <input type="text"/>
· <u>Tratamiento 3:</u> <input type="text"/> <u>Fecha de inicio:</u> <input type="text"/>	
Respuesta tratamiento 3: <input type="checkbox"/> RC <input type="checkbox"/> No RC <input type="checkbox"/> Exitus durante tratamiento	
<u>ER post tratamiento 3:</u> <input type="text"/> %	<u>Fecha envío muestra Salamanca:</u> <input type="text"/>

· **Tratamiento 4:** [] **Fecha de inicio:** []

Respuesta tratamiento 4: RC No RC Exitus durante tratamiento

ER post tratamiento 4: [] %

Fecha envío muestra Salamanca: []

Si EXITUS **Fecha de exitus:** [] **Causa de exitus:** []

Comentarios



Consolidación tardía (Bloque 1)

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input style="width: 100%;" type="text"/>		Nº de registro: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN TARDÍA (BLOQUE 1)			
Fecha de inicio: <input style="width: 100%;" type="text"/>		Fecha final: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hb: <input style="width: 50%;" type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input style="width: 50%;" type="text"/> x10 ⁹ /L	Granulocitos: <input style="width: 50%;" type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input style="width: 50%;" type="text"/> x10 ⁹ /L
Dosis modificada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Dosis retrasada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Administración G-CSF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
NIVELES DE PEG-ASP			
Día +17: <input style="width: 100%;" type="text"/> U/L			
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hiper glucemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Hipertrigliceridemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input style="width: 100%;" type="text"/>	

Hipofibrinogenemia: Sí No si Sí, especificar grado:

Otras: Sí No si Sí, especificar grado:



Consolidación tardía (Bloque 2)

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		Nº de registro: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN TARDÍA (BLOQUE 2)			
Fecha de inicio: <input type="text"/>		Fecha final: <input type="text"/>	
Hb: <input type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Granulocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L
Dosis modificada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Administración G-CSF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
NIVELES DE PEG-ASP			
Día +17: <input type="text"/> U/L			
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hiper glucemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipertrigliceridemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	

Hipofibrinogenemia: Sí No si Sí, especificar grado:

Otras: Sí No si Sí, especificar grado:



Consolidación tardía (Bloque 3)

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		N° de registro: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN TARDÍA (BLOQUE 3)			
Fecha de inicio: <input type="text"/>		Fecha final: <input type="text"/>	
Hb: <input type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Granulocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L
Dosis modificada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Administración G-CSF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
NIVELES DE PEG-ASP			
Día +17: <input type="text"/>	U/L		
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hiper glucemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipertrigliceridemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	

Hipofibrinogenemia: Sí No si Sí, especificar grado:

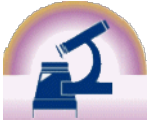
Otras: Sí No si Sí, especificar grado:

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL POST CONSOLIDACIÓN TARDÍA (Bloque 3)

ENFERMEDAD RESIDUAL: %

RC morfológica: Sí No

Fecha envío muestra Salamanca:



Mantenimiento con reinducciones (M-1)

Protocolo PETHEMA LAL-2019

NOTA: A efectuar hasta completar 1 año desde la obtención de la RC.

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de registro: <input type="text"/>
TRATAMIENTO MANTENIMIENTO-1	
Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha de finalización: <input type="text"/>
Dosis de MP (mg): <input type="text"/>	Dosis de MTX (mg): <input type="text"/>
Modificación dosis de MP: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <input type="text"/> (%) Causa: <input type="text"/>	
Modificación dosis de MTX: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <input type="text"/> (%) Causa: <input type="text"/>	
Infecciones: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tipo: <input type="text"/>	
Toxicidad (especificar): <input type="text"/>	
1ª REINDUCCIÓN	
Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha de finalización: <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/> Granulocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/> Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>	
Dosis modificada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
INFECCIONES	
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/> Días fiebre (>38°C) <input type="text"/>
2ª REINDUCCIÓN	
Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha de finalización: <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/> Granulocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/> Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>	
Dosis modificada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>

Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/> Días fiebre (>38°C) <input type="text"/>

Identificación del Paciente

Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de registro: <input type="text"/>
--	---

3ª REINDUCCIÓN

Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha de finalización: <input type="text"/>
--	--

Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/>	Leucocitos (x10⁹/L): <input type="text"/>	Granulocitos (x10⁹/L): <input type="text"/>	Plaquetas (x10⁹/L): <input type="text"/>
---	---	---	--

Dosis modificada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>

Dosis retrasada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>
--

TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)

Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
------------------	--

Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
---------------	--

Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
---------------------	--

Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
-----------------	--

Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
-------------------	--

Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
---------------------------	--

INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>
--------------------	---

Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/> Días fiebre (>38°C) <input type="text"/>
--------------------	--

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL POST 3ª REINDUCCIÓN

ER: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
-----------------------------------	--

4ª REINDUCCIÓN

Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha de finalización: <input type="text"/>
--	--

Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/>	Leucocitos (x10⁹/L): <input type="text"/>	Granulocitos (x10⁹/L): <input type="text"/>	Plaquetas (x10⁹/L): <input type="text"/>
---	---	---	--

Dosis modificada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>

Dosis retrasada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>
--

TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)

Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
------------------	--

Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
---------------	--

Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
---------------------	--

Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
-----------------	--

Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
-------------------	--

Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
---------------------------	--

INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>
--------------------	---

Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/> Días fiebre (>38°C) <input type="text"/>
--------------------	--

5ª REINDUCCIÓN

Tratamiento de la LAL BCR/ABL negativa en adultos (LAL-2019)

Fecha de inicio: []		Fecha de finalización: []	
Hemoglobina (g/dL): []		Leucocitos (x10 ⁹ /L): []	
Granulocitos (x10 ⁹ /L): []		Plaquetas (x10 ⁹ /L): []	
Dosis modificada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: []			
Dosis retrasada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: []			
TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: []		
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: []		
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: []		
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: []		
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: []		
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: []		
<u>INFECCIONES</u>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: []		
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: []	Días fiebre (>38°C) []	
EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL POST M-1			
<u>ENFERMEDAD RESIDUAL:</u> [] %		RC morfológica: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Fecha envío muestra Salamanca: []			



Mantenimiento sin reinducciones (M-2)

Protocolo PETHEMA LAL-2019

NOTA: A efectuar hasta completar 2 años desde la obtención de la RC.

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de registro: <input type="text"/>
TRATAMIENTO MANTENIMIENTO-2	
Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha final: <input type="text"/>
Dosis de MP (mg): <input type="text"/>	Dosis de MTX (mg): <input type="text"/>
Modificación dosis de MP: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <input type="text"/> (%) Causa: <input type="text"/>	
Modificación dosis de MTX: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <input type="text"/> (%) Causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)	
Neutropenia (<math><0,5 \times 10^9/L</math>) No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Días: <input type="text"/>	
Trombocitopenia (<math><20 \times 10^9/L</math>) No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Días: <input type="text"/>	
Administración G-CSF No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Días: <input type="text"/>	
Hepática: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Renal: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Mucosas: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Digestiva: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipersensibilidad: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Otras: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
INFECCIONES Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
Germen (es) Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
Días fiebre (>38°C) <input type="text"/>	
EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL	
ENFERMEDAD RESIDUAL (a los 6 meses del M-2) <input type="text"/> %	RC morfológica: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>	
ENFERMEDAD RESIDUAL (al final del M-2) <input type="text"/> %	RC morfológica: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>	



Seguimiento

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de registro: <input type="text"/>
FECHA FINALIZACIÓN TRATAMIENTO: <input type="text"/>	
3 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input type="text"/>	Estado clínico: <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>
ER: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
6 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input type="text"/>	Estado clínico: <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>
ER: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
9 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input type="text"/>	Estado clínico: <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>
ER: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
12 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input type="text"/>	Estado clínico: <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>
ER: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
15 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input type="text"/>	Estado clínico: <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>
ER: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
18 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input type="text"/>	Estado clínico: <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>
ER: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
21 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input type="text"/>	Estado clínico: <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>
24 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input type="text"/>	Estado clínico: <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input type="text"/>
ER: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
30 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	

Tratamiento de la LAL BCR/ABL negativa en adultos (LAL-2019)

Fecha: []	Estado clínico: []
Hemoglobina (g/dL): []	Leucocitos (x10 ⁹ /L): []
Plaquetas (x10 ⁹ /L): []	
36 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: []	Estado clínico: []
Hemoglobina (g/dL): []	Leucocitos (x10 ⁹ /L): []
Plaquetas (x10 ⁹ /L): []	
ER: [] %	Fecha envío muestra Salamanca: []
42 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: []	Estado clínico: []
Hemoglobina (g/dL): []	Leucocitos (x10 ⁹ /L): []
Plaquetas (x10 ⁹ /L): []	
ER: [] %	Fecha envío muestra Salamanca: []
48 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: []	Estado clínico: []
Hemoglobina (g/dL): []	Leucocitos (x10 ⁹ /L): []
Plaquetas (x10 ⁹ /L): []	
ER: [] %	Fecha envío muestra Salamanca: []
60 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: []	Estado clínico: []
Hemoglobina (g/dL): []	Leucocitos (x10 ⁹ /L): []
Plaquetas (x10 ⁹ /L): []	
ER: [] %	Fecha envío muestra Salamanca: []
SEGUIMIENTO	
ESTADO ACTUAL: Fecha de último control: []	
<input type="checkbox"/> Vivo en RC <input type="checkbox"/> Vivo en recaída <input type="checkbox"/> Perdido de control <input type="checkbox"/> Exitus	

Si RECAÍDA Fecha de recaída: [] Localización: []

ER (en el momento de la recaída): [] % Fecha envío muestra Salamanca: []

TRATAMIENTOS DE RESCATE:

· Tratamiento 1: [] Fecha de inicio: []

Respuesta tratamiento 1: RC No RC Exitus durante tratamiento

ER post tratamiento 1: [] % Fecha envío muestra Salamanca: []

· Tratamiento 2: [] Fecha de inicio: []

Respuesta tratamiento 2: RC No RC Exitus durante tratamiento

ER post tratamiento 2: [] % Fecha envío muestra Salamanca: []

· Tratamiento 3: [] Fecha de inicio: []

Respuesta tratamiento 3: RC No RC Exitus durante tratamiento

ER post tratamiento 3: [] % Fecha envío muestra Salamanca: []

· Tratamiento 4: [] Fecha de inicio: []

Respuesta tratamiento 4: RC No RC Exitus durante tratamiento

ER post tratamiento 4: [] % Fecha envío muestra Salamanca: []

Si EXITUS Fecha de exitus: [] Causa de exitus: []

Comentarios

[]



Datos de filiación

Protocolo PETHEMA LAL-2019
(LAL EARLY PRE-T)

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente		
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de registro: <input type="text"/>	
DATOS DEL PACIENTE		
Edad: <input type="text"/>	Fecha de nacimiento: <input type="text"/>	Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>
DATOS DEL CENTRO		
Hospital: <input type="text"/>		
Dirección: <input type="text"/>		
Teléfono: <input type="text"/>	Fax: <input type="text"/>	
Médico responsable: <input type="text"/>		
E-mail: <input type="text"/>		
Fecha diagnóstico LAL: <input type="text"/>		

NOTA MUY IMPORTANTE

Enviar esta hoja en el momento del diagnóstico de LAL a:

Mireia Morgades: mmorgades@iconcologia.net o



Datos de LAL

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente					
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>			Nº de registro: <input type="text"/>		
CLINICA INICIAL					
<input type="text"/>					
EXPLORACIÓN FÍSICA					
Peso: <input type="text"/> kg	Talla: <input type="text"/> cm	Superficie corporal: <input type="text"/> m ²	Esplenomegalia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Hepatomegalia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
ECOG: <input type="text"/>	Adenopatías: <input type="text"/> cm	Masa mediastínica: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Testes: Normal <input type="checkbox"/> Infiltrados <input type="checkbox"/>		
Otros infiltrados: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especificar: <input type="text"/>					
Infección inicial: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tipo: <input type="text"/>					
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS					
Hemograma Hb: <input type="text"/> g/L Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L Blastos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L Granulocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L					
Estudio coagulación Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L Coagulopatía: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
Bioquímica sérica Creatinina: <input type="text"/> mg/dL Uratos: <input type="text"/> mg/dL Urea: <input type="text"/> md/dL					
ALT: <input type="text"/> U/L	AST: <input type="text"/> U/L	FA: <input type="text"/> U/L	GGT: <input type="text"/> UL		
LDH: <input type="text"/> U/L	Bilirrubina: <input type="text"/> mg/dL	Albúmina: <input type="text"/> g/L	G.globulinas: <input type="text"/> g/L		
RX tórax: Normal <input type="checkbox"/> Alterada <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>					
ECG: Normal <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>					
Eco. Abdominal: Normal <input type="checkbox"/> Alterada <input type="checkbox"/>					
TC abdominal: Normal <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/>					
Fondo de ojo: Normal <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>					
LCR: Normal <input type="checkbox"/> Infiltrado <input type="checkbox"/> Células <input type="text"/> x10 ⁹ /L Especificar <input type="text"/>					
Si infiltrado: SNC-1 <input type="checkbox"/> SNC-2 <input type="checkbox"/> SNC-3 <input type="checkbox"/> Punción lumbar traumática con blastos <input type="checkbox"/>					
Médula ósea: Blastos: <input type="text"/> %					
Diagnóstico citológico: : LAL ₁ <input type="checkbox"/> LAL ₂ <input type="checkbox"/>					
ESTUDIO INMUNOFENOTÍPICO					
CD19: <input type="text"/> %	CD20: <input type="text"/> %	CD22: <input type="text"/> %	cCD79a: <input type="text"/> %	CD38: <input type="text"/> %	slg: <input type="text"/> %
CD10: <input type="text"/> %	Cadenas μ intracitoplásmicas: <input type="text"/> %				
cCD3: <input type="text"/> %	sCD3: <input type="text"/> %	CD7: <input type="text"/> %	CD2: <input type="text"/> %	CD5: <input type="text"/> %	CD1a: <input type="text"/> %
CD4: <input type="text"/> %	CD8: <input type="text"/> %				

Tratamiento de la LAL BCR/ABL negativa en adultos (LAL-2019)

TdT: <input type="text"/> %	HLA-DR: <input type="text"/> %	CD34: <input type="text"/> %	CD45: <input type="text"/> %		
CD13: <input type="text"/> %	CD11c: <input type="text"/> %	CD11b: <input type="text"/> %	CD14: <input type="text"/> %	CD15: <input type="text"/> %	CD65: <input type="text"/> %
CD33: <input type="text"/> %	CD36: <input type="text"/> %	CD64: <input type="text"/> %	CD117: <input type="text"/> %	CD123: <input type="text"/> %	Anti MPO: <input type="text"/> %
Anti-lisozima: <input type="text"/> %					

Identificación del Paciente					
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>			Nº de registro: <input type="text"/>		
FENOTIPO INMUNOLÓGICO					
Pro-B <input type="checkbox"/>	B común <input type="checkbox"/>	Pre-B <input type="checkbox"/>	EarlyT-cell precursor <input type="checkbox"/>	Pro-T <input type="checkbox"/>	Pre-T <input type="checkbox"/>
		Tímica cortical <input type="checkbox"/>	Tímica madura <input type="checkbox"/>		
LAL con marcadores mieloides Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
CITOGÉNICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR					
Nº metafases evaluadas: <input type="text"/>			Normal <input type="checkbox"/> Patológica <input type="checkbox"/>		
Fórmula: <input type="text"/>					
Cariotipo sin crecimiento <input type="checkbox"/>	Normal: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		t(9;22): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	t(1;19): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	t(4;11) Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
CDKN2A/B: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
NOTCH1: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
RAS/PTEN: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
Mutación de TP53: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No estudiado <input type="checkbox"/>					
Otras anomalías estructurales: <input type="text"/>					
Otros reordenamientos moleculares: <input type="text"/>					
RESULTADO GENÉTICA: <input type="checkbox"/> FAVORABLE <input type="checkbox"/> DESFAVORABLE					



FLAG-Ida

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente				
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input style="width: 90%;" type="text"/>	Nº de registro: <input style="width: 90%;" type="text"/>			
TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN				
Fecha de inicio: <input style="width: 90%;" type="text"/>				
Mielograma: Fecha: <input style="width: 10%;" type="text"/> Remisión completa <input type="checkbox"/> No remisión <input type="checkbox"/> Blastos: <input style="width: 10%;" type="text"/> %				
ENFERMEDAD RESIDUAL (post inducción): <input style="width: 10%;" type="text"/> % Fecha envío muestra Salamanca: <input style="width: 10%;" type="text"/>				
TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)				
Neutropenia ($0,5 \times 10^9/L$)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input style="width: 10%;" type="text"/>		
Trombocitopenia ($20 \times 10^9/L$)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input style="width: 10%;" type="text"/>		
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 10%;" type="text"/>			
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 10%;" type="text"/>			
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 10%;" type="text"/>			
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 10%;" type="text"/>			
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 10%;" type="text"/>			
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 10%;" type="text"/>			
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input style="width: 10%;" type="text"/>			
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input style="width: 10%;" type="text"/>			
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo: <input style="width: 10%;" type="text"/>			
SOPORTE HEMOTERÁPICO (unidades)				
Conc.Htes <input style="width: 10%;" type="text"/>	Plaquetas <input style="width: 10%;" type="text"/>	Plasma <input style="width: 10%;" type="text"/>	Concentrado de fibrinógeno <input style="width: 10%;" type="text"/>	Concentrado ATIII <input style="width: 10%;" type="text"/>
INTERRUPCIÓN QUIMIOTERAPIA				
Interrupción quimioterapia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Fechas: <input style="width: 10%;" type="text"/> al <input style="width: 10%;" type="text"/>				
Causa: <input style="width: 90%;" type="text"/>				
FALLECIMIENTO EN INDUCCIÓN				
Exitus en inducción: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Causa: <input style="width: 90%;" type="text"/>				



HiperCVAD

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos



Identificación del Paciente				
Iniciales (Nombre, Apellidos):			Nº de registro:	
TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN				
NOTA: Sólo para aquellos pacientes que no obtienen RC con FLAG-Ida.				
Fecha de inicio:				
Mielograma: Fecha: Remisión completa No remisión Blastos: %				
ENFERMEDAD RESIDUAL (post inducción): % Fecha envío muestra Salamanca:				
TOXICIDAD (indicar grado según escala de la OMS)				
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)		Sí No		Días:
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)		Sí No		Días:
Hepática:		Sí No si Sí, especificar grado:		
Renal:		Sí No si Sí, especificar grado:		
Neurológica:		Sí No si Sí, especificar grado:		
Mucosas:		Sí No si Sí, especificar grado:		
Digestiva:		Sí No si Sí, especificar grado:		
Hipersensibilidad:		Sí No si Sí, especificar grado:		
Otras:		Sí No si Sí, especificar grado:		
INFECCIONES		Sí No si Sí, especificar tipo:		
Germen (es)		Sí No si Sí, especificar tipo:		
SOPORTE HEMOTERÁPICO (unidades)				
Conc.Htes	Plaquetas	Plasma	Concentrado de fibrinógeno	Concentrado ATIII
INTERRUPCIÓN QUIMIOTERAPIA				
Interrupción quimioterapia: Sí No				
Fechas: al				
Causa:				
FALLECIMIENTO EN INDUCCIÓN				
Exitus en inducción: Sí No Causa:				



Consolidación-1

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		Nº de registro: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN-1			
Fecha de inicio: <input type="text"/>		Fecha final: <input type="text"/>	
Hb: <input type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Granulocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L
Dosis modificada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Administración G-CSF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
NIVELES DE PEG-ASP			
<u>Día +3:</u> <input type="text"/> U/L		<u>Día +17:</u> <input type="text"/> U/L	
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hiper glucemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipertrigliceridemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	

Hipofibrinogenemia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Otras: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>



Consolidación-2

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		N° de registro: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN-2			
Fecha de inicio: <input type="text"/>		Fecha final: <input type="text"/>	
Hb: <input type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Granulocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L
Dosis modificada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Administración G-CSF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo:	<input type="text"/>	
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar tipo:	<input type="text"/>	
NIVELES DE PEG-ASP			
Día +3: <input type="text"/> U/L	Día +17: <input type="text"/> U/L		
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	
Hiper glucemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado:	<input type="text"/>	

Tratamiento de la LAL BCR/ABL negativa en adultos (LAL-2019)

Hipertrigliceridemia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Hipofibrinogenemia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Otras: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>



Consolidación-3

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		Nº de registro: <input type="text"/>	
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN- 3			
Fecha de inicio: <input type="text"/>		Fecha final: <input type="text"/>	
Hb: <input type="text"/> g/dL	Leucocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Granulocitos: <input type="text"/> x10 ⁹ /L	Plaquetas: <input type="text"/> x10 ⁹ /L
Dosis modificada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
Dosis retrasada	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Causa: <input type="text"/>	
TOXICIDAD NO RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Neutropenia (<0,5x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Trombocitopenia (<20x10 ⁹ /L)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Administración G-CSF	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Días: <input type="text"/>	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Mucosas:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Digestiva:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
INFECCIONES	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
Germen (es)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>	
NIVELES DE PEG-ASP			
Día +3: <input type="text"/> U/L		Día +17: <input type="text"/> U/L	
TOXICIDAD RELACIONADA CON LA PEG-ASP (indicar grado según escala de la OMS)			
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Pancreatitis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipersensibilidad:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Trombosis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hemorragia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hiperglucemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	
Hipertrigliceridemia:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	si Sí, especificar grado: <input type="text"/>	

Hipofibrinogenemia: Sí No si Sí, especificar grado:

Otras: Sí No si Sí, especificar grado:



Datos Alo-TPH

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de registro: <input type="text"/>
DATOS PRE ALO-TPH	
Fecha último bloque quimioterapia: <input type="text"/>	
ER pre-AloTPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
DATOS DE ALO-TPH	
Tipo TPH: Alo-TPH hermano HLA idéntico <input type="checkbox"/> Alo-TPH haploidéntico <input type="checkbox"/> DNE <input type="checkbox"/>	
Fuente de progenitores hematopoyéticos: SP <input type="checkbox"/> MO <input type="checkbox"/> SCU <input type="checkbox"/>	
Depleción linfocitos T: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar método: <input type="text"/> Linfocitos infundidos: <input type="text"/> x 10 ⁵ /Kg	
Donante: Edad <input type="text"/> Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> si Mujer, indicar el número de embarazos: <input type="text"/>	
Seropositividad CMV: Receptor: Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Donante: Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	
Acondicionamiento: Mieloablativo <input type="checkbox"/> Intensidad reducida <input type="checkbox"/> Especificar esquema: <input type="text"/>	
Profilaxis SNC: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dosis de MTX: <input type="text"/> Días: <input type="text"/>	
Fecha de TPH: <input type="text"/> Celularidad CD34 infundida: <input type="text"/> x 10 ⁶ células/Kg	
Profilaxis EICH: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar pauta: <input type="text"/>	
Complicaciones Infecciones: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar: <input type="text"/> Enfermedad venoclusiva: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
EICH aguda: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado y órganos afectados: <input type="text"/> Neumonía intersticial: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Otras complicaciones (describir): <input type="text"/>	
Días hasta granulocitos > 0,5 x 10 ⁹ /L: <input type="text"/> Días hasta granulocitos > 1 x 10 ⁹ /L: <input type="text"/>	
Días hasta plaquetas > 20 x 10 ⁹ /L: <input type="text"/> Días hasta plaquetas > 50 x 10 ⁹ /L: <input type="text"/>	
Fecha alta hospital: <input type="text"/>	
Estudio quimerismo: Quimera completa <input type="checkbox"/> Quimera mixta <input type="checkbox"/> Fallo de implante <input type="checkbox"/> Fecha: <input type="text"/>	

Exitus durante TPH: Sí No si Sí, especificar causa: Fecha exitus:

ENFERMEDAD RESIDUAL POST ALO-TPH (%)

1 mes post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
3 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
6 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
9 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
12 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
18 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
24 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
36 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
48 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>
60 meses post Alo-TPH: <input type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input type="text"/>



Seguimiento

Protocolo PETHEMA LAL-2019

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input style="width: 90%;" type="text"/>	Nº de registro: <input style="width: 90%;" type="text"/>
FECHA FINALIZACIÓN TRATAMIENTO: <input style="width: 90%;" type="text"/>	
3 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Estado clínico: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input style="width: 90%;" type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>
ER: <input style="width: 90%;" type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input style="width: 90%;" type="text"/>
6 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Estado clínico: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input style="width: 90%;" type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>
ER: <input style="width: 90%;" type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input style="width: 90%;" type="text"/>
9 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Estado clínico: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input style="width: 90%;" type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>
ER: <input style="width: 90%;" type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input style="width: 90%;" type="text"/>
12 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Estado clínico: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input style="width: 90%;" type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>
ER: <input style="width: 90%;" type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input style="width: 90%;" type="text"/>
15 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Estado clínico: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input style="width: 90%;" type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>
ER: <input style="width: 90%;" type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input style="width: 90%;" type="text"/>
18 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Estado clínico: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input style="width: 90%;" type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>
ER: <input style="width: 90%;" type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input style="width: 90%;" type="text"/>
21 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Estado clínico: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input style="width: 90%;" type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>
ER: <input style="width: 90%;" type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input style="width: 90%;" type="text"/>
24 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Estado clínico: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Hemoglobina (g/dL): <input style="width: 90%;" type="text"/> Leucocitos (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>	Plaquetas (x10 ⁹ /L): <input style="width: 90%;" type="text"/>
ER: <input style="width: 90%;" type="text"/> %	Fecha envío muestra Salamanca: <input style="width: 90%;" type="text"/>
30 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	

Fecha: []	Estado clínico: []
Hemoglobina (g/dL): []	Leucocitos ($\times 10^9/L$): []
Plaquetas ($\times 10^9/L$): []	
36 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: []	Estado clínico: []
Hemoglobina (g/dL): []	Leucocitos ($\times 10^9/L$): []
Plaquetas ($\times 10^9/L$): []	
ER: [] %	Fecha envío muestra Salamanca: []
42 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: []	Estado clínico: []
Hemoglobina (g/dL): []	Leucocitos ($\times 10^9/L$): []
Plaquetas ($\times 10^9/L$): []	
48 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: []	Estado clínico: []
Hemoglobina (g/dL): []	Leucocitos ($\times 10^9/L$): []
Plaquetas ($\times 10^9/L$): []	
ER: [] %	Fecha envío muestra Salamanca: []
60 MESES DESDE FIN DE TRATAMIENTO	
Fecha: []	Estado clínico: []
Hemoglobina (g/dL): []	Leucocitos ($\times 10^9/L$): []
Plaquetas ($\times 10^9/L$): []	
ER: [] %	Fecha envío muestra Salamanca: []
SEGUIMIENTO	
ESTADO ACTUAL: Fecha de último control: []	
<input type="checkbox"/> Vivo en RC <input type="checkbox"/> Vivo en recaída <input type="checkbox"/> Perdido de control <input type="checkbox"/> Exitus	

Si RECAÍDA Fecha de recaída: [] Localización: []

ER (en el momento de la recaída): [] % Fecha envío muestra Salamanca: []

TRATAMIENTOS DE RESCATE:

· Tratamiento 1: [] Fecha de inicio: []

Respuesta tratamiento 1: RC No RC Exitus durante tratamiento

ER post tratamiento 1: [] % Fecha envío muestra Salamanca: []

· Tratamiento 2: [] Fecha de inicio: []

Respuesta tratamiento 2: RC No RC Exitus durante tratamiento

ER post tratamiento 2: [] % Fecha envío muestra Salamanca: []

· Tratamiento 3: [] Fecha de inicio: []

Respuesta tratamiento 3: RC No RC Exitus durante tratamiento

ER post tratamiento 3: [] % Fecha envío muestra Salamanca: []

· Tratamiento 4: [] Fecha de inicio: []

Respuesta tratamiento 4: RC No RC Exitus durante tratamiento

ER post tratamiento 4: [] % Fecha envío muestra Salamanca: []

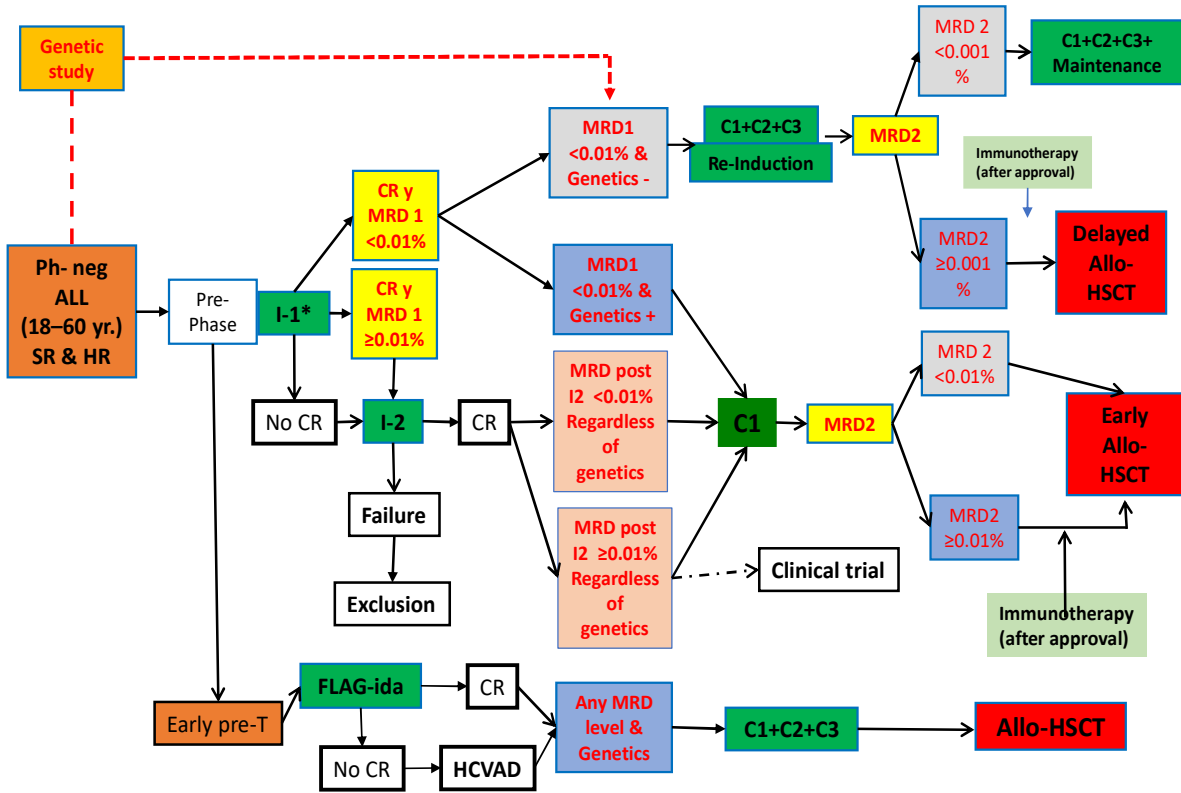
Si EXITUS Fecha de exitus: [] Causa de exitus: []

Comentarios

[]

ANEXO 6. DIAGRAMA DEL PROTOCOLO PETHEMA LAL-2019

PETHEMA ALL-19. OVERVIEW



ANEXO 7. COMITÉ BIOLÓGICO: LABORATORIOS DE REFERENCIA

Objetivos del Comité Biológico:

1. Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad residual mínima por citofluorometría de manera centralizada en Salamanca.
2. Facilitar las técnicas necesarias para que cada uno de los pacientes que entren en el protocolo esté caracterizado genéticamente
3. Efectuar un seguimiento estricto cada 6 meses del cumplimiento del envío de muestras y generación de resultados

Circuito de muestras en el diagnóstico:

1. Consentimiento informado(**Anexo 1**)
2. El diagnóstico de la LAL se hará en cada centro según su propia estrategia
3. Se enviarán muestras a Salamanca para el estudio citofluorométrico (ERM e índice de ADN) (**Anexo 2**).
4. SNP arrays (I Granada, J Ribera [LAL de precursores B], E Genesca [LAL-T])
5. Secuenciación en LAL de precursores B (JM Hernández, M^a J Calasanz) y LAL T (E Genescà)
6. Caracterización del grupo Ph-like (E Such [FISH] y J Martínez [secuenciación RNA]).
7. El material sobrante se guardará en el Banco Nacional de ADN de Salamanca.
8. Los resultados que definan la LAL de alto riesgo genético se informarán al centro solicitante y a la Data Manager (Mireia Morgades) dentro de los 30 días desde el diagnóstico de la LAL.

Laboratorios de Referencia:

Rosa Ayala, Joaquín Martínez López

jmarti01@ucm.es

+34917792877

Hospital 12 de Octubre. Servicio de Hematología
Centro de Actividades Ambulatorias. Planta Tercera Bloque D
Avda de Cordoba s/n. Madrid. 28041. Spain

María José Calasanz

mjcal@unav.es

677 53 68 35

CIMALAB Diagnostics (Universidad de Navarra)
Edificio CIMA
Avda Pio XII, 55

31008 PAMPLONA (NAVARRA)

Margarita Ortega

marorteg@vhebron.net

+34932746205

Sección Diagnóstico Integrado

Servicio de Hematología.

Módulo Azul 1ª Planta

Hospital Universitario Vall d'Hebron

Paseo Vall d'Hebron 119-129

08035 Barcelona

Alberto Hernández Sánchez, JM Hernández-Rivas

ahernandezsanc@saludcastillayleon.es;

jmhr@usal.es

tef: 923 291 764

Laboratorio de Hematología-Unidad de Citogenética Oncológica

Hospital Universitario de Salamanca

Paseo de San Vicente 58-182

37007- Salamanca

Rocío Benito Sánchez, JM Hernández

Tel. +34 923 294812 Móvil: 626197734

beniroc@usal.eswww.cicancer.org

jmhr@usal.es

Unidad de Citogenética Oncológica Centro de Investigación del Cáncer

Laboratorio 12Campus Miguel de Unamuno S/N

37007 Salamanca (Spain)

Marta Llop García, Eva Barragán

llop_margar@gva.es

961244987

Unidad de Biología Molecular

Torre A, 4ª planta

Hospital Universitari i Politècnic la Fe

Avda. Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia

Esperanza Such, José Cervera

such_esp@gva.es

www.hematologialafe.es

Tel. 961 244538 Móvil: 699957744

Lab. citogenética y biología molecular

Servicio de Hematología

Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Torre A – Planta 3

Avinguda de Fernando Abril Martorell, nº 106

46026 Valencia

Jordi Ribera, Eulàlia Genescà

New tel: +(34) 93 557 2800 (EXT 4150)

Www.carrerasresearch.org

egenesca@carrerasresearch.org

jribera@carrerasresearch.org

IJC Building, Campus ICO-Germans Trias i Pujol
Ctra de Can Ruti, Camí de les Escoles s/n
08916 Badalona, Barcelona, SPAIN.

Lurdes Zamora Plana

lzamora@iconcologia.net

934978868 ext 3697

Ctra. Canyet s/n. 08916 Badalona
Unitat de Biologia Molecular
Hospital Germans Trias i Pujol
Institut Català d'Oncologia
Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras

Isabel Granada Font

igranada@icncologia.net

934978868 ext 3931

Ctra. Canyet s/n. 08916 Badalona
Unitat de Citogenètica
Hospital Germans Trias i Pujol
Institut Català d'Oncologia
Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras

Edgar Zapico

ezapico@santpau.cat

935537361

Servei de Bioquímica.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Carrer Sant Quintí 89. Bloque B, Planta -2
088041 Barcelona

José María Ribera Santasusana,

Coordinador del protocolo PETHEMA-LAL-19

ANEXO 8. COMITÉ CLÍNICO Y DE RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Composición:

- JM Ribera (coordinador del protocolo). ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona
- P Barba. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
- A Bermúdez. Hospital Marques de Valdecilla. Santander
- J Esteve. Hospital Clínic. Barcelona
- J González-Campos. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla
- JM Hernández-Rivas. Hospital Clínico Universitario. Salamanca
- P Martínez. Hospital Doce de Octubre. Madrid
- N Alonso. Hospital Clínico. Santiago de Compostela
- P Montesinos. Hospital Policlínico i Universitari La Fe. Valencia
- MJ Moreno. Hospital Clínico. Málaga
- M Morgades. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (gestión de datos)
- M Tormo. Hospital Clínico. Valencia

Funciones

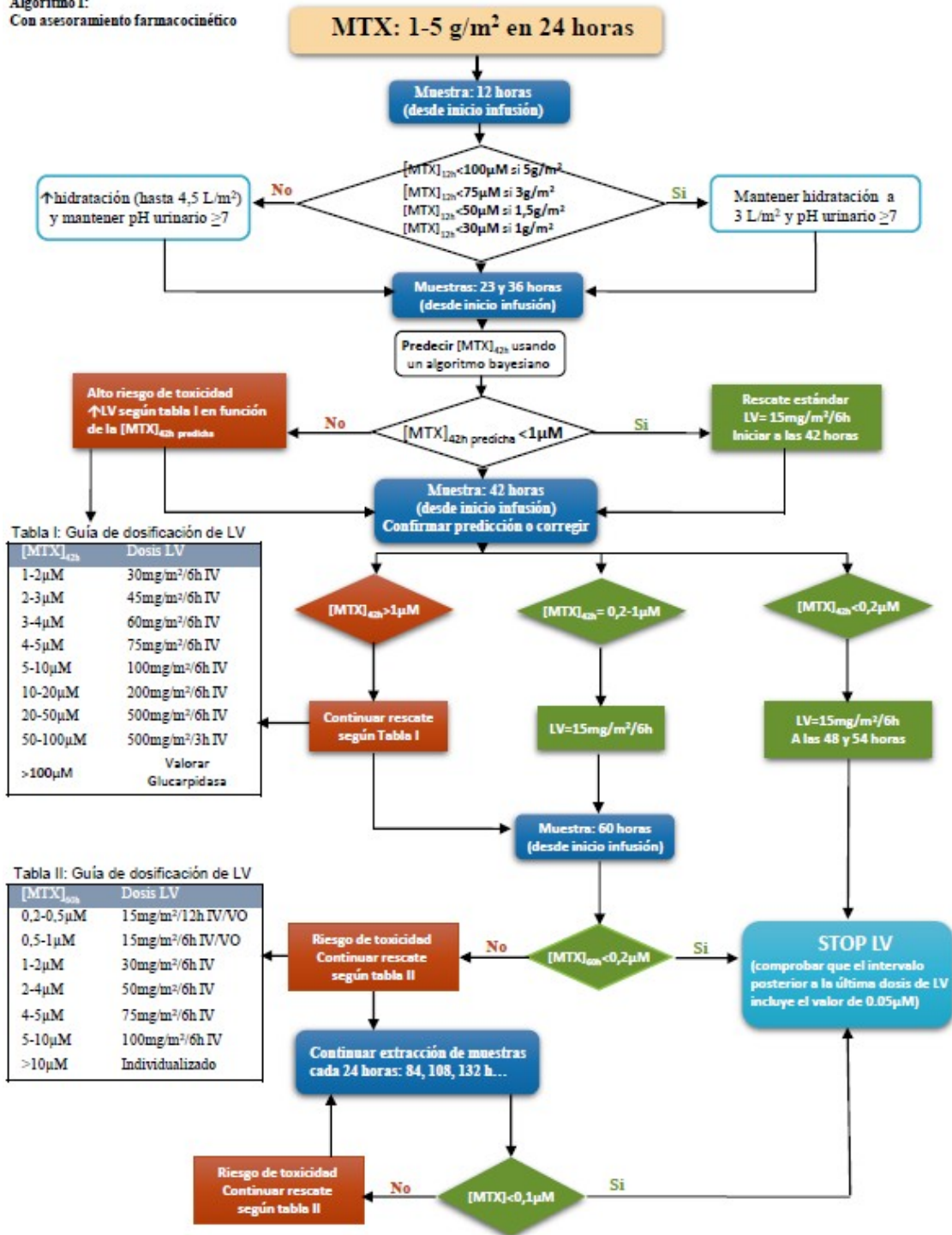
- Diseño del protocolo.
- Análisis periódicos del cumplimiento del mismo y realización de los análisis intermedios.
- Elaboración de las enmiendas al protocolo derivadas del apartado anterior.
- Elaboración de los informes que requieran las autoridades sanitarias y el grupo PETHEMA.
- Participación, junto con el Comité Biológico, en la elaboración de trabajos científicos derivados del protocolo.

RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

- Mireia Morgades. mmorgades@iconcologia.net. Teléfono: 630.04.86.27
NOTA: este teléfono es de uso exclusivo para cualquier duda o comentario sobre este protocolo.

ANEXO 9. ALGORITMOS ADMINISTRACIÓN METOTREXATO

Algoritmo I:
Con asesoramiento farmacocinético



Reiter et al, Blood 2000;95:416-421
Pauley JL, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2013; 72:369-378

Dra. Aumente.
daumente13@gmail.com

Algoritmo II
Sin asesoramiento farmacocinético

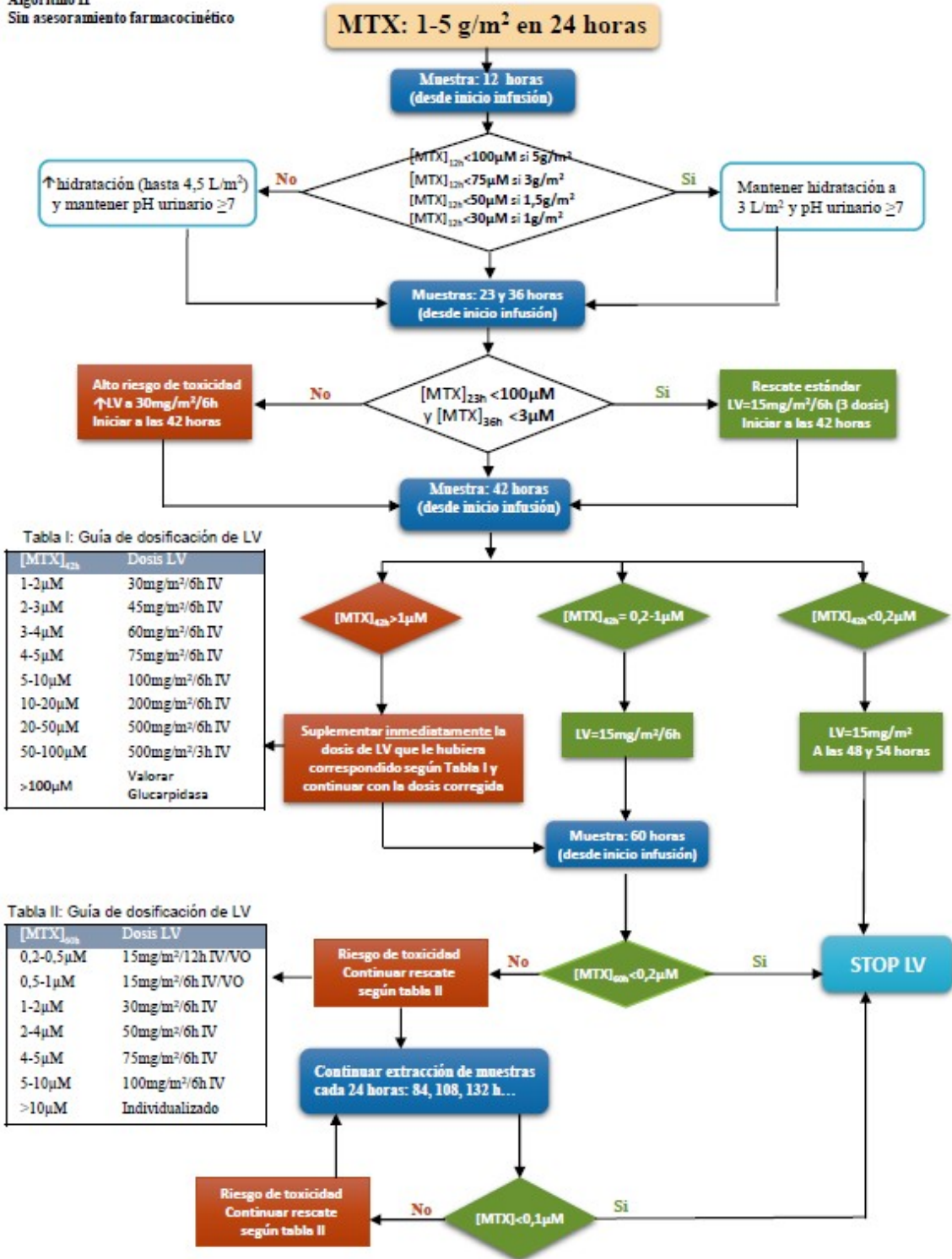


Tabla I: Guía de dosificación de LV

$[MTX]_{42h}$	Dosis LV
1-2 μM	30mg/m ² /6h IV
2-3 μM	45mg/m ² /6h IV
3-4 μM	60mg/m ² /6h IV
4-5 μM	75mg/m ² /6h IV
5-10 μM	100mg/m ² /6h IV
10-20 μM	200mg/m ² /6h IV
20-50 μM	500mg/m ² /6h IV
50-100 μM	500mg/m ² /3h IV
>100 μM	Valorar Glucarpidasa

Tabla II: Guía de dosificación de LV

$[MTX]_{60h}$	Dosis LV
0,2-0,5 μM	15mg/m ² /12h IV/VO
0,5-1 μM	15mg/m ² /6h IV/VO
1-2 μM	30mg/m ² /6h IV
2-4 μM	50mg/m ² /6h IV
4-5 μM	75mg/m ² /6h IV
5-10 μM	100mg/m ² /6h IV
>10 μM	Individualizado

Reiter et al, Blood 2000;95:416-421
 Pauley JL, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2013; 72:369-378

Dra. Aumente.
 daumente13@gmail.com