

**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-2025**

**ClinicalTrials.gov identifier:NCT07443592**

Versión del protocolo:Marzo 2026

## INDICE

1. Introducción
2. Bases del nuevo protocolo LAL25
3. Objetivos
4. Criterios de inclusión
5. Criterios de exclusión
6. Pruebas iniciales
  - 6.1. Obligatorias
  - 6.2. Opcionales
7. Definiciones empleadas en el estudio
8. Diseño del estudio y tratamiento
  - 8.1. LLA de precursores B
    - 8.1.1. Prefase
    - 8.1.2. Inducción-1
    - 8.1.3. Inducción-2
    - 8.1.4. Consolidación
    - 8.1.5. Mantenimiento
  - 8.2. LLA T
    - 8.2.1. LLA de fenotipo T maduro (T cortical y T madura)
      - 8.2.1.1. Prefase
      - 8.2.1.2. Inducción-1
      - 8.2.1.3. Inducción-2
    - 8.2.2. LLA T inmaduras
      - 8.2.2.1. Inducción-1
    - 8.2.3. Consolidación-1
    - 8.2.4. Evaluación al final de la consolidación-1
      - 8.2.4.1. LLA de fenotipo T maduro (T cortical y T madura) y respuesta estándar tras inducción-1
      - 8.2.4.2. LLA de fenotipo T maduro (T cortical y T madura) y respuesta tras inducción-2 y cualquier LLA T inmadura
9. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
10. Manejo de fármacos
  - 10.1. Vincristina

- 10.2. Daunorubicina
  - 10.3. Citarabina
  - 10.4. PEG-asparaginasa y asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi*
  - 10.5. Blinatumomab
  - 10.6. Mercaptopurina
  - 10.7. Metotrexato
  - 10.8. Inotuzumab ozogamicina
- 
- 11. Tratamientos de soporte
  - 12. Estudio de la enfermedad residual
  - 13. Consideraciones estadísticas
  - 14. Duración estimada del reclutamiento
  - 15. Recogida de datos
  - 16. Bibliografía
  - 17. Anexos

## 1. Introducción

En las últimas décadas se han efectuado avances en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto *BCR::ABL1* negativa que han determinado un incremento significativo en la probabilidad de supervivencia<sup>1-3</sup>. Entre ellos cabe destacar: 1. La aplicación de pautas de quimioterapia de base pediátrica en el tratamiento de adolescentes y adultos jóvenes (AYA). 2. El reconocimiento de la importancia de la enfermedad residual (ER) y de la genética en la toma de decisiones terapéuticas. 3. La utilización en primera línea de anticuerpos monoclonales biespecíficos como blinatumomab, en combinación con quimioterapia, y 4. El empleo generalizado de inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (blinatumomab e inotuzumab ozogamicina) y cada vez más frecuente de terapia celular (CAR T) en el tratamiento de la LAL recaída o refractaria (R/R).

En el protocolo LAL2019 se empleó la ER y las características genéticas de la LAL para definir el tratamiento post-remisión (quimioterapia o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos [alo-TPH]) en los pacientes adultos (18-60 años) con LAL *BCR::ABL1* negativa.<sup>4</sup> Adicionalmente, se trató de forma diferenciada a los pacientes que tenían una LAL *early T cell precursor*(ETP), todos los cuales se asignaron a quimioterapia de consolidación precoz y alo-TPH. Para los pacientes con LAL no ETP (n=413) la tasa global de RC fue del 95% y el 61% de pacientes se asignaron a alo-TPH y el 39% restante a quimioterapia de consolidación y mantenimiento. La probabilidad de supervivencia global (SG) a 3 años fue del 64%, y la incidencia acumulada de recaídas (IAR) del 39%. Se identificó un subgrupo de pronóstico excelente, constituido por los pacientes con buen aclaramiento precoz de la ER (<0,01% tras el primer ciclo de inducción) y perfil genético estándar, con una probabilidad de SG a 3 años del 81%. Por su parte, un 74% de los pacientes con LAL ETP lograron la RC y su probabilidad de SG a 3 años fue del 61%.<sup>4</sup>

La aprobación del uso de blinatumomab en combinación con quimioterapia durante la consolidación (aprobado y financiado en España desde abril de 2025), con impacto favorable en la supervivencia<sup>5</sup>, ha determinado una modificación del tratamiento de las LAL de precursores B. Por otra parte, se ha demostrado que la incorporación de blinatumomab en la consolidación ha aumentado la proporción de pacientes que consiguen negativizar la ER, con un

posible efecto favorable en la supervivencia y posiblemente en la disminución del número de pacientes que se asignen a alo-TPH.<sup>6</sup> Ello ha motivado que en el presente protocolo se incluya blinatumomab como consolidación en los pacientes con LAL de precursores B *BCR::ABL1* negativa.

Por otra parte, aunque en el protocolo LAL19 los pacientes con LAL-T no ETP tuvieron la misma probabilidad de supervivencia que los enfermos con LAL de línea B, se pudo constatar que mientras que los pacientes con LAL T cortical y madura tenían una supervivencia excelente (75% a 3 años), los pacientes con LAL proT/preT presentaban una SG a 3 años del 39% (y una IAR del 53%), incluso inferior a la observada en la LAL ETP.<sup>4</sup> Recientemente, dentro de las LAL T inmaduras se ha incluido algún otro grupo como la LAL ETP-*like*.<sup>7</sup> En definitiva, los resultados desfavorables obtenidos en las LAL T inmaduras, en contraste con los resultados más favorables registrados en la LAL T ETP, hacen que sea interesante aplicar a todos ellos el protocolo administrado a las LAL ETP.

Por lo expuesto anteriormente, en el presente protocolo se tratarán de forma diferenciada las LAL de línea B y de línea T y dentro de estas últimas, se tratarían de forma diferente las LAL T más maduras (cortical y madura) de las más inmaduras (ETP, *nearETP*, proT/preT).

## **2. Bases del nuevo protocolo LAL25**

Los fundamentos del protocolo LAL25 son los siguientes:

1. Se incluirán pacientes hasta 65 años que sean candidatos para recibir tratamiento intensivo.
2. Se realizará un tratamiento diferenciado según si la LLA es B o T, y en estas últimas se diferenciará según si se trata de una LLA-T inmadura o madura.
3. Se mantendrá el tratamiento de inducción realizado en el protocolo LAL-19 por sus buenos resultados tanto en LLA-B como LLA-T.
4. Para las LLA-B: El tratamiento de inducción 2 se realizará con inotuzumab para todos los pacientes (salvo contraindicaciones) que no consigan RC tras la primera inducción.
5. Para las LLA-B: Se incorporará blinatumomab en consolidación en todas las ramas, con un máximo de 4 ciclos en los pacientes de riesgo estándar, y un mínimo de 2 ciclos en los pacientes de alto riesgo, en este caso antes del alo-TPH.
6. Para las LLA-B: Se reducirá el número de ciclos de quimioterapia de consolidación a 4 (dos ciclos con altas dosis de Metotrexato y PEG-ASP, y dos ciclos con citarabina y PEG-ASP).
7. Para las LLA-B: Se asignará a recibir alo-TPH tratamiento de consolidación y mantenimiento, en base a la ER tras el primer ciclo de blinatumomab y no tras la primera inducción como se había realizado en el protocolo LAL-19.
8. Para las LLA-B: Se mantendrán los mismos criterios genéticos de alto riesgo que los utilizados en el protocolo LAL-19.
9. Para las LLA-T: En el último protocolo LAL19, la tasa de RC y la SG fueron inferiores, y la incidencia de recaída superiores en los pacientes con LLA-T de fenotipo inmaduro (RC 68%, SG a 3 a: 39%) respecto las maduras (RC: 95%, SG a 3 a: 75%). Por este motivo, se hará un tratamiento diferencial según si se trata de una LLA-T de fenotipo maduro (cortical+madura) o LLA-T de fenotipo inmaduro (pre-T, pro-T, near-ETP o ETP). En el último caso, los pacientes serán todos asignados a recibir un alo-TPH.
10. Para las LLA-T: Se cambian los criterios genéticos y se utilizará la última firma genética publicada por el grupo cooperativo francés GRAALL (Simonin, M. Blood 2024), para decidir el tratamiento después de la primera consolidación en los pacientes con LLA-T madura. Los pacientes con LLA-T inmadura serán todos asignados a recibir un alo-TPH.

### **3. Objetivos**

#### **A. Objetivo general**

Disponer de un protocolo común para el tratamiento de los pacientes adultos con LALBCR::*ABL1* negativa, en el que se pretende **mejorar la SG en comparación con el protocolo LAL-19** introduciendo las siguientes modificaciones:

##### **En la LLA-B:**

1. En la inclusión de pacientes: Se incluirán pacientes hasta 65 años que sean candidatos a recibir tratamiento intensivo.
2. El tratamiento de inducción 2 para los pacientes refractarios será con inotuzumab para todos los pacientes (salvo contraindicaciones).
3. En el tratamiento de consolidación de las LLA-B: Se incluirá tratamiento con blinatumomab en todos los pacientes en RC, independientemente del valor de su ER en este momento. Además, se reducirán los ciclos de quimioterapia de consolidación a 4 (dos ciclos con altas dosis de Metotrexato y PEG-ASP, y 2 ciclos con citarabina y PEG-ASP), y se intercalarán con 4 ciclos de blinatumomab.
4. La asignación a alo-TPH o a consolidación/mantenimiento: Se hará en base al valor de ER obtenido tras el primer ciclo de blinatumomab. Además, en los pacientes en RC1 y ER negativa, se considerará en este punto el riesgo genético, que si es favorable determinará su asignación a consolidación/mantenimiento.
5. Se realizará tratamiento de mantenimiento con reinducciones durante un año tras finalizar la consolidación, y este se realizará con reinducciones cada 3 meses y terapia intratecal (TIT).
6. Se realizará tratamiento de mantenimiento sin reinducciones tras finalizar el primer año de reinducciones con mantenimiento, por un total de 6 meses.

##### **En las LLA-T:**

1. Se diferenciarán las LLA T maduras e inmaduras, y el tratamiento será distinto en estos subtipos.
2. Se considerará LLA T de alto riesgo además de las ETP-LLA, las pro-T, *near-ETP* y las pre-T, por lo que tras inducción y un ciclo de consolidación, recibirán un TPH precoz.
3. El resto de pacientes, seguirán un tratamiento basado en el protocolo LAL-19, y se asignarán a quimioterapia de consolidación/mantenimiento o TPH según características de riesgo genético y de ER.
4. La asignación a TPH o consolidación/mantenimiento se hará en base a la ER tras el primer ciclo de consolidación, y según el riesgo genético al diagnóstico.

#### **B. 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 variación de la ER entre el final de la inducción-1 y tras el primer ciclo de consolidación con blinatumomab (en LLA-B).
3. Conocer la frecuencia de pacientes que se asignan al brazo de alo-TPH exclusivamente en función de los criterios genéticos de alto riesgo.
4. Conocer la respuesta al tratamiento de cada uno de los subtipos mayoritarios de LAL de precursores B, para evaluar si existe una respuesta diferencial al incluir blinatumomab.
5. Conocer el efecto del blinatumomab en la frecuencia de reacciones alérgicas e inactivación silente de PEG-asparaginasa (en la LLA-B).

#### **4. Criterios de inclusión**

- LAL *de novo*.
- Edad de 18-65 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 e investigación básica y translacional (**Ver Anexo 1**).

#### **NOTAS:**

1. Los pacientes con **linfoma linfoblástico** se tratarán según su fenotipo, la infiltración de blastos en la MO/SP, el valor de ER (si está disponible) y el estudio genético inicial. Al final del protocolo (Anexo 7), se darán unas recomendaciones sobre el tratamiento y la reevaluación en el paciente con linfoma linfoblástico, específicamente para aquellos pacientes que no presentan afectación medular al diagnóstico.
2. En espera de los resultados del análisis de los casos del protocolo LAL 2019, 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 (pendiente del análisis de los pacientes incluidos en el protocolo LAL19).

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 genético no sea valorable** por cualquier razón, se asignarán a aloTPH o a quimioterapia en función del nivel de ER tras el primer ciclo de blinatumomab (para las LAL B) o del nivel de ER y el fenotipo tras la primera consolidación con metotrexato (para las LAL-T).
- Los pacientes con **LAL B en los que el estudio de ER al final del primer ciclo de blinatumomab no sea valorable** por la razón que sea (p. ej.: fenotipo no informativo, motivos técnicos, etc.), se repetirá su determinación en un plazo de 7 días, y en caso de que siga sin ser valorable, se asignarán a aloTPH o a quimioterapia en función de la ER al final de la inducción (si se dispone de ellas) y de los resultados del estudio genético.
- Los pacientes con **LAL T en los que el estudio de ER al final de la primera consolidación no sea valorable** se asignarán aloTPH o a quimioterapia en función de los resultados del estudio genético y de la ER a final de la inducción (si se dispone de ellas).

## **5. Criterios de exclusión**

### **Cualquiera de los siguientes:**

1. Edad > 65 años. Estos pacientes pueden incluirse en el protocolo **LAL OLD2025**.
2. 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**.
3. LAL B Ph (*BCR::ABL1*) positiva. Para estos pacientes se dispone del protocolo **LAL-Ph22**.
4. Crisis blástica linfocítica de la leucemia mieloide crónica. Estos enfermos pueden tratarse con el protocolo **LAL-Ph22**.
5. Pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, valvular o cardiopatía hipertensiva, que contraindiquen el empleo de antraciclinos.
6. Pacientes con hepatopatía crónica en fase de actividad.
7. Enfermos con insuficiencia respiratoria crónica grave.
8. Insuficiencia renal moderada-grave no debida a la LAL (a criterio del investigador)
9. Trastornos neurológicos graves, no debidos a la LAL, que contraindiquen el uso de estos tratamientos (especialmente blinatumomab).

10. Antecedentes de pancreatitis clínicamente valorable y a criterio del investigador (teniendo en cuenta la fecha de la pancreatitis, grado previo y secuelas).
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), no atribuible a la LAL.

## 6. Pruebas iniciales

### 6.1. Obligatorias

#### 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.
- TC torácica y abdominal en los casos de linfoma linfoblástico
- 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.
- **Aspirado medular**, con tinción de May-Grünwald-Giemsa y, a criterio de cada centro, las siguientes reacciones citoquímicas: peroxidasas, 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.

**NOTA: Es muy importante enviar para el estudio centralizado muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de MO extraída.**

- 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 (ver anexo 2).
- **Examen citológico del líquido cefalorraquídeo** tras citocentrifugación. La práctica de estudio citofluorométrico es opcional puesto que, a fecha de hoy, el diagnóstico es citológico.
- **Estudio inmunofenotípico** de m.o. (preferentemente) o s.p., con los siguientes marcadores:
  - Línea B: **CD19, CD10, CD20, CD22, CD79a citoplasmático (cCD79a),** CD38, cadenas  $\mu$  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,** CD123y 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, y el informe se colgará en el registro del paciente en la base de datos (RedCAP)
- **Biología molecular y/o FISH**
  - Reordenamiento *BCR::ABL1* en los enfermos con LAL de línea B,
  - Reordenamiento *ETV6::RUNX1* en 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.)

**NOTA:** Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.

- **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).

**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
Deleción <i>IKZF1</i>	<i>PHF6</i>	<i>TP53</i>	<i>NOTCH1</i>
Deleción <i>CDKN2A/B</i>	<i>PTEN</i>		<i>FBXW7</i>
Deleción <i>TP53</i>	<i>IKZF1</i>		<i>PHF6</i>
Hipodiploidía de <40 cromosomas	<i>TP53</i>		<i>EP300</i>
			<i>NRAS</i>
			<i>KRAS</i>
			<i>PTEN</i>
			<i>PIK3R1</i>
			<i>PIK3CA/D</i>
			<i>TP53</i>
			<i>IKZF1</i>
			<i>DNMT3A</i>
			<i>IDH1</i>
			<i>IDH1</i>

**NOTA LAL-T:** Para poder disponer de células frescas para el análisis de pacientes con LLA-T, LLT o una MPAL con componente T y acelerar y mejorar su caracterización genética, se enviará muestra fresca al laboratorio de LLA-T, del Instituto Josep Carreras (IJC, dirección, anexo 3, página 83)

**NOTA LAL-B:** Se informará a los centros de la presencia de fenotipos LLA Ph-like,

aunque estos no cambien la actitud terapéutica. Se recomienda seguir el protocolo sin modificaciones, aunque se trate de esta entidad. Una vez se disponga de información más sólida sobre las alteraciones genéticas definitorias de LAL Ph-like en nuestros pacientes, se podrían efectuar enmiendas al protocolo para incluir estas alteraciones en la toma de decisiones.

## **6.2 Opcionales (a realizar en el centro donde se tratará al enfermo)**

- TC craneal.
- Radiografía seriada esquelética.
- TC torácica y abdominal, en casos sin linfoma linfoblástico
- Fondo de ojo
- 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).

## 7. Definiciones empleadas en el estudio

### LAL

Presencia de >20% de linfoblastos en la medula ósea (OMS, 2022)

### Variedades inmunológicas de LAL

#### Leucemias linfoblásticas de línea B

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

#### Leucemias linfoblásticas de línea T

	cCD3	sCD3	CD7	CD1a	TdT	CD2	CD5	CD4/CD8
<b>Early T-cell precursor(ETP)*</b>	±	-	+	-	±	-	-	-
<b>Near ETP*</b>	±	-	+	-	+	-	+	-
<b>Pro-T</b>	+	-	+	-	+ o ±	-	-	-/-
<b>Pre-T</b>	+	±	+	-	+ o ±	+	+	-/- o +/+
<b>Tímica cortical</b>	+	+	+	+	±	+	+	± / ±
<b>Tímica madura</b>	+	+	+	-	± o -	+	+	+/- o -/+

\*Con expresión de marcadores asociados a célula *stem* o precursor mieloide como CD117, CD34, CD11b, CD13, CD33, CD65 y HLADR según los criterios OMS 2016<sup>15</sup>

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

### 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 estudio la 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.

### **LAL con genética desfavorable**

Cualquiera de los siguientes:

#### **En la LAL de precursores B**

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

**NOTA importante:** La LAL Ph-like por sí misma no se considera de riesgo alto (aunque sus alteraciones genéticas asociadas con frecuencia la hagan considerar así), ya que hay evidencias de que responden bien a Blinatumomab

#### **En la LAL-T**

- Serán LLA-T de **riesgo estándar**:  
Pacientes con mutaciones en NOTCH1/FBXW7 y/o PHF6\_alt y/o EP300\_mut **sin mutaciones en N/KRAS** y/o alteraciones en la vía de PI3K/AKT (PTEN\_alt y/o PIK3R1\_mut y/o PIK3CA/D\_mut) y/o TP53\_alt y/o DNMT3A\_mut y/o IDH1/2\_mut y/o IKZF1\_alt. **Es decir, pacientes con mutación de NOTCH1 y/o FBXW7 y/o PHF6 y/o EP300, sin ninguna mutación más.**
- Serán LLA-T de **alto riesgo**:  
Pacientes **con mutaciones de N/KRAS** y/o alteraciones en la vía de PI3K/AKT (PTEN y/o PIK3R1 y/o PIK3CA/D) y/o alteraciones de TP53 y/o mutaciones de DNMT3A, y/o mutaciones de IDH1/2\_mut, y/o alteraciones de IKZF1, **con o sin mutaciones en NOTCH1/FBXW7\_mut y/o PHF6\_alt y/o EP300\_mut**; además de pacientes con **otro tipo de alteraciones.**

**Dada la complejidad del estudio mutacional en la LAL-T, se informará a los investigadores con los términos “riesgo alto” o “riesgo estándar”**

### **Muerte en inducción**

Muerte durante el tratamiento de inducción independientemente de la causa y del

estado de respuesta de la LAL.

### **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.

### **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.  
Se efectuará un subanálisis de los pacientes que logren ER<0,001% al final de la inducción.

### **Fracaso**

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

### **Muerte en RC**

Muerte en cualquier momento, después de alcanzar la RC.

### **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.

### **Supervivencia global**

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

### **Supervivencia libre de enfermedad**

Intervalo de tiempo entre la fecha de la RC hasta la recaída, muerte por cualquier

causa o último control.

### **Duración de la RC**

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

### **Supervivencia libre de evento**

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

### **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.

### **Aclaramiento de la ER**

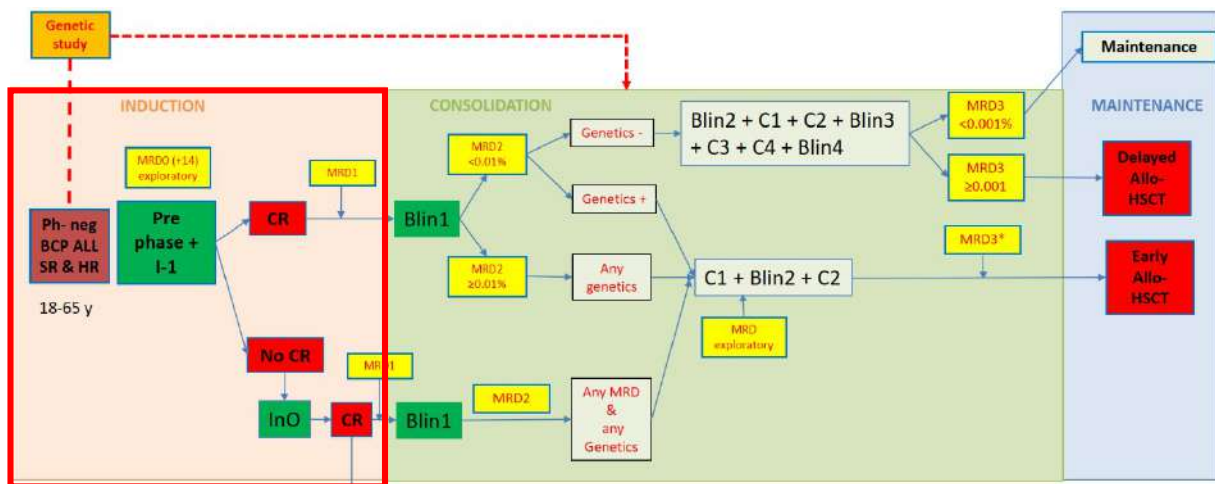
- **Estándar:** ER <0,01% al final del primer ciclo de blinatumomab y <0,001% al final de la consolidación en los pacientes asignados a quimioterapia.
- **Desfavorable:**
  - ER ≥0,01% al final del primer ciclo de blinatumomab, o
  - ER ≥0,001% al final de la consolidación en pacientes que habían logrado una ER <0,01% al final de la inducción.

## 8. Diseño del estudio y tratamiento

En este protocolo se diferenciarán los tratamientos según si se trata de LLA tipo B o tipo T, y dentro de estas últimas, entre T maduras y T inmaduras.

Los pacientes con **linfoma linfoblástico** se tratarán según su fenotipo, la infiltración de blastos en la MO/SP, el valor de ER (si está disponible) y el estudio genético inicial. Al final del protocolo (Anexo 7), se darán unas recomendaciones sobre el tratamiento y la reevaluación en el paciente con linfoma linfoblástico, específicamente para aquellos pacientes que no presenten afectación medular al diagnóstico.

### 8.1. LLA de precursores B:



#### 8.1.1. Prefase:

- **Prednisona** 60 mg/m<sup>2</sup>, po o iv, hasta la caracterización de la LAL, con un máximo de 7 días.
- Tratamiento **triple intratecal**
  - Metotrexato: 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.

#### 8.1.2. Inducción-1

- **Vincristina:** 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg) i.v. días 1, 8, 15 y 22
- **Daunorubicina:** 45 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-3
- **Prednisona:**
  - 60 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 1 a 14

- 30 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 15 a 21
- 15 mg/m<sup>2</sup> y día i.v. o p.o., días 22 a 28
- **PEG-asparaginasa** 1500 UI/m<sup>2</sup>, iv, en 120 min, días 16 y 29.
  - La dosis del día 16 debe separarse al menos 12h de la de VCR (se recomienda administrar la vincristina al menos 12 horas antes de la PEG-ASA).
  - Se reducirá a 500 UI/m<sup>2</sup> en las siguientes situaciones:
    - Edad superior a 50 años.
    - Índice de masa corporal (IMC) superior a 30.
    - Antecedentes de hepatopatía, esteatosis hepática, fibrosis hepática (fibroscan) o alteración de las pruebas de función hepática.
  - Si aparece toxicidad hepática de grado  $\geq 3$  con la dosis del día 15, se suprimirá la del día 29. Si aparece toxicidad grado 2 o inferior, se valorará individualmente el ajuste de la dosis de día 29 (a 1000 UI o 500 UI).
  - 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/m<sup>2</sup> 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.
  - Dada la ausencia de evidencia firme sobre la profilaxis antitrombótica durante el uso de PEG-ASP, puede utilizarse HBPM y/o concentrados de antitrombina III (si la actividad de ATIII es <60%) a criterio del investigador.

- **Administración de Rituximab.**

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

- Administración IV a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/d durante la inducción-1 (días 1 y 7), y en todos los bloques de quimioterapia de consolidación (día 1 de cada ciclo). En total, un paciente de riesgo estándar recibirá 6 dosis de rituximab.
  - Cada infusión de rituximab se efectuará antes de la quimioterapia. Si coincidiera con la administración de prednisona, ésta se administraría antes del rituximab.
- 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, más 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.

#### **Evaluación al final de la inducción-1:**

Se realizará AMO con estudio morfológico y determinación centralizada de ER mediante citofluorometría. **La determinación de ER en este punto no será decisoria del tratamiento a seguir**, pero nos proporcionará información útil para conocer cuánto se profundiza la negatividad de la ER tras el primer ciclo de consolidación.

**NOTA:** Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.

<b>SITUACIÓN</b>	<b>ACTITUD</b>	<b>OBSERVACIONES</b>
No RC citológica con Inducción-1	<b>Inducción-2, con Inotuzumab (o con FLAG-Ida si contraindicación a inotuzumab)</b>	Si no RC con Inducción-2, se excluirá al paciente del protocolo.
RC independientemente de la ER	<b>Consolidación 1 (Blinatumomab 1)</b>	

### **8.1.3. Inducción-2**

#### **Inotuzumab (1 ciclo)**

- Dosis total 1,8 mg/m<sup>2</sup> fraccionado en 3 dosis: Día 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), día 8 (0,5

mg/m<sup>2</sup>) y día 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>)

#### Profilaxis del SNC

- Metotrexato (MTX): 12 mg día 1.
- Citarabina (ARA-C): 30 mg día 1.
- Hidrocortisona: 20 mg día 1.

**NOTA: si el paciente presenta toxicidad que impide la administración de inotuzumab, se administrará FLAG-IDA, a criterio del investigador.**

#### FLAG-IDA

- **Idarubicina** 12 mg/m<sup>2</sup>, i.v., días 1, 3 y 5
- **Fludarabina** 30 mg/m<sup>2</sup>, i.v., días, 1 a 5
- **Ara-C** 2 g/m<sup>2</sup>, i.v., días 1 a 5 (1g/m<sup>2</sup> 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

#### Evaluación al final de la inducción-2:

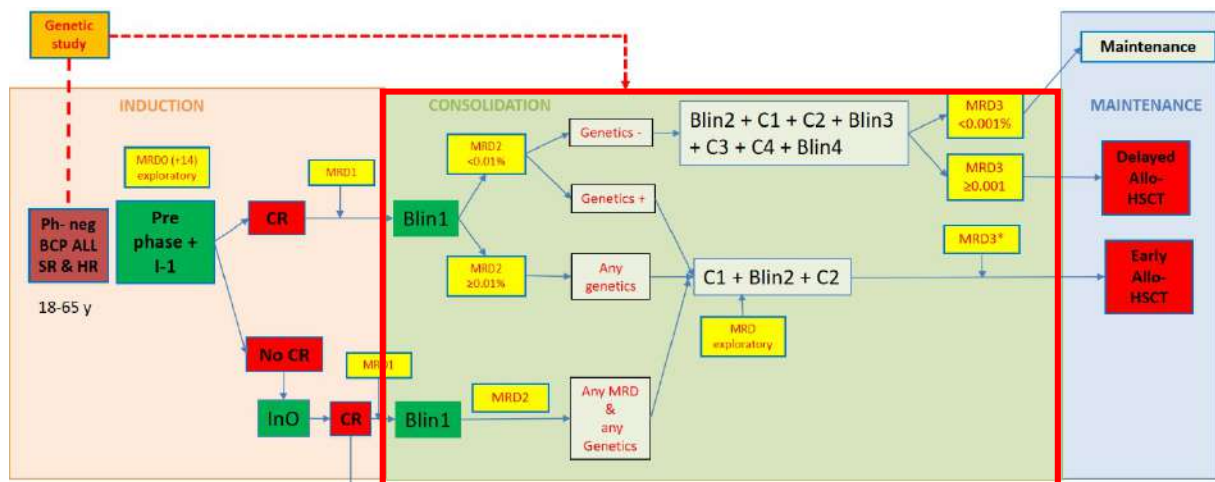
Se efectuará un AMO con **estudio morfológico**, con **determinación centralizada de la ER mediante citofluorometría**.

**NOTA: Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.**

SITUACION	ACTITUD	OBSERVACIONES
No RC morfológica	<b>Exclusión del protocolo</b>	La terapia CAR T seria la opción más eficaz
RC morfológica independientemente de la genética y la ER	<b>Consolidación 1 (Blinatumomab 1)</b>	

#### 8.1.4. Tratamiento de consolidación

Consistirá en la administración de **4 bloques de quimioterapia intensiva alternos con 4 ciclos de blinatumomab iv**. Esta fase de tratamiento se iniciará a las dos semanas de la administración de la última dosis de citostáticos y siempre que el paciente tenga una cifra de granulocitos + monocitos >1,5x10<sup>9</sup>/L y plaquetas superiores a 100x10<sup>9</sup>/L. En cualquier caso, entre dosis de PEG-ASP debe haber un intervalo mínimo de 2 semanas.



### Blinatumomab 1 (Blin1)

- **Blinatumomab 28 mcg/día** (o 15 mcg/día en <45 Kg) en infusión continua (D1-28)
- Tratamiento **triple intratecal** el día 1.

Se administrará blinatumomab como una **infusión intravenosa continua** a una tasa de flujo constante utilizando una bomba de perfusión durante un período de hasta 96 horas. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y tener una alarma.

Cada ciclo de tratamiento con blinatumomab consta de 28 días (4 semanas) de infusión intravenosa continua seguido de un **intervalo de 14 días (2 semanas) sin tratamiento** (42 días en total).

Las dosis de blinatumomab serán las que se mencionan en la tabla siguiente:

Peso corporal	Ciclos de consolidación (ciclos 1-4)	
	Días 1-28	Días 29-42
Igual o superior a 45 kg (dosis fija)	28 µg/día	Intervalo de 14 días sin tratamiento
Inferior a 45 kg (dosis en función del ASC)	15 µg/m <sup>2</sup> /día (no se deben superar los 28 µg/día)	Intervalo de 14 días sin tratamiento

### **Medicación concomitante y pre-medicación:**

- Se deben administrar 20 mg de **dexametasona** por vía intravenosa entre 1-6 horas antes del inicio de cada ciclo de tratamiento con blinatumomab.
- Se recomienda el uso de **paracetamol** (u otros antipiréticos) las primeras 48 horas de cada ciclo de tratamiento.

- La profilaxis con tratamiento anticomunal no está recomendada en general.

### Hospitalización:

- Se recomienda la hospitalización durante los **3 primeros días** del primer ciclo y los 2 primeros días del segundo ciclo (valorar en ciclos posteriores según tolerancia y toxicidad).
- En pacientes con antecedentes o presencia de enfermedad clínicamente relevante del sistema nervioso central (SNC) se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 10-14 días del primer ciclo.

### Consideraciones importantes sobre su interrupción:

- Interrupción de blinatumomab inferior a 4 horas: se puede reiniciar a la misma dosis y hacer vigilancia estrecha.
- Interrupción de blinatumomab superior a 4 horas: se recomienda administrar nuevamente dexametasona 20 mg previo a su reinicio y realizar vigilancia estrecha.
- Interrupción inferior a 7 días tras un evento adverso: continuar con el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión, incluidos los días anteriores y posteriores a la interrupción en ese ciclo.
- Interrupción superior a 7 días tras un evento adverso: iniciar un nuevo ciclo con todas las medidas necesarias de inicio de ciclo.
- Interrupción superior a 14 días tras un evento adverso (debido a toxicidad prolongada): se debe interrumpir blinatumomab permanentemente (salvo excepciones).

**NOTA:** Tras finalizar el ciclo de blinatumomab (entre D29 y D42) se realizará estudio centralizado. Se realizará AMO con estudio morfológico y determinación centralizada de ER mediante citofluorometría.

NOTA: Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.

➔ En este punto, y según los resultados de ER y de genética al diagnóstico, se asignará al paciente a recibir un TPH alogénico o a seguir con tratamiento de consolidación y mantenimiento, según:

SITUACIÓN	ACTITUD	OBSERVACIONES
RC tras consolidación-1, ER <0,01% y ausencia de genética desfavorable	<b>Consolidación: Blinatumomab 2 y seguir con la consolidación de riesgo estándar.</b>	Riesgo estándar: 3 ciclos más de blinatumomab intercalados con 4 ciclos de quimioterapia.
RC tras consolidación-1, ER <0.01% y genética	<b>Consolidación: Primer ciclo de</b>	Riesgo alto: 1 ciclo

<p><b>desfavorable</b></p> <p><b>ER≥0,01% tras consolidación-1, independientemente de la genética</b></p>	<p><b>consolidación con Metotrexato y seguir con la consolidación de alto riesgo.</b></p>	<p>de blinatumomab y 2 ciclos de quimioterapia</p>
---	---	--

- **Blinatumomab 2 (Blin2).** Iniciar este ciclo al menos tras 2 semanas de descanso del ciclo previo de blinatumomab. Se seguirá el mismo esquema que con el primer ciclo de blinatumomab (ver consolidación 1).
  - **Blinatumomab 28 mcg/día** (o 15 mcg/día en <45 Kg) en infusión continua (D1-28)
  - Tratamiento **triple intratecal** el día 1.

Si en algún momento de la consolidación se objetiva un aumento de la ER con positividad a nivel local, se enviará un estudio centralizado confirmatorio a las 1-2 semanas. En caso de que se confirme la positividad, se retirará al paciente del protocolo para recibir otros tratamientos (ensayo clínico, CAR-T...) y en caso de no poder recibir otros tratamientos, se podría proceder directo al TPH alogénico.

**NOTA: Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.**

- **C1 (1er bloque de quimioterapia de consolidación):** Iniciar este ciclo al menos tras 2 semanas de descanso del ciclo previo de blinatumomab.
  - **Dexametasona:**
    - 20 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v. días 1-5
    - 10 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 6
    - 5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 7
    - 2,5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 8
  - **Vincristina:** 1,5 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v., (máximo 2 mg) días 1 y 8.
  - **Metotrexato:**
    - 3 g/m<sup>2</sup>, i.v en 24 horas, día 1 para LAL de línea B y 5 g/m<sup>2</sup> para LAL-T.
    - En pacientes >50 años, reducir MTX a 1,5 g/m<sup>2</sup> en ambos tipos de LAL.
    - Para su administración, y la del tratamiento de rescate, deben seguirse las normas que se especifican más adelante.
  - **PEG-ASA** 1500 U/m<sup>2</sup> día 3.
    - Reducir a 500 UI/m<sup>2</sup> 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) o con hepatotoxicidad previa (u otra relevante) la dosis de PEG-ASP será de 500 UI/m<sup>2</sup>

- 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/m<sup>2</sup> 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.
  - Dada la ausencia de evidencia firme sobre la profilaxis antitrombótica durante el uso de PEG-ASP, puede utilizarse HBPM y/o concentrados de antitrombina III (si la actividad de ATIII es <60%) a criterio del investigador.
- Tratamiento **triple intratecal** el día 1.
  - **Administración de Rituximab.**  
A título de recomendación siguiendo la pauta referida en el estudio fase III,<sup>12</sup> puede seguirse la siguiente pauta en pacientes con LAL de precursores B y expresión de CD20 >20%:
    - Administración IV a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/d durante la inducción-1 (días 1 y 7), y en todos los bloques de quimioterapia de consolidación (día 1 de cada ciclo). En total, un paciente de riesgo estándar recibirá 6 dosis de rituximab.
    - Cada infusión de rituximab se efectuará antes de la quimioterapia. Si coincidiera con la administración de prednisona, ésta se administraría antes del rituximab.

Si en algún momento de la consolidación se objetiva un aumento de la ER con positivización a nivel local, se enviará un estudio centralizado confirmatorio a las 1-2 semanas. En caso de que se confirme la positividad, se retirará al paciente del protocolo para recibir otros tratamientos (ensayo clínico, CAR-T...) y en caso de no poder recibir otros tratamientos, se podría proceder directo al TPH alogénico.

**NOTA: Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.**

- **C2 (2º bloque de quimioterapia de consolidación):**

- **Dexametasona:**
  - 20 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v. días 1-5
  - 10 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 6
  - 5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 7
  - 2,5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 8
- **Citarabina (ARA-C):**
  - 2 g/m<sup>2</sup> 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-ASA** 1500 U/m<sup>2</sup> día 3.
  - Reducir a 500 UI/m<sup>2</sup> 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) o con hepatotoxicidad previa (u otra relevante) la dosis de PEG-ASP será de 500 UI/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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.
  - Dada la ausencia de evidencia firme sobre la profilaxis antitrombótica durante el uso de PEG-ASP, puede utilizarse HBPM y/o concentrados de antitrombina III (si la actividad de ATIII es <60%) a criterio del investigador.
- Tratamiento **triple intratecal** el día 4 (se administra este día para separar el tratamiento intratecal del ARA-C a dosis altas).
- **Administración de Rituximab.**

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

  - Administración IV a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/d durante la inducción-1 (días 1 y 7), y en todos los bloques de quimioterapia de consolidación (día 1 de cada ciclo). En total, un paciente de riesgo estándar recibirá 6 dosis de rituximab.
  - Cada infusión de rituximab se efectuará antes de la quimioterapia. Si coincidiera con la administración de prednisona, ésta se administraría antes del rituximab.
- **Blinatumomab 3 (Blin3).** Se seguirá el mismo esquema que con el primer ciclo de blinatumomab (ver consolidación 1).
  - **Blinatumomab 28 mcg/día** (o 15 mcg/día en <45 Kg) en infusión continua (D1-28)
  - Tratamiento **triple intratecal** el día 1.
- **C3 (3r bloque de quimioterapia de consolidación): igual que C1. Iniciar este ciclo al menos tras 2 semanas de descanso del ciclo previo de blinatumomab.**

Si en algún momento de la consolidación se objetiva un aumento de la ER con positividad a nivel local, se enviará un estudio centralizado confirmatorio a las 1-2 semanas. En caso de que se confirme la positividad, se retirará al paciente del protocolo para recibir otros tratamientos (ensayo clínico, CAR-T...) y en caso de no poder recibir otros tratamientos, se podría proceder directo al TPH alogénico.

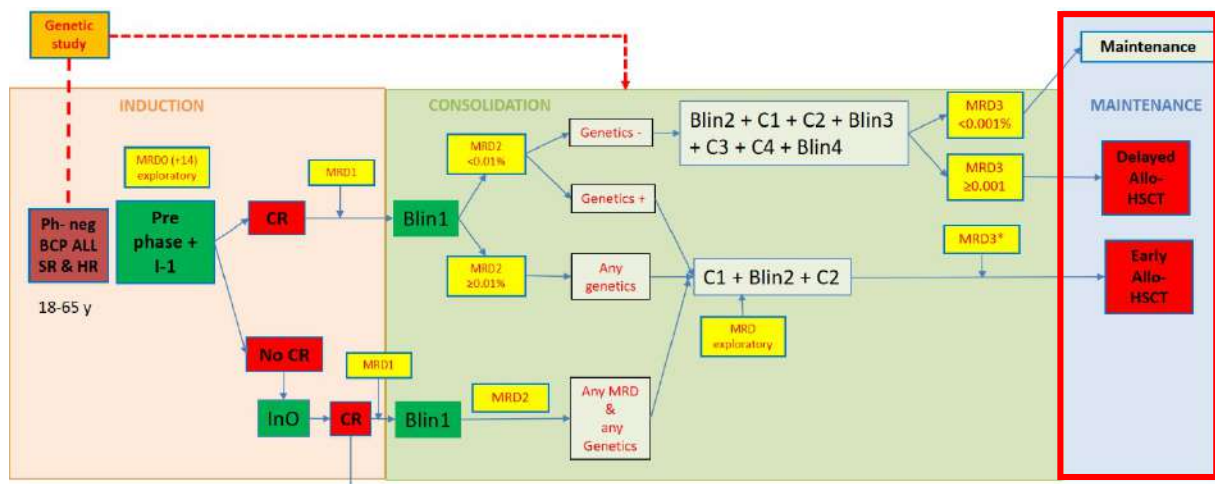
**NOTA:** Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.

- **C4 (4º bloque de quimioterapia de consolidación):** igual que C2.
- **Blinatumomab-4 (Blin4):** Se seguirá el mismo esquema que con el primer ciclo de blinatumomab (ver consolidación 1).
  - **Blinatumomab 28 mcg/día** (o 15 mcg/día en <45 Kg) en infusión continua (D1-28)
  - Tratamiento **triple intratecal** el día 1.

**NOTA:** Al finalizar todos los ciclos de consolidación se realizará una evaluación centralizada con AMO (evaluación morfológica y por citometría de flujo).

SITUACION	ACTITUD	OBSERVACIONES
RC y ER < 0,001%	<b>Consolidación tardía y mantenimiento</b>	
RC y ER ≥ 0,001%	<b>Alo TPH tardío</b>	

#### **8.1.5. Tratamiento de mantenimiento (común para las LLA-B y LLA-T maduras de riesgo estándar)**



El tratamiento de mantenimiento **se iniciará a las 2 semanas tras finalizar el último ciclo de blinatumomab** y consistirá en:

### **M1: Mantenimiento + reinducciones**

El tratamiento de mantenimiento iniciará aproximadamente a las 40 semanas del diagnóstico y si el paciente presenta una cifra de granulocitos y monocitos  $>1,5 \times 10^9/L$ , y plaquetas  $>100 \times 10^9/L$ . Este consistirá en la administración de quimioterapia continua (mercaptopurina y metotrexato) junto a reinducciones hasta completar el primer año tras finalizar el tratamiento de consolidación.

Este tratamiento consistirá en:

- **Mantenimiento**
  - **Mercaptopurina (MP)** 50 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o.
  - **MTX** 20 mg/m<sup>2</sup> y semana, i.m. o p.o.
- **Reinducciones**
  - **VCR:** 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg), i.v., **día 1 cada 3 meses (total 4 reinducciones)**.
  - **PDN:** 60 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., **días 1 a 7 cada 3 meses** (total 4 reinducciones).
  - Triple **terapia intratecal**, día 1 de ciclo de reinducción (total de 4).

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

- **Modificación de dosis.** En caso de toxicidad hematológica se recomienda ajustar las dosis de 6-MP y MTX según la tabla siguiente:

Leucocitos	Plaquetas	Dosis	
		6-MP	MTX
2-3 x10 <sup>9</sup> /L	100-150 x10 <sup>9</sup> /L	2/3	2/3
1.5-2 x10 <sup>9</sup> /L	50-100 x10 <sup>9</sup> /L	1/2	1/2

<1.5 x10 <sup>9</sup> /L	<50 x10 <sup>9</sup> /L	Suspender temporalmente
--------------------------	-------------------------	-------------------------

Si el paciente presenta toxicidad hepática se deberá ajustar la dosis del tratamiento: Si bilirrubina > 1,5 mg/dL, reducir la dosis de MTX un 20% y si persiste, reducir la de MP un 20% adicional.

**NOTA:** Al finalizar el mantenimiento 1 se realizará un estudio de ER centralizado. Si se observa una positividad de la ER, el paciente saldrá del estudio y se realizará tratamiento de rescate.

**NOTA:** Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.

## **M2: Mantenimiento sin reinducciones**

Tras finalizar el primer año de mantenimiento con reinducciones, se iniciará la segunda parte del mantenimiento, que consistirá en la administración de quimioterapia continuada **durante 6 meses:**

- **6-MP** 50 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o.
- **MTX** 20 mg/m<sup>2</sup> y semana, i.m.

**NOTA:** Al finalizar el mantenimiento 2 se realizará un estudio de ER centralizado. Si se observa una positividad de la ER, el paciente saldrá del estudio y se realizará tratamiento de rescate.

- *Modificación de dosis.* En caso de toxicidad hematológica se recomienda ajustar las dosis de 6-MP y MTX según la tabla siguiente:

Leucocitos	Plaquetas	Dosis	
		6-MP	MTX
2-3 x10 <sup>9</sup> /L	100-150 x10 <sup>9</sup> /L	2/3	2/3
1.5-2 x10 <sup>9</sup> /L	50-100 x10 <sup>9</sup> /L	1/2	1/2
<1.5 x10 <sup>9</sup> /L	<50 x10 <sup>9</sup> /L	Suspender temporalmente	

Si el paciente presenta toxicidad hepática se deberá ajustar la dosis del tratamiento: Si bilirrubina > 1,5 mg/dL, reducir la dosis de MTX un 20% y si persiste, reducir la de MP un 20% adicional.

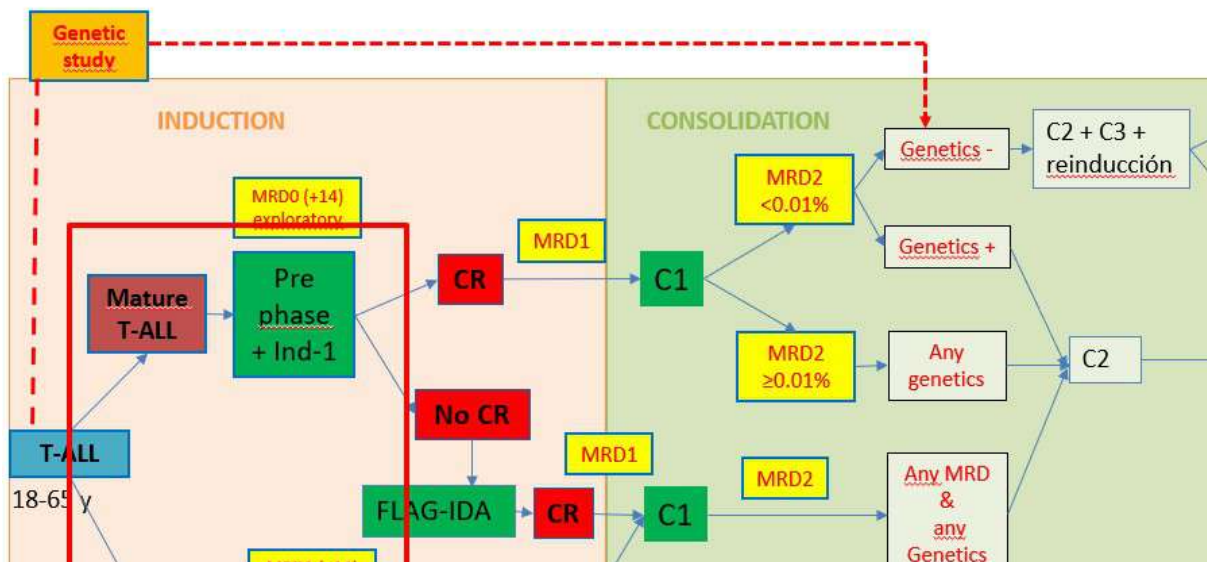
## **DURACIÓN ESPERADA DEL PROTOCOLO:**

42 semanas de inducción/consolidaciones + 48 semanas de mantenimiento con reinducciones + 26 semanas de mantenimiento sin reinducciones: 114 semanas (el equivalente a **2 años y 2-3 meses aproximadamente**).

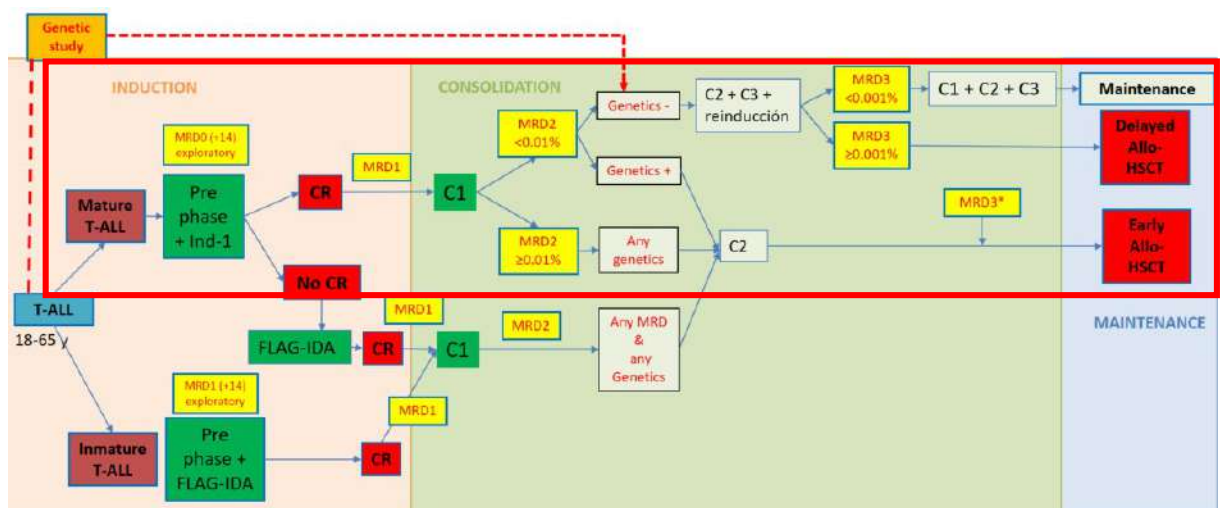
## 8.2. LLA-T:

Los pacientes con **linfoma linfoblástico** se tratarán según su fenotipo, la infiltración de blastos en la MO/SP, el valor de ER (si está disponible) y el estudio genético inicial. Al final del protocolo (Anexo 7), se darán unas recomendaciones sobre el tratamiento y la reevaluación en el paciente con linfoma linfoblástico, específicamente para aquellos pacientes que no presentan afectación medular al diagnóstico.

Para el tratamiento de LLA-T será necesario diferenciarlas por citofluorimetría en **LAL T de fenotipo maduro (T-cortical y T madura)** y **LAL T de fenotipo inmaduro (ETP, y pro-T/ pre-T)**.



### 8.2.1. LLA de fenotipo T maduro (T cortical y T madura):



### 8.2.1.1. Prefase:

- **Prednisona** 60 mg/m<sup>2</sup>, po o iv, hasta la caracterización de la LAL, con un máximo de 7 días.
- Tratamiento **triple intratecal**
  - Metotrexato: 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.

### 8.2.1.2. Inducción-1

- **Vincristina:** 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg) i.v. días 1, 8, 15 y 22
- **Daunorubicina:** 45 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-3
- **Prednisona:**
  - 60 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 1 a 14
  - 30 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 15 a 21
  - 15 mg/m<sup>2</sup> y día i.v. o p.o., días 22 a 28
- **PEG-ASA** 1500 UI/m<sup>2</sup>, iv, en 120 min, días 15 y 29.
  - La dosis del día 15 debe separarse al menos 12h de la de VCR (se recomienda administrar la vincristina al menos 12 horas antes de la PEG-ASA).
  - Se reducirá a 500 UI/m<sup>2</sup> en las siguientes situaciones:
    - Edad superior a 50 años.
    - Índice de masa corporal (IMC) superior a 30.
    - Antecedentes de hepatopatía, esteatosis hepática, fibrosis hepática (fibroscan) o alteración de las pruebas de función hepática.
  - Si aparece toxicidad hepática de grado ≥3 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/m<sup>2</sup> 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.
  - Dada la ausencia de evidencia firme sobre la profilaxis antitrombótica durante el uso de PEG-ASP, puede utilizarse HBPM y/o concentrados de antitrombina III (si la actividad de ATIII es <60%) a criterio del investigador.

- **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, más 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.**

**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**.

**NOTA: Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.**

SITUACIÓN	ACTITUD	OBSERVACIONES
No RC citológica con Inducción-1	<b>Inducción-2 con FLAG-IDA</b>	Si no RC con Inducción-2, se excluirá al paciente del protocolo.
RC con Inducción-1, ER <0,01% independientemente del riesgo genético	<b>Consolidación 1</b>	

### 8.2.1.3. Inducción-2

**FLAG-IDA**

- **Idarubicina** 12 mg/m<sup>2</sup>, i.v., días 1, 3 y 5
- **Fludarabina** 30 mg/m<sup>2</sup>, i.v., días, 1 a 5
- **Ara-C** 2 g/m<sup>2</sup>, i.v., días 1 a 5 (1g/m<sup>2</sup> 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

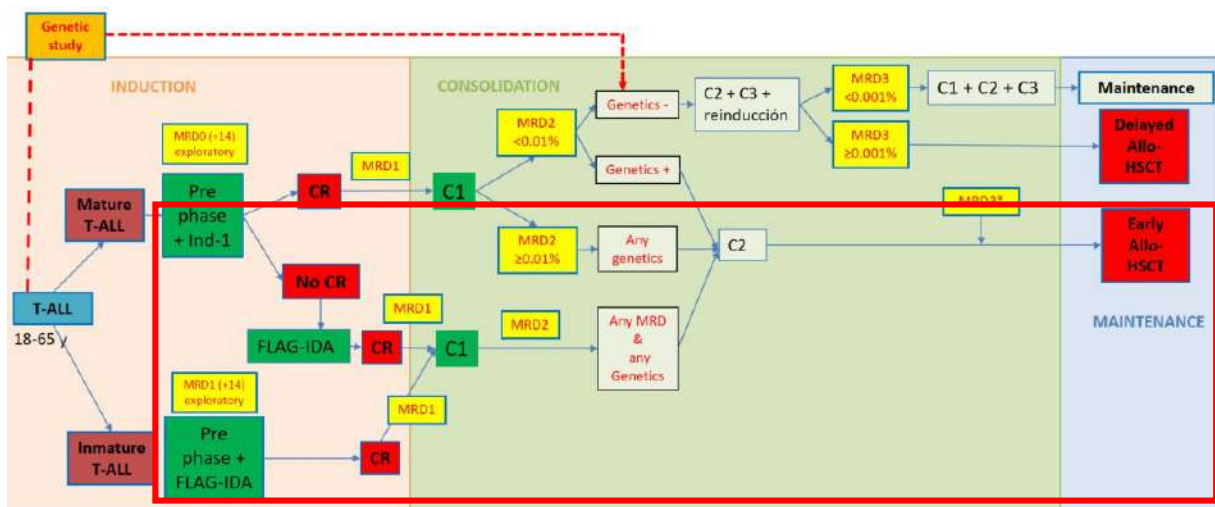
**Evaluación al final de la inducción-2**

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

**NOTA:** Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.

SITUACION	ACTITUD	OBSERVACIONES
No RC morfológica	<b>Exclusión del protocolo</b>	
RC morfológica independientemente de ER y de la genética	<b>Consolidación-1, seguida de alo-TPH</b>	Si el alo-TPH se demorara por motivos logísticos, puede administrarse la consolidación-2 mientras se espera la práctica del mismo.

**8.2.2. LLA-T inmaduras (pro-T/pre-T y ETP):**



**8.2.2.1. Inducción-1:**

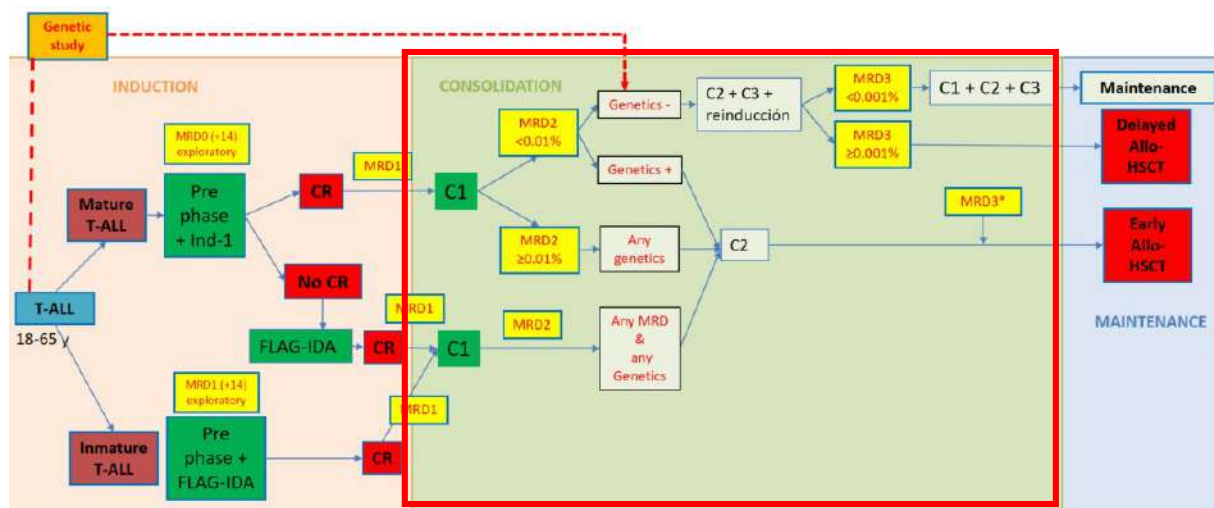
**FLAG-Ida.** Si RC, paso a consolidación precoz.

- **Idarubicina** 12 mg/m<sup>2</sup>, i.v., días 1, 3 y 5
  - **Fludarabina** 30 mg/m<sup>2</sup>, i.v., días, 1 a 5
  - **Ara-C** 2 g/m<sup>2</sup>, 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

Hay estudios que demuestran efectividad de usar **venetoclax** en combinación con quimioterapia (tipo FLAG-ida) en primera línea en LLA-T inmaduras (especialmente ETP-ALL), aunque esta combinación no está aprobada ni financiada para su uso clínico.

**NOTA:** Si el paciente no consigue entrar en RC tras la primera inducción saldrá de protocolo. En esta situación, se priorizará la inclusión en ensayos clínicos. De no haber disponibles, se recomienda emplear combinaciones que incluyan venetoclax o nelarabina combinados con quimioterapia (tipo NECTAR).

## 8.2.2. Tratamiento de consolidación



Sera común para todas las LLA T, independientemente del tipo inmunológico y de la necesidad de recibir un ciclo de inducción o no.

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 neutropenia 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  $100 \times 10^9/L$ .

**NOTA:** 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:**

- **Dexametasona DXM:**
  - 20 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v. días 1-5
  - 10 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 6
  - 5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 7
  - 2,5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 8
- **Vincristina VCR:** 1,5 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v., (máximo 2 mg) días 1 y 8.
- **Metotrexato MTX:**
  - 3 g/m<sup>2</sup>, i.v en 24 horas, día 1 para LAL de línea B y 5 g/m<sup>2</sup> para LAL-T.
  - En pacientes  $>50$  años, reducir MTX a 1,5 g/m<sup>2</sup> 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 UI/m<sup>2</sup> día 3.
  - Reducir a 500 UI/m<sup>2</sup> 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) o con hepatotoxicidad previa (u otra relevante) la dosis de PEG-ASP será de 500 UI/m<sup>2</sup>
  - 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/m<sup>2</sup> 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.
  - Dada la ausencia de evidencia firme sobre la profilaxis antitrombótica durante el uso de PEG-ASP, puede utilizarse HBPM y/o concentrados de antitrombina III (si la actividad de ATIII es  $<60\%$ ) a criterio del investigador.
- **Tratamiento triple intratecal el día 1.**

### **Evaluación al final del primer bloque de consolidación-1:**

Una vez se constate la recuperación hemoperiférica, se efectuará un AMO con estudio morfológico, con determinación centralizada de la ER mediante citofluorometría.

NOTA: Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.

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

SITUACIÓN	ACTITUD	OBSERVACIONES
<b>LLA-T Madura</b>		
ER <0,01% y ausencia de genética desfavorable	Consolidación 2 y 3, seguida de un ciclo de reinducción	
ER <0.01% y presencia de genética desfavorable	Consolidación 2 seguida de aloTPH precoz*	Si el alo-TPH se demorara por motivos logísticos, puede administrarse la consolidación-3 mientras se espera la práctica del mismo.
ER ≥0.01% independientemente de la genética	Consolidación 2 seguida de aloTPH precoz*	Valorar inclusión en ensayo clínico (si está disponible)
<b>LLA-T inmadura</b>		
Independientemente de la ER y de la genética al diagnóstico	Consolidación 2 seguida de aloTPH precoz*	Si el alo-TPH se demorara por motivos logísticos, puede administrarse la consolidación-3 mientras se espera la práctica del mismo.

\*Se realizará un estudio de ER previo al TPH en todos los casos. En general no se recomienda proceder a un TPH a pacientes con ER positiva, aunque por falta de tratamientos disponibles se deberá individualizar cada caso.

### Consolidación-2:

- Dexametasona:
  - 20 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v. días 1-5
  - 10 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 6
  - 5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 7

- 2,5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 8
- **Citarabina (ARA-C):**
  - 2 g/m<sup>2</sup> 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-ASA**1500 U/m<sup>2</sup> día 3.
  - Reducir a 500 UI/m<sup>2</sup> 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) o con hepatotoxicidad previa (u otra relevante) la dosis de PEG-ASP será de 500 UI/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.
  - Dada la ausencia de evidencia firme sobre la profilaxis antitrombótica durante el uso de PEG-ASP, puede utilizarse HBPM y/o concentrados de antitrombina III (si la actividad de ATIII es <60%) a criterio del investigador.
- Tratamiento **triple intratecal** el día 4 (se administra este día para separar el tratamiento intratecal del ARA-C a dosis altas).

**Consolidación-3:** Igual que la consolidación-1.

- **DXM:**
  - 20 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v. días 1-5
  - 10 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 6
  - 5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 7
  - 2,5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 8
- **VCR:** 1,5 mg/m<sup>2</sup>, i.v., días 1 y 8.
- **MTX:**
  - 5 g/m<sup>2</sup> para LAL de línea T.
  - En pacientes de más de 50 años, reducir el MTX a 1,5 g/m<sup>2</sup>
  - Para su administración, y la del tratamiento de rescate, deben seguirse las normas que se especifican más adelante.

- **PEG-ASP** 1500 UI/m<sup>2</sup> día 3.
  - Reducir a 500 UI/m<sup>2</sup> 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) o con hepatotoxicidad previa (u otra relevante) la dosis de PEG-ASP será de 500 UI/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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.
  - Dada la ausencia de evidencia firme sobre la profilaxis antitrombótica durante el uso de PEG-ASP, puede utilizarse HBPM y/o concentrados de antitrombina III (si la actividad de ATIII es <60%) a criterio del investigador.
  
- Tratamiento **triple intratecal** el día 1.

\*\* Para los pacientes que recibirán un TPH precoz, se recomienda efectuar las TIT pre-TPH, durante el acondicionamiento y tras el TPH hasta un mínimo de 12 IT en total, según las recomendaciones de este protocolo.

### **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/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg) i.v. días 1, 8, 15 y 22
- **PDN:**
  - 60 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 1 a 14
  - 30 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 15 a 21
  - 15 mg/m<sup>2</sup> y día i.v. o p.o., días 21 a 28
  
- **PEG-ASA** 1500 UI/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> 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) o con hepatotoxicidad previa (u otra relevante) la dosis de PEG-ASP será de 500 UI/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.
- Dada la ausencia de evidencia firme sobre la profilaxis antitrombòtica durante el uso de PEG-ASP, puede utilizarse HBPM y/o concentrados de antitrombina III (si la actividad de ATIII es <60%) a criterio del investigador.
- Quimioterapia **intratecal triple** los días 1 y 22.

**Evaluación del paciente tras la consolidación precoz + reinducción (solo para pacientes con LLA-T madura)**

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

**NOTA:** Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.

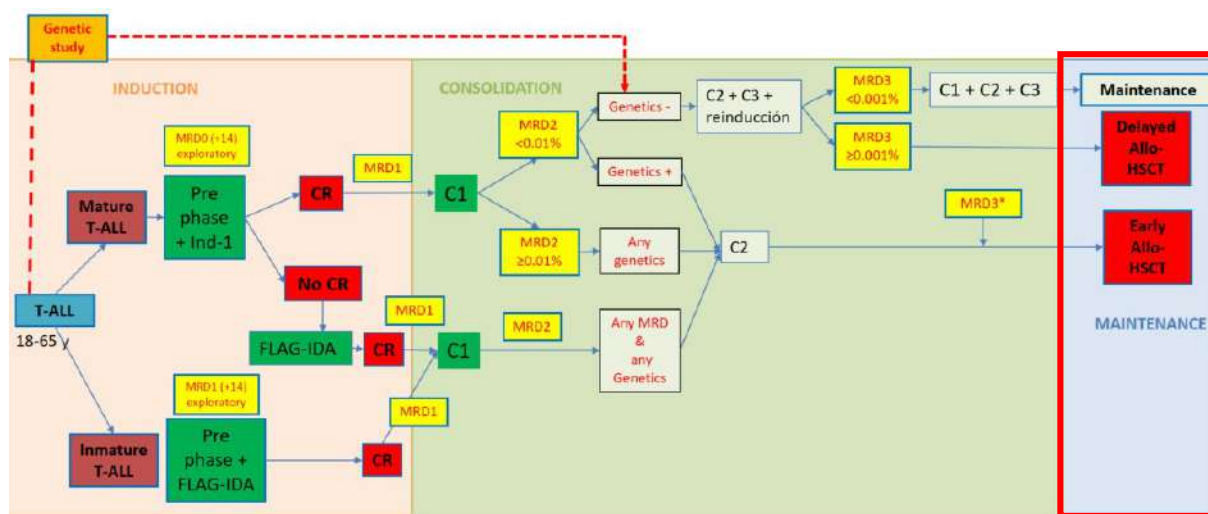
SITUACION	ACTITUD	OBSERVACIONES
<b>Tres ciclos consolidación + reinducción completados</b> - RC y ER <0,001%  - RC y ER ≥0,001%	<b>Consolidación tardía y mantenimiento</b>  <b>Alo TPH tardío</b>	Si hay demora en el alo-TPH, iniciar el bloque 1 de consolidación tardía En su ausencia se efectuará un alo-TPH tan pronto como se pueda.

**Consolidación-1, 2 y 3:** se repetirán los bloques de consolidación 1, 2 y 3 administrados previamente tras la re-inducción.

**NOTA:** Al final de la consolidación tardía se realizará un estudio de ER centralizado. En caso de positivización, se sacará al paciente del protocolo y se seguirá con un tratamiento de rescate.

**NOTA:** Es muy importante enviar muestras de calidad, por lo que se recomienda priorizar para la muestra centralizada los primeros mL de la médula ósea extraída.

## Tratamiento de mantenimiento (común para las LLA-B y LLA-T maduras de riesgo estándar)



### M1: Mantenimiento + reinducciones

El tratamiento de mantenimiento iniciará aproximadamente a las 34 semanas del diagnóstico y si el paciente presenta una cifra de granulocitos y monocitos  $>1,5 \times 10^9/L$ , y plaquetas  $>100 \times 10^9/L$ . Este consistirá en la administración de quimioterapia continua (mercaptopurina y metotrexato) junto a reinducciones hasta completar el primer año tras finalizar el tratamiento de consolidación.

Este tratamiento consistirá en:

- Mantenimiento
  - **6-Mercaptopurina (MP)** 50 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o.
  - **MTX** 20 mg/m<sup>2</sup> y semana, i.m. o p.o.
- Reinducciones
  - **VCR**: 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg), i.v., **día 1 cada 3 meses** (total 4 reinducciones).
  - **PDN**: 60 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 1 a 7 cada **3 meses** (total 4 reinducciones).
  - Triple terapia intratecal, día 1 de ciclo de reinducción (total de 4).

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

- 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  $60 \text{ mg/m}^2$ ). Si bilirrubina  $> 1,5 \text{ mg/dL}$ , reducir la dosis de MTX un 20% y si persiste, reducir la de MP un 20% adicional.

## **M2: Mantenimiento sin reinducciones**

Tras finalizar el primer año de mantenimiento con reinducciones, se iniciará la segunda parte del mantenimiento, que consistirá en la administración de quimioterapia continua, durante 6 meses:

- MP  $50 \text{ mg/m}^2$  y día, p.o.
- MTX  $20 \text{ mg/m}^2$  y semana, i.m.

- *Modificación de dosis.* En caso de toxicidad hematológica se recomienda ajustar las dosis de 6-MP y MTX según la tabla siguiente:

Leucocitos	Plaquetas	Dosis	
		6-MP	MTX
$2-3 \times 10^9/L$	$100-150 \times 10^9/L$	2/3	2/3
$1.5-2 \times 10^9/L$	$50-100 \times 10^9/L$	1/2	1/2
$<1.5 \times 10^9/L$	$<50 \times 10^9/L$	Suspendir temporalmente	

Si el paciente presenta toxicidad hepática se deberá ajustar la dosis del tratamiento: Si bilirrubina  $> 1,5 \text{ mg/dL}$ , reducir la dosis de MTX un 20% y si persiste, reducir la de MP un 20% adicional.

## 9. 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.

Como regla general se recomienda priorizar el TPH mieloablativo en pacientes candidatos al mismo, con acondicionamientos basados en irradiación corporal total. En su defecto, se pueden utilizar esquemas de acondicionamiento basados en tiotepa, fludarabina y busulfan, o en casos de TPH no mieloablativo, con melfalán y fludarabina.

Las estrategias de profilaxis de la EICR serán utilizadas según preferencias del centro, donante disponible y otros factores.

Se priorizará el donante HLA idéntico familiar por delante del no emparentado u otros alternativos (haplo-TPH o sangre de unidad de cordón), pero será decisión del centro la selección del tipo de TPH y de donante.

**NOTA:** recordar la administración de quimioterapia IT los días -7 y -3.

**NOTA:** Aunque no hay consenso sobre la mejor estrategia de profilaxis de la afectación de SNC, ésta se debería de realizar. A pesar de que este protocolo ya incluye fármacos que cruzan la barrera hematoencefálica (Metotrexato, citarabina...), se recomienda administrar un número mínimo de tratamientos con quimioterapia intratecal, que se basará según el número de ciclos recibidos y del tipo de acondicionamiento administrado:

- Pacientes con LLA-B: En el paciente que recibe el **TPH de forma precoz** (tras la inducción y 4 ciclos de consolidación):
  - Si recibe un acondicionamiento mieloablativo con ICT: Se deberán administrar solo las 2 IT durante el acondicionamiento, y no será necesario post-TPH en general (a discreción del investigador).
  - Si NO recibe un acondicionamiento basado en ICT: se deberán administrar las 2 IT durante el acondicionamiento, además de 6 IT en el post-TPH. Se recomienda iniciar a partir de que el paciente tenga una cifra de plaquetas segura para su administración, y administrar una cada 1-2 meses.
- Pacientes con LLA-T: En el paciente que recibe el **TPH de forma precoz** (tras 1 ciclo de inducción y 2 ciclos de consolidación, o menos):
  - Si recibe un acondicionamiento mieloablativo con ICT: Se deberán administrar las 2 IT durante el acondicionamiento. Se recomienda iniciar a partir de que el paciente tenga una cifra de plaquetas segura para su administración, y realizar cada 1-2 meses una IT post-TPH hasta completar un mínimo de 8-10

IT en el total del tratamiento.

- Si NO recibe un acondicionamiento basado en ICT: se deberán administrar las 2 IT durante el acondicionamiento, además de 6 IT en el post-TPH. Se recomienda iniciar a partir de que el paciente tenga una cifra de plaquetas segura para su administración, y realizar cada 1-2 meses una IT post-TPH hasta completar un mínimo de 14-16 IT en el total del tratamiento.
- En el paciente que recibe el **TPH de forma tardía** (tras inducción y los 8 ciclos de consolidación):
  - Si recibe un acondicionamiento mieloablativo con ICT: Se deberán administrar solo las 2 IT durante el acondicionamiento, y no será necesario post-TPH en general (a discreción del investigador).
  - Si NO recibe un acondicionamiento basado en ICT: se deberán administrar las 2 IT durante el acondicionamiento, además de 2-4 IT en el post-TPH. Se recomienda iniciar a partir de que el paciente tenga una cifra de plaquetas segura para su administración, y administrar una cada 1-2 meses.

## 10. 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. Las recomendaciones en este protocolo no sustituyen en ningún caso las indicaciones de la ficha técnica de cada fármaco.

### 10.1. 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.

### ✓ 10.2. 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/m<sup>2</sup> (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%.

### ✓ 10.3. CITARABINA (ARA-C)

- **Efectos secundarios más importantes**
  - Mielodepresión, náuseas, vómitos, alopecia, reacciones cutáneas, alteraciones del sistema nervioso central, estomatitis, toxicidad hepática, fiebre, mialgias, artralgias
- **Otros 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, disdiadococinesia 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.

### 10.4. PEG-ASA y ASPARAGINASA DE ERWINIA CHRYSANTHEMI:

- **PEG-ASA 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 ASA nativa de *E. coli*. En algunos estudios su empleo se ha asociado a un mejor pronóstico en la LAL del adulto.<sup>21,22</sup> El resto de toxicidad es similar a la de la ASA nativa.

- **ASA de *Erwinia chrysanthemi***. Vida media en suero 0,6 días. Recomendada en los casos de hipersensibilidad a la PEG-ASA.

- **Interacciones con medicamentos**

- **Vincristina**: no se debe administrar de forma conjunta con la ASA, dado que puede aumentar su toxicidad (neurotoxicidad) y el riesgo de reacciones alérgicas (*administrarla como mínimo 12h antes de 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 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 ASA se administra antes o conjuntamente con el MTX. Por el contrario, los efectos antitumorales del MTX aumentan cuando la 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 la ASA. Sin embargo, cuando la 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 ASA puede perjudicar la depuración hepática de éstos.
- **Tiroxina**. ASA produce descenso de la concentración sérica de tiroxina.
- **Otros**. Evitar la administración concomitante (o monitorizar estrechamente) de PEG-ASA con vacunas de virus vivos, BCG, belimumab, natalizumab, pimecrolimus o tacrolimus (tópico), denosumab o trastuzumab.

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

### **Hipersensibilidad.**

La mayoría de los episodios ocurren durante la re-exposición, 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 ASA tras la aparición de hipersensibilidad grado 1 para descartar la inactivación del fármaco. Si no hay inactivación, seguir con la PEG-ASA
4. Programar la administración de PEG-ASA tras la dosis de glucocorticoides.
5. No usar premedicación con antihistamínicos y glucocorticoides adicionales.
6. Cambiar de formulación en el caso de una reacción de hipersensibilidad de grado 2-4 a **ASA de Erwinia**
  - 25.000 U/m<sup>2</sup>, 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 ASA, pero ésta puede ocurrir en ausencia de hipersensibilidad (inactivación silente). Es poco frecuente con la PEG-ASA. Normalmente se detectará al analizar los niveles de ASA, que deben ser superiores a 100 UI/L (ver apartado de determinación de niveles de ASP). En estos casos se recomienda cambiar siempre a la formulación de Erwinia.

### **Trombosis**

Los adultos con LAL tratados con protocolos de tipo pediátrico con ASA tienen un riesgo elevado de trombosis. Las alteraciones de la coagulación y fibrinólisis que induce la ASA 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 consideren los casos asintomáticos. Las pautas prolongadas de ASA, el tipo de esteroides, el tratamiento concomitante con antraciclinas y la inmovilización 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 CVC, 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 controvertidas<sup>6</sup>.

### **Recomendaciones**

- Se recomienda realizar profilaxis con dosis baja de heparina de bajo peso molecular (HBPM) (Ej.: enoxaparina 40-60 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 ASA y al menos hasta 15 días después de su última administración, y se ajustará según la cifra de plaquetas y los protocolos de cada centro.

- Se recomienda realizar profilaxis secundaria, tras la fase aguda de tratamiento de un episodio trombótico, con HBPM siempre que se prescriba de nuevo ASA, durante un periodo de 2-4 semanas.
- Los pacientes con TVP deben recibir tratamiento anticoagulante con HBPM, al menos 3 meses seguido de profilaxis durante el tratamiento con ASP. En casos de trombosis extensa asociada a CVC se debe retirar el catéter. Si hay trombosis asociada a catéteres, debe considerarse la **extracción del catéter** (Curran et al., 2024; Al Lami et al., 2023). Suprimir el tratamiento o la profilaxis si la cifra de plaquetas es  $<20 \times 10^9/L$ . En cualquier caso, se seguirán los protocolos de manejo de la anticoagulación de cada centro.

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 o 1,5mg/Kg/24h) y disminuir la dosis de HBPM a 1mg/Kg/d o 0,5mg/Kg/12h si el recuento plaquetario es menor de  $50 \times 10^9/L$  o suspender si es menor de  $20 \times 10^9/L$ .

- **No existe un umbral numérico universal y validado para reponer fibrinógeno en pacientes bajo tratamiento con ASA;** las guías de sociedades y consensos recomiendan **monitorizar y tomar decisiones individualizadas**, priorizando su reposición si hay **sangrado activo** o procedimientos invasivos (JI Zwicker 2020). Se debe considerar tratamiento con concentrados de fibrinógeno si los niveles de fibrinógeno Clauss son  $< 60$  mg/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
- La administración de concentrados de antitrombina III ha disminuido el riesgo de trombosis en algunos estudios. En los casos que se decida determinar los niveles de antitrombina III y estos sean bajos, se recomienda la siguiente pauta de sustitución. Se recomienda **reposicionar** cuando los niveles de **antitrombina III** sean inferiores al **60%** de la actividad normal.
  - o Actividad  $<60\%$ : 20 UI/kg/día
  - o Actividad  $<50\%$ : 30 UI/kg/día
  - o Actividad  $<40\%$ : 40 UI/kg/día

- Suspender anticoagulación previa a punciones lumbares u otros procedimientos invasivos.
- Suspensión de ASA ante eventos trombóticos: 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 ASA en caso de trombosis grave (grado 3-4 con afección pulmonar o cerebral).

## Hemorragia

Las complicaciones hemorrágicas por 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 de fibrinógeno Clauss son  $< 60$  mg/dL, sobre todo si la cifra de plaquetas es inferior a  $20 \times 10^9/L$ .
2. Se recomienda realizar estudios de coagulación con niveles de fibrinógeno Clauss, 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 las alteraciones hemostáticas, con el objetivo razonable en hemorragia mayor de mantener fibrinógeno Clauss  $\geq 1,0$  g/L (**100 mg/dL**). Debe considerarse la suspensión definitiva en caso de hemorragia severa y si existiera una relación causal clara con la ASA.

### *Recomendaciones*

1. Monitorizar al menos semanalmente los niveles de fibrinógeno en pacientes adultos que reciban PEG-ASA y siempre antes de procedimientos invasivos. Algunos autores recomiendan transfundir fibrinógeno o crioprecipitado ante niveles séricos inferiores a 50-150 mg/dl, considerado como umbral intermedio, en el cual se debe tener en cuenta la reposición si concurren factores de riesgo adicionales (sangrado mucoso, trombocitopenia marcada, procedimientos invasivos, coagulopatía progresiva). Otros centros sólo 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 PEG-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 PEG-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 pancreáticos) a formas graves e incluso mortales. Durante el tratamiento con ASA se recomienda monitorizar estrechamente los niveles de lípidos, lipasa y amilasa para detectar precozmente una pancreatitis.

### *Recomendaciones*

1. Sospechar pancreatitis en todo paciente que recibe ASA y presente dolor abdominal y/o de espalda.
2. Ante una elevación asintomática de amilasa y lipasa se recomienda suspender temporalmente la 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 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-ASA sin cambios en ciclos sucesivos. En estos casos se recomienda monitorización estrecha de la función hepática.

#### Recomendaciones ante la aparición de hepatotoxicidad grado 3

1. Administrar el siguiente ciclo de quimioterapia solo cuando se haya resuelto la hepatotoxicidad a un grado  $<1$  (considerar en un 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-ASA en ciclos sucesivos:
  - a. Reducir la PEG-ASA al 50% si la toxicidad duró menos de 6 semanas.
  - b. No administrar PEG-ASA 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-ASA 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  $<1$  (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-ASA en ciclos sucesivos, siempre valorando de forma individualizada cada caso:
  - Reducir la dosis de PEG-ASA un 75% resultando en una dosis de  $500$  UI/m<sup>2</sup> si la toxicidad previa duró menos de 6 semanas (solo para pacientes que vengan de  $2.000$  UI/m<sup>2</sup>). Si la dosis resultante tras reducción al 75% fuera  $<500$  UI/m<sup>2</sup>, administrar en los siguientes ciclos  $10.000$  UI/m<sup>2</sup> días 3, 5 y 7 *E. coli*.
  - No administrar PEG-ASA en el siguiente ciclo si la toxicidad previa no se hubiera resuelto en 6 semanas desde su administración.
- En caso de reintroducir PEG-ASA o ASA nativa, será bajo estrecha monitorización.
- Hepatotoxicidad amenazante para la vida, a juicio clínico, no reintroducir ningún tipo de 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 ASA.

### *Recomendaciones*

1. 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 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 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 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. Se recomienda el uso de fibratos y ácidos grasos omega-3. En casos graves se puede utilizar la perfusión continua de insulina e incluso de heparina sódica, puesto que ambas activan la lipoproteína lipasa. También se puede plantear el recambio plasmático en casos de hipertrigliceridemias severas ( $TG > 2000$  mg/dL).

## **10.5. BLINATUMOMAB**

Es importante revisar la ficha técnica de blinatumomab si hay alguna duda sobre su manejo [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151123133349/anx\\_133349\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151123133349/anx_133349_es.pdf)

### **Forma de administración:**

Blinatumomab se debe administrar como una perfusión venosa continua durante un periodo de hasta 96 horas. Se debe administrar utilizando un tubo intravenoso que contenga un filtro en línea de 0,2 micrómetros de baja fijación de proteínas, apirógeno y estéril.

La elección de la duración de la perfusión debe hacerla el médico especialista, teniendo en cuenta la frecuencia de los cambios de la bolsa de perfusión. La dosis terapéutica objetivo de blinatumomab administrada no varía. La bolsa de perfusión la debe cambiar un profesional sanitario al menos cada 96 horas por razones de esterilidad.

**Nota importante:** no limpie las líneas de perfusión cuando estén introducidas en el paciente, ya que podría causar la administración accidental de un bolo de BLINCYTO. BLINCYTO se debe administrar a través de un conducto exclusivo.

### **Eventos adversos:**

#### 1. *Neurológicos:*

Los acontecimientos neurológicos de grado 3 o superior después del inicio de la administración de blinatumomab incluyen encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones del nivel de conciencia, confusión y desorientación, y trastornos de la coordinación y del equilibrio. El tiempo medio desde el inicio de blinatumomab hasta la aparición de un acontecimiento neurológico en los ensayos clínicos fue de 9 días. La mayoría de los acontecimientos se resolvieron después de la interrupción del tratamiento.

Los pacientes de edad avanzada experimenten una mayor tasa de toxicidades neurológicas.

La experiencia con blinatumomab en pacientes con LLA activa documentada en el SNC o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es limitada. No obstante, una vez el LCR está limpio, se puede iniciar el tratamiento con blinatumomab.

#### 2. *Infecciones.* Deben diagnosticarse y tratarse de forma habitual. La profilaxis anti-infecciosa debe hacerse según criterios de cada centro, pero en general se recomienda el uso de aciclovir a dosis profilácticas. Se puede considerar el uso de profilaxis anti-pneumocystis y anti-bacteriana según cada caso.

3. *Síndrome de liberación de citocinas (SLC) y reacciones a la infusión:* El tiempo medio hasta el inicio de SLC en los ensayos clínicos fue de 2 días. Se debe controlar muy de cerca a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de este tipo de acontecimientos.  
La linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LHH/SAM) se ha notificado con poca frecuencia en el contexto del SLC.  
Las reacciones a la perfusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del SLC. Estas son generalmente rápidas, y aparecen a las 48 horas posteriores al inicio de la perfusión. Se recomienda el uso de antipiréticos (p. ej., paracetamol) para ayudar a reducir la pirexia durante las primeras 48 horas de cada ciclo.
4. *Síndrome de lisis tumoral.* De aparición excepcional en pacientes que reciben blinatumomab cuando se hallan en RC
5. *Elevación de los niveles de enzimas hepáticas:* El tratamiento con blinatumomab puede producir elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de los acontecimientos se observan durante la primera semana tras el inicio del tratamiento y no requieren la interrupción temporal o permanente. Se debe controlar: AST, ALT, GGT y bilirrubina total antes del inicio y durante el tratamiento con blinatumomab, especialmente durante las primeras 48 horas de los 2 primeros ciclos.
6. *Leucoencefalopatía:* Se han observado cambios en la RMN craneal similares a la leucoencefalopatía en pacientes tratados con blinatumomab. Se desconoce la significación clínica de estos cambios en las imágenes. Debido al potencial de leucoencefalopatía multifocal progresiva, los pacientes deben ser controlados para detectar signos y síntomas.

### **Ajuste de dosis:**

Se debe considerar la interrupción de blinatumomab temporal o permanentemente, según sea apropiado, en caso de ocurrir las siguientes toxicidades grados 3 o superior: síndrome de liberación de citoquinas (SLC), síndrome de lisis tumoral, toxicidad neurológica, niveles elevados de enzimas hepáticas y cualquier otra toxicidad clínicamente relevante (ver tabla a continuación).

- Si la interrupción tras un evento adverso no dura más de 7 días, se debe continuar con el mismo ciclo hasta un total de 28 días de perfusión, incluidos los días anteriores y posteriores a la interrupción de este ciclo.
- Si la interrupción supera los 7 días, se debe iniciar un nuevo ciclo.
- Si la toxicidad tarda más de 14 días en resolverse, se debe interrumpir blinatumomab permanentemente, excepto si se indica lo contrario en la siguiente tabla según la ficha técnica de blinatumomab:

<b>Toxicidad</b>	<b>Grado*</b>	<b>Acción en pacientes con un peso igual o superior a 45 kg</b>	<b>Acción en pacientes con un peso inferior a 45 kg</b>
Síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral	Grado 3	Interrumpir BLINCYTO hasta que se resuelva; después, reiniciar BLINCYTO a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.	Interrumpir BLINCYTO hasta que se resuelva; después, reiniciar BLINCYTO a 5 µg/m <sup>2</sup> /día. Escalar a 15 µg/m <sup>2</sup> /día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.
	Grado 4	Discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Discontinuar BLINCYTO permanentemente.

Toxicidad neurológica (excluyendo el ICANS)	Grado 3	Interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve) y al menos durante 3 días; después, reiniciar BLINCYTO a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer. Para el reinicio, premedicar con una dosis de 24 mg de dexametasona. Después, reducir la dexametasona de forma escalonada durante 4 días. Si la toxicidad se produjo con la dosis de 9 µg/día, o si la toxicidad tarda más de 7 días en resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después, reiniciar BLINCYTO a 5 µg/m <sup>2</sup> /día. Escalar a 15 µg/m <sup>2</sup> /día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer. Si la toxicidad se produjo con la dosis de 5 µg/m <sup>2</sup> /día, o si la toxicidad tarda más de 7 días en resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Discontinuar BLINCYTO permanentemente.
Niveles elevados de enzimas hepáticas	Grado 3	Si es clínicamente relevante, interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.	Si es clínicamente relevante, interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a 5 µg/m <sup>2</sup> /día. Escalar a 15 µg/m <sup>2</sup> /día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.
	Grado 4	Considerar discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Considerar discontinuar BLINCYTO permanentemente.
Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (determinadas por el médico especialista)	Grado 3	Interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.	Interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a 5 µg/m <sup>2</sup> /día. Escalar a 15 µg/m <sup>2</sup> /día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.
	Grado 4	Considerar discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Considerar discontinuar BLINCYTO permanentemente.

\* Basado en la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes de Acontecimientos Adversos (CTCAE) del NCI. El grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal.

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, tampoco en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

### **10.6. 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.

### **10.7. METOTREXATO**

#### **• Administración de MTX a altas dosis**

- 3 g/m<sup>2</sup> [LAL de línea B] y 5 g/m<sup>2</sup> [LAL-T], en infusión de 24 horas. Si edad >50 años, 1,5 g/m<sup>2</sup>.
- 500 mg/m<sup>2</sup> en 0,5 horas y 2500 mg/m<sup>2</sup> (o 4500 mg/m<sup>2</sup>, según corresponda) en 23,5 horas.

#### **• Condiciones previas:**

- Importante: revisar medicación concomitante para evitar interacciones o potenciales fármacos nefrotóxicos que comporten una eliminación retardada de Metotrexato (especialmente evitar omeprazol, AINEs, contrastes radiológicos, trimetoprim/sulfametoxazol, penicilinas, inhibidores tirosin cinasa...).
- Evaluar el estado de hidratación del paciente. No administrar el Metotrexato en caso de presencia de ascitis, derrame pleural o tercer espacio para evitar eliminación retardada de Metotrexato. No iniciar en caso de fiebre o proceso agudo intercurrente.
- Función renal normal (creatinina < 1,3 mg/dl)
- Bilirrubina sérica < 2mg/dl y transaminasas < 2 veces el valor normal
- Considerar ajuste de dosis vs no administrar en pacientes con obesidad (IMC>30), diabetes mellitus mal controlada, Síndrome de Down.
- Cifra de granulocitos + monocitos >1,5x10<sup>9</sup>/L y de plaquetas >100x10<sup>9</sup>/L.

#### **- Hidratación y alcalinización urinaria**

Desde 12 horas antes de la infusión de MTX hasta la finalización del tratamiento de rescate deben administrarse 2.5-3 L/m<sup>2</sup> y día, a repartir entre suero glucosalino y suero bicarbonatado, (40 mEq de CO<sub>3</sub>HNa 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 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 paresias, 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 metrotexato**

- Hidratación y alcalinización de la orina como se describe anteriormente.
- Mantener un pH urinario superior a 7 antes del inicio del tratamiento.
- No empezar el tratamiento con Metotrexato en pacientes con infección activa, fiebre o vómitos.
- Mantenimiento del balance de líquidos para evitar el tercer espacio, que implica una mayor eliminación retardada de metotrexato. Se recomienda usar diuréticos de asa o acetazolamida para mantener una diuresis correcta.
- 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 tercer espacio (p.ej., derrame pleural, ascitis, anasarca...). Considerar aplazar el tratamiento en caso de ser reversible, valorando beneficio-riesgo.
- Reducción de la dosis en insuficiencia renal (revisar ficha técnica):

- 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/m<sup>2</sup> 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; Se han documentado casos aislados con la utilización de carboxipeptidasa en este contexto.
- Evitar la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de la bomba de protones, inhibidores tirosin kinasa, cotrimoxazol los días que se administra metotrexato a dosis altas, porque pueden interferir con la excreción renal del fármaco. Se deberían evitar también los fármacos nefrotóxicos. Pueden readministrarse si es preciso durante la misma semana desde la finalización del tratamiento.
- Algunas bebidas de cola y algunos frutos pueden retardar la eliminación del Metotrexato, por lo que se deberían evitar.

- **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 necesarias. Por ello, siguiendo la experiencia pediátrica, se realiza un rescate ajustado con Ac folínico

**Rescate estándar:** 15mg/m<sup>2</sup>/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 >0.05μM 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 más 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** se indica cómo 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 más 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

$[\text{MTX}]_{12\text{h}} > 75\mu\text{M}$  para una dosis de  $3\text{g}/\text{m}^2$  en 24 horas

$[\text{MTX}]_{12\text{h}} > 50\mu\text{M}$  para una dosis de  $1,5\text{g}/\text{m}^2$  en 24 horas

$[\text{MTX}]_{12\text{h}} > 30\mu\text{M}$  para una dosis de  $1\text{g}/\text{m}^2$  en 24 horas

- Si  $[\text{MTX}]_{12\text{h}}$  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/m<sup>2</sup>/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:
  - 1 µM a 42/48 h, o 0.3 µM a 72 h. Para glucarpidasa: considerar si >50 µM a 24 h, >30 µM a 36 h, >10 µM a 42 h o >5 µM a 48 h,

Tabla I: Dosificación de LV a las 42 horas

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

- **Algoritmo II** (sin asesoramiento farmacocinético):
  - Si  $[MTX]_{23h} < 100\mu M$  y  $[MTX]_{36h} < 3\mu M$ : se puede considerar que el descenso de la concentración de MTX es normal. Iniciar el rescate a las 42 horas con 15mg/m<sup>2</sup>/6h.
  - Si  $[MTX]_{23h} > 100\mu M$  y  $[MTX]_{36h} > 3\mu M$ : se puede considerar que hay un retraso en la eliminación del MTX. Aumentar la dosis de LV a

30mg/m<sup>2</sup>/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]<sub>42h</sub>=0.2-1µM: continuar con el rescate estándar, 15mg/m<sup>2</sup>/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 <0.2µM para evaluar si se puede suspender el rescate antes)
  - Si [MTX]<sub>42h</sub>>1µM: 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]<sub>42h</sub><0.2µM: continuar con 15mg/m<sup>2</sup>/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]<sub>60h</sub><0.2µM: finalizar el rescate. No es necesario extraer más muestras
  - Si [MTX]<sub>60h</sub>>0.2µM: 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 <0.2µM para evaluar si se puede suspender el rescate antes)

Tabla II: dosificación de LV a las 60 horas

[MTX] <sub>60h</sub>	Dosis de LV
<0.2µM	suspender rescate
0.2-0.5µM	15mg/m <sup>2</sup> /12h IV/VO
0.5-1µM	15mg/m <sup>2</sup> /6h IV/VO
1-2µM	30mg/m <sup>2</sup> /6h IV
2-4µM	50mg/m <sup>2</sup> /6h IV
4-5µM	75mg/m <sup>2</sup> /6h IV
5-10µM	100mg/m <sup>2</sup> /6h IV
>10µM	Individualizado
<i>Si la dosis de LV es &gt;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 <0,1µM**. (Si se

dispone de asesoramiento farmacocinético habría que comprobar que el intervalo posterior a la última dosis de LV incluye el valor de  $0.05\mu\text{M}$ )

- 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 ( $<0.02\mu\text{M}$ ) o hasta que se resuelva el proceso patológico, porque la concentración de MTX puede elevarse y habría que reiniciar el rescate

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

- En este protocolo el rescate se inicia más tarde, por lo que se recomienda administrar el LV por vía IV para que el rescate sea óptimo (aunque dosis de hasta  $30\text{mg}/\text{m}^2$  se pueden administrar por vía oral con la misma biodisponibilidad). Nunca administrar el LV por vía intratecal en caso de sobredosificación por esta vía.
- El LV se administra por vía IV directa (bolos), pero si la dosis de LV es  $>20\text{mg}/\text{kg}$  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 más de  $160\text{mg}/\text{min}$ ).
- 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  $0.05\mu\text{M}$  (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  $<0.5\mu\text{M}$  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 ( $<0.05\mu\text{M}$ ) 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.

- **Eliminación retardada de Metotrexato:**

Es necesaria la determinación de niveles de Metotrexato en sangre para diagnosticar una eliminación retardada de Metotrexato. Varias son las definiciones utilizadas pero las más indicativas de eliminación retardada son:

- Niveles de MTX en suero  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  a las 24 horas (si el paciente ha recibido una infusión corta de 4 horas)
- Niveles de MTX en suero  $\geq 1 \mu\text{mol/L}$  a las 42 o 48 horas o
- Niveles de MTX en suero  $\geq 0.3 \mu\text{mol/L}$  a las 72 horas tras finalizar la infusión.

Elevaciones en el valor de creatinina a las 24-36 horas del inicio del Metotrexato pueden ser un indicador precoz de eliminación retardada, aunque en este caso el daño renal puede estar ya establecido. Otros factores indirectos podrían ser la reducción de la diuresis, la ganancia de volumen y peso tras el tratamiento con Metotrexato.

- **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 ( $< 0,05 \mu\text{M}$ ). Esta medida es indispensable para antagonizar la toxicidad hematológica y gastrointestinal del MTX pero no afecta a su eliminación, por ello simultáneamente se debe:
  - Favorecer la eliminación del MTX:
    - Incrementar la hidratación al máximo posible (hasta  $4.5 \text{L/m}^2/\text{día}$ ) y asegurar el pH urinario  $\geq 7$ .
    - 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.
      - Carbón 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 plasmático, no el intracelular)

- 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 >30 µM/L.
- La herramienta <http://mtxpk.org> puede ayudar a evaluar y predecir una eliminación retardada de Metotrexato.
- Dosis: 50 UI/kg en un bolo intravenoso administrado en 5 minutos.
- 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 cuándo suspender el rescate
- No hay evidencia de la necesidad de una segunda dosis (la concentración de MTX medida por inmunoensayos puede estar sobrestimada)

### **10.8. INOTUZUMAB OZOGAMICINA**

Para detalles se recomienda consultar la ficha técnica [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171200001/FT\\_1171200001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171200001/FT_1171200001.html)

#### **Modificaciones de dosis**

<b>Toxicidad no hematológica</b>	<b>Modificación(es) de la dosis</b>
EVO/SOS u otra toxicidad	Interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver
<b>Toxicidad hematológica</b>	<b>Toxicidad y modificación(es) de dosis</b>
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 a $\geq 1 \times 10^9/l$ .
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 $\geq 1 \times 10^9/l$ 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).
<b>Duración de la interrupción de la administración por toxicidad</b>	<b>Modificación(es) de la dosis</b>
< 7 días (dentro de un ciclo)	Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre las dosis).
$\geq 7$ días	Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo.
$\geq 14$ 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.

## 11. 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 antifúngicos azólicos o anfotericina B al menos durante el tratamiento de inducción. Cabe recordar las interacciones de los antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) con la vincristina, de modo que no debe efectuarse profilaxis con estos antifúngicos cuando se administre la vincristina. Se podría utilizar profilaxis con isavuconazol en esta situación.

Se recomienda profilaxis con aciclovir en pacientes seropositivos (VVZ, VHS-1 y 2) durante la inducción y consolidación, y prolongar según cada caso.

En general, no se recomienda la profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci*, salvo excepciones, que se individualizarán según paciente.

✓ **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  $\mu g/Kg$  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.

## **12. 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).

### **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](http://www.euroflow.org)) empleando marcajes simultáneos en 8 colores.

En todos los casos los estudios de ER se realizarán sobre muestras de médula ósea obtenidas en los diferentes momentos de estudio. 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](http://www.euroflow.org)). 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  $\geq 0.001\%$ ).

**Momentos de estudio fenotípico y de ER:** Seguir las recomendaciones mencionadas a continuación y según la tabla siguiente:

**Muestras de ER centralizadas:**

<b>LAL-B</b>	
Diagnóstico	
Día 14	
Fin inducción-1	
Fin inducción-2 (si procede)	
Fin Blinatumomab (Blin1)	
Fin Blinatumomab (Blin4) previo a mantenimiento/TPH tardío	
Confirmatoria en consolidación (si procede por sospecha de ER positiva local)	
<b>Pacientes que reciben Mantenimiento</b>	
Fin mantenimiento-1	
Fin mantenimiento-2	
+1 año desde fin de tratamiento de mantenimiento	
<b>Pacientes que reciben aloTPH</b>	
Previo a TPH precoz	
+3 meses post-TPH precoz o tardío	
1ª Recaída**	Momento recaída:

<b>LAL-T</b>	
Diagnóstico	
Día 14	
Fin inducción-1	
Fin inducción-2 (si procede)	
Fin Metotrexato (C1 consolidación)	
Confirmatoria en consolidación (si procede por sospecha de ER positiva local)	
Fin reinducción	
Fin consolidación tardía	

Pacientes que reciben Mantenimiento	
Fin mantenimiento-1	
Fin mantenimiento-2	
+1 año fin de tratamiento de mantenimiento	
Pacientes que reciben aloTPH	
Previo a TPH	
+3 meses post-TPH	
1ª Recaída**	Momento recaída:

**Estudios centralizados:**

- **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)
  - **Punto 4.**
    - **Para LLA-B:** Al final del primer ciclo de blinatumomab.
    - **Para LLA-T:** Al final del primer ciclo de consolidación con Metotrexato.
  - **Punto 5.** En cualquier momento durante la consolidación para **CONFIRMAR una ER positiva local.**
  - **Punto 6.**
    - **En pacientes de riesgo estándar:** *Al final de la consolidación.*
    - **En pacientes de alto riesgo:** *previo al TPH*
    - **En pacientes con LLA-T:***Al final de la consolidación.*
  - **Punto 7.** Al final del mantenimiento 1
  - **Punto 8.** Al final del mantenimiento 2.
  - **Punto 9.**
    - **Para pacientes de riesgo estándar:** Al año de finalizar el tratamiento completo.
    - **Para pacientes que reciben TPH:** A los +3 meses del TPH.
  - **Punto 10.** En el momento de la 1ª recaída.

**Muestra a enviar y procedimiento de envío**

Tipo de muestra	Procedimiento de envío	Dirección de envío
-----------------	------------------------	--------------------

**Diagnóstico  
inmunofenotípico\***

- 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

**Seguimiento**

- 2x10 ml de médula ósea en tubo EDTA y/o MO; y/o cualquier líquido infiltrado; y/o tejido parafinado
- 30 ml de sangre periférica en tubo EDTA

**LAL-T/LLT y  
MPAL:**

2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA y/o MO

**Mensajería:** 'Las solicitudes de recogida de muestras se deben realizar por email, no se tramitarán solicitudes por teléfono.'

**MRW Aravaca**

**Oficina:** 02655

**Num abonado:** 7975

**Teléfono:** 91.740.15.90 /  
91.740.15.91

**Horario:** de 8h a 14h y desde las 16h a 19h, dando 2 horas mínimo de margen para la recogida

**E-**

**mail:** 02655@grupomrw.com

Dra. Susana Barrena/Dra. María Herrero/Dra. Juana Ciudad/Dr. Antonio López/ Dr. Alberto Orfao

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](mailto:informes_citometria@usal.es)

o [orfao@usal.es](mailto:orfao@usal.es) o [ciudad@usal.es](mailto:ciudad@usal.es) o

[subadelfa@usal.es](mailto:subadelfa@usal.es) o [mariahq@usal.es](mailto:mariahq@usal.es)

Dra. Eulàlia Genescà; Thaysa Lopes  
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](mailto:egenesca@carrerasresearch.org)

[tlopes@carrerasresearch.org](mailto:tlopes@carrerasresearch.org)

\*Muestra que se destinará al estudio inmunofenotípico y genético

- **NOTA:** En aquellos casos en que no se disponga de infiltración medular, pero se pueda disponer de otro tipo de muestra infiltrada (líquido pleural o pericárdico; punción de aguja fina) se podrá remitir para el diagnóstico (queda excluido de este circuito la muestra de LCR, puesto que el diagnóstico de infiltración del SNC es, hasta la fecha, citológico). En estos casos, se podrá contactar con la Dra. Susana Barrena (USAL-Salamanca) y con la Dra. Eulàlia Genescà (en los casos de LLA-T, IJC) para poder organizar el envío y evaluar la cantidad de muestra a remitir.

En el Anexo 2 figura la hoja de solicitud de estudio de ER con las instrucciones de envío de las muestras; en el anexo 3 la hoja de solicitud de las muestras de LLA-T, y en

el Anexo 1 figura el modelo de consentimiento unificado del protocolo, válido para todo tipo de envío.

## **13. Consideraciones estadísticas**

### **13.1. Tamaño de la muestra**

Para el cálculo del tamaño muestral, se considera que el objetivo principal del estudio es comparar el tiempo de supervivencia global entre el protocolo LAL-2025 y el protocolo anterior, el LAL-2019. Así pues, para conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5% y asumiendo que a los 3 años la probabilidad de supervivencia global del grupo de referencia (LAL-2019) es del 65% y la del grupo experimental (LAL-2025) sea del 75%, será necesario incluir 330 pacientes válidos.

### **13.2. 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 global) de la cohorte global y los distintos subgrupos de pacientes. La comparación entre grupos de pacientes se efectuará mediante el test de *log-rank*. El análisis de la supervivencia de los grupos de tratamiento (alo-TPH y quimioterapia) se hará por intención de tratar y por protocolo

(es decir, excluyendo los pacientes con desviaciones de protocolo o abandonos). 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 protocolo, pero se efectuará con carácter exploratorio para la cohorte global y, si fuera necesario, para algún subgrupo de pacientes, mediante las técnicas univariantes y multivariantes oportunas (mediante regresión logística para variables respuesta binarias y, para tiempos de supervivencia, mediante la regresión de Cox o el modelo de Fine and Gray en presencia de riesgos competitivos).

#### **14. Duración estimada del reclutamiento**

El protocolo seguirá en activo hasta que se recluten los 300 pacientes válidos previstos o hasta que se juzgue conveniente efectuar modificaciones o exista evidencia científica que obligue a sustituirlo. Considerando la posibilidad de existencia de ensayos clínicos competitivos se estima que el reclutamiento podría llevarse a cabo en 5 años. Se efectuarán análisis periódicos 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 de trabajo del grupo PETHEMA. Si de dichos análisis surgieran resultados que motivaran una modificación del protocolo, se efectuarían las enmiendas correspondientes.

En este protocolo se priorizará la realización de un análisis específico intermedio (al año del inicio del reclutamiento) de los pacientes con LLA-T inmadura, puesto que se ha realizado un cambio de tratamiento destacable respecto al protocolo antiguo, con la finalidad de ajustarlo en caso de necesidad.

#### **15. Recogida de datos**

Se efectuará electrónicamente a través de la plataforma REDCap diseñada para tal fin. Es responsabilidad de los investigadores reportar con la máxima precisión los datos de eficacia y toxicidad de la hoja de recogida de datos.

Web REDCap PETHEMA:

[https://redcap.fundacionpethema.com/redcap\\_v8.10.2/DataEntry/record\\_status\\_dashboard.php?pid=78](https://redcap.fundacionpethema.com/redcap_v8.10.2/DataEntry/record_status_dashboard.php?pid=78)

## **16. Bibliografía**

1. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1903-1930.
2. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1891-1902.
3. NCCN Guidelines [Internet]. NCCN. [cited 2025 Apr 20]. Available from: 370 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1410>.
4. Torrent A, Morgades M, Soriano B, Ribera J, Barrena S, Montesinos P, et al. Prognostic Impact of the Genetic Risk at Baseline Associated to the MRD Clearance in Adult Patients with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. Preliminary Results of Pethema LAL19 Trial. *Blood* (2024) 144 (Supplement 1): 962.
5. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2024;391(4):320-333.
6. Bassan R, Chiaretti S, Della Starza I, Santoro A, Spinelli O, Tosi M, et al. Up-front blinatumomab improves MRD clearance and outcome in adult Ph- B-lineage ALL: the GIMEMA LAL2317 phase 2 study. *Blood*. 2025;145(21):2447-2459.
7. Pölönen P, Di Giacomo D, Seffernick AE, Elsayed A, Kimura S, Benini F, et al. The genomic basis of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2024 ;632(8027):1082-1091.
8. Enshaei A, Joy M, Butler E, Kirkwood AA, Messina M, Pavoni C, et al. A robust and validated integrated prognostic index for defining risk groups in

- adult acute lymphoblastic leukemia: an EWALL collaborative study. *Blood Adv.* 2024;8(5):1155-1166.
9. Curran E, et al. "Recognition, prevention, and management of adverse events associated with asparaginase/pegaspargase treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: consensus of an expert panel." *Blood Advances* (2024).
  10. Al Lami BS, et al. "Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Clinical Oncology* (2023).
  11. Gökbuget N, et al. "Thromboembolism prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated in the GRAALL-2005 study." *Lymphoid Neoplasia CME* (2023).
  12. Zwicker JI, et al. "The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2022).
  13. Chen RQ, et al. "Venous thromboembolism incidence associated with pegylated asparaginase compared to the native L-ASP: A retrospective analysis." *Annals of Oncology* (2024).
  14. Gökbuget N, [otros autores]. Review: coagulation abnormalities, thrombosis and bleeding in adult ALL patients treated with asparaginase — incidence, mechanisms and clinical management. *Blood Rev / revisión reciente.* 2023–2024.
  15. Beinart G, [otros autores]. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2004.

## **17. 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 citofluorométrico inicial y de enfermedad residual (LAL-B y LAL-T)**
- 3. Solicitud centralizada de estudios complementarios de LLA-T**
- 4. Formulario de solicitud de niveles de asparaginasa**
- 5. Comité biológico. Laboratorios de referencia.**
- 6. Comité clínico**
- 7. Propuesta de reevaluación de pacientes con linfoma linfoblástico**

**ANEXO 1**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ENVÍO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y**  
**USO DEL REMANENTE BIOLÓGICO, ASÍ COMO PARA LA RECOGIDA**  
**PROSPECTIVA DE DATOS CLINICOS ASOCIADOS**

**PROTOCOLO PETHEMA LAL-2025**

Apellidos: .....  
Nombre: ..... Fecha: .....

**INTRODUCCIÓN**

Usted sufre una leucemia aguda linfoblástica (LAL) sin cromosoma Filadelfia. 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 más del 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 o técnicas de biología molecular. 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.

Al grupo de enfermos en los que no se elimina de forma adecuada la enfermedad residual o su leucemia tiene un alto riesgo genético, 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.

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. Estos análisis se efectuarán en el centro que recibe el tratamiento y de forma paralela y con otro método en 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 en el centro donde se esté tratando y 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), de forma indefinida o hasta su uso, para poder realizar proyectos de investigación relacionados con su enfermedad. Una parte de la muestra inicial empleada para el diagnóstico en su hospital puede quedar almacenada en el mismo y también podría utilizarse con finalidades de investigación, así como resultados derivados de pruebas genómicas realizadas, también en su centro asistencial, si así se requiriese por parte de los investigadores del estudio para los citados 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 revocará 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 a los investigadores principales del estudio (Dra Anna Torrent; e-mail [atorrent@iconcologia.net](mailto:atorrent@iconcologia.net) y Dr. Josep M<sup>a</sup> Ribera; e-mail: [jribera@iconcologia.net](mailto: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 o 2 días. Los datos clínicos que se recogerán incluyen las manifestaciones clínicas de su enfermedad, los principales datos analíticos, el tratamiento recibido, la respuesta al mismo y los posibles efectos secundarios, así como el seguimiento de su enfermedad. Los responsables del tratamiento de los datos serán los investigadores principales del estudio (Dra Anna Torrent; e-mail: [atorrent@iconcologia.net](mailto:atorrent@iconcologia.net) y Dr. Josep M<sup>a</sup> Ribera; e-mail: [jribera@iconcologia.net](mailto:jribera@iconcologia.net)) y la Fundación PETHEMA, representada por Arturo Touchard ([arturo@fundacionpethema.es](mailto:arturo@fundacionpethema.es)) como delegado de protección de datos. En cualquier momento puede revocar su consentimiento y solicitar la eliminación de sus 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.
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

<b>PACIENTE</b> Nombre: .....	Firma
<b>Declaración del profesional de salud</b> que ha informado al donante. Nombre:.....	Firma
LUGAR:.....FECHA:.....de.....de 20....	
<p style="text-align: center;"><b>APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO</b></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

<b>PACIENTE</b> Nombre: .....	Firma
<b>Declaración del profesional de salud</b> que ha informado al donante. Nombre:.....	Firma
LUGAR:.....FECHA:.....de.....de 20....	
<p style="text-align: center;"><b>APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO</b></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

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

***Documento para el Biobanco***

**ANEXO 2.PROTOCOLO PETHEMA LAL-2025 y LAL Ph-2022 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN ADULTOS**

DATOS DEL SOLICITANTE	
Dr/Dra:	Hospital:
E-mail (institucional):	Teléfono:

DATOS DEL PACIENTE		
Iniciales:	Edad: Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	ID:
Tipo de LLA:	Protocolo:	Fecha diagnóstico:
LLA/Linfoma linfobl-B <input type="checkbox"/>	- LAL-2025 <input type="checkbox"/>	Fecha obtención:
LLA/Linfoma linfobl-T <input type="checkbox"/>	- Ph-2022 <input type="checkbox"/>	Fecha envío:
LLA Ph positiva <input type="checkbox"/>		
LA mixta <input type="checkbox"/>		
Crisis blástica LMC <input type="checkbox"/>		
Nº leucocitos:	% Blastos MO al diagnóstico:	
Consentimiento informado <input type="checkbox"/>	Solo en el primer envío, no se realizarán estudios sin el consentimiento firmado	
Hemograma <input type="checkbox"/>	En todos los envíos de muestra	

MOMENTOS DEL ESTUDIO: PROTOCOLO LAL-2025	
<b>IMPORTANTE: la muestra deberá ser de calidad (priorizar las primeras extracciones para el envío) y los tubos deberán ir correctamente identificados (MO vs SP)*</b>	
<b>Muestras del diagnóstico</b> (por favor, marcar en el recuadro qué tubos se han mandado)	
<u>Médula ósea:</u> 4-5 mL Heparina litio <input type="checkbox"/> 4-5 mL EDTA <input type="checkbox"/>	<u>Sangre periférica</u> 5 mL Heparina litio <input type="checkbox"/> 2 x 10 mL EDTA <input type="checkbox"/>
<b>Muestras de seguimiento</b> (por favor, marcar en el recuadro qué tubos se han mandado)	
<u>Médula ósea:</u> 5 ml EDTA <input type="checkbox"/>	<u>Sangre periférica</u> 3 x10 ml EDTA <input type="checkbox"/>
LAL-B	
Diagnóstico	
Día 14	
Fin inducción-1	
Fin inducción-2 (si procede)	
Fin Blinatumomab (Blin1)	
Fin Blinatumomab (Blin4) previo a mantenimiento/TPH tardío	
Confirmatoria en consolidación (si procede por sospecha de ER positiva local)	
Pacientes que reciben Mantenimiento	
Fin mantenimiento-1	
Fin mantenimiento-2	
+1 año desde fin de tratamiento de mantenimiento	
Pacientes que reciben aloTPH	
Previo a TPH precoz	
+3 meses post-TPH precoz o tardío	
1ª Recaída**	Momento recaída:

LAL-T	
Diagnóstico	
Día 14	
Fin inducción-1	
Fin inducción-2 (si procede)	
Fin Metotrexato (C1 consolidación)	
Confirmatoria en consolidación (si procede por sospecha de ER positiva local)	
Fin reinducción	
Fin consolidación tardía	
Pacientes que reciben Mantenimiento	
Fin mantenimiento-1	
Fin mantenimiento-2	
+1 año fin de tratamiento de mantenimiento	
Pacientes que reciben aloTPH	
Previo a TPH	
+3 meses post-TPH	
1ª Recaída**	Momento recaída:

MOMENTOS DEL ESTUDIO:PROTOCOLO LALPh-2022	
<b>IMPORTANTE: la muestra deberá ser de calidad (priorizar las primeras extracciones para el envío) y los tubos deberán ir correctamente identificados (MO vs SP)*</b>	
<b>Muestras del diagnóstico</b> (por favor, marcar en el recuadro qué tubos se han mandado)	
<u>Médula ósea:</u> 4-5 mL Heparina litio <input type="checkbox"/> 4-5 mL EDTA <input type="checkbox"/>	<u>Sangre periférica</u> 5 mL Heparina litio <input type="checkbox"/> 2 x 10 mL EDTA <input type="checkbox"/>
<b>Muestras de seguimiento</b> (por favor, marcar en el recuadro qué tubos se han mandado)	
<u>Médula ósea:</u> 5 ml EDTA <input type="checkbox"/>	<u>Sangre periférica</u> 3 x10 ml EDTA <input type="checkbox"/>
Diagnóstico	
Fin inducción-1	
Tras el 6º ciclo de consolidación	
Pacientes que han recibido TPH alogénico	
Primer mes tras TPH	
Cuarto mes tras TPH	
+1, 2, 3, 4, 5 años tras TPH → Año tras TPH: ____	
Pacientes tratados con quimioterapia e ITK	
+1, 2, 3, 4, 5 años fin de tratamiento → Año fin de tratamiento: ____	
1ª Recaída**	Momento recaída:

**\*Situaciones especiales:**

- **Aspirado seco, <5% de blastos o linfoma linfoblástico:** Se enviará una mayor cantidad de muestra de sangre periférica:
  - 10-15 mL de heparina litio
  - 30-40 mL EDTA
- **Líquidos biológicos:** En aquellos casos en que no se disponga de infiltración medular, pero se pueda disponer de un tejido biológico, se podrá remitir para el diagnóstico (queda excluido de este circuito la muestra de LCR, puesto que el diagnóstico es, hasta la fecha, citológico). En estos casos, se podrá contactar con la Dra. Susana Barrena (en los casos de LLA-B, USAL-Salamanca) y con la Dra. Eulàlia Genescà (en los casos de LLA-T, IJC) para poder organizar el envío y evaluar la cantidad de muestra a remitir.

**\*\*Solo envío centralizado en la 1ª recaída. Para la evaluación de los tratamientos de rescate o posteriores recaídas, realizar estudio local.**

## Procedimiento de envío

**OFICINA MRW:** 02655

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

**Proyecto:** 'LAL-2025' o 'LAL Ph-2022'

**Horario:** de 8h a 14h y desde las 16h a 19h, dando 2 horas mínimo de margen para la recogida.

**Mail:** [02655@grupomrw.com](mailto: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.

### Dirección de envío:

Dr.Alberto Orfao/ Dra.Juana Ciudad/ Dra. Susana Barrena/ Dra. María Herrero  
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](mailto:informes_citometria@usal.es); [orfao@usal.es](mailto:orfao@usal.es);  
[ciudad@usal.es](mailto:ciudad@usal.es); [subadelfa@usal.es](mailto:subadelfa@usal.es); [mariahg@usal.es](mailto:mariahg@usal.es)

**ANEXO 3. ENVÍO DE MUESTRAS PARA ESTUDIOS GENÉTICOS  
COMPLEMENTARIOS AL INSTITUTO JOSEP CARRERAS (LLA-T; LLT; MPAL  
con componente T)**

**TIPO DE MUESTRAS A PEDIR Y CANTIDAD:**

**Al diagnóstico y en recaída:** 4-5 mL en EDTA de MO (si es viable) y/o 2 x 10 mL de SP en EDTA

***DATOS DEL SOLICITANTE***

Dr./Dra.: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

E-mail institucional: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

---

***DATOS DEL PACIENTE***

Iniciales: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo:  M  F

Tipo de diagnóstico:

LLA-T

Linfoma linfoblástico-T

MPAL con componente T

Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

Consentimiento informado:  Sí  No

---

***MOMENTOS DEL ESTUDIO***

Diagnóstico (DX)

Recaída (RE) (en cualquier momento)

Situación / Momento (si recaída u observaciones):

---

**Procedimiento de envío de las muestras al diagnóstico y a la recaída**

**OFICINA MRW:** 02655

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

**Proyecto:** 'LAL-2025'

**Horario:** de 8h a 14h y desde las 16h a 19h, dando 2 horas mínimo de margen para la recogida.

**Mail:** [02655@grupomrw.com](mailto: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.

\***Situaciones especiales:**

- **Aspirado seco, <5% de blastos o linfoma linfoblástico:** Se enviará cualquier otro tipo de muestra infiltrada o tejido fijado.  
- **Líquidos biológicos:** En aquellos casos en que no se disponga de infiltración medular, pero se pueda disponer de un tejido biológico, se podrá remitir para el diagnóstico (queda excluido de este circuito la muestra de LCR, puesto que el diagnóstico es, hasta la fecha, citológico). En estos casos, se contactará con la Dra. Eulàlia Genescà (en los casos de LLA-T, IJC) para poder organizar el envío y evaluar la cantidad de muestra a remitir.

**Dirección de envío:**

Dra Eulàlia Genescà/ Thaysa Lopes  
T-ALL Team/ALL Group  
**Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras**  
Edifici IJC, Campus ICO-Germans Trias i Pujol  
Ctra de Can Ruti, Camí de les Escoles s/n  
08916 Badalona, Barcelona, Spain  
T. (+34) 93 557 28 00 (ext. 4150)  
E-mail: [egenesca@carrerasresearch.org](mailto:egenesca@carrerasresearch.org); [tlopes@carrerasresearch.org](mailto:tlopes@carrerasresearch.org)

## Procedimiento de envío del resto de puntos en seguimiento

- Día 14
- Fin Inducción-1
- Fin Inducción-2 (si procede)
- Fin Metotrexato (C1 Consolidación)
- Fin Reinducción
- Fin Consolidación tardía (C3)
- Fin Mantenimiento-1
- Fin Mantenimiento-2
- Previo a TPH
- +3 meses post-TPH
- +6 meses post-TPH
- +1 año fin de tratamiento

Contactar directamente con Thaysa Lopes ([tlopes@carrerasresearch.org](mailto:tlopes@carrerasresearch.org)) y/o Eulàlia Genescà ([egenesca@carrerasresearch.org](mailto:egenesca@carrerasresearch.org)) para organizar el procedimiento de envío, **independiente del anterior.**

## ANEXO 4. FORMULARIO DE SOLICITUD DE NIVELES DE ASA. PROTOCOLO PETHEMA LAL-2025

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

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN			
Fecha última administración:			
Dosis: 1500 UI/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/>	1000 UI/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/>	500 UI/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/>	Otra ___ UI/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/>

LLA-B (CICLO)	DÍA*	
Inducción	29	
	43 (o previo a blinatumomab 1)	
Consolidación 1 (HD-MTX)	17	
Consolidación 2 (ARA-C)	17	
Consolidación 3 (HD-MTX)	17	
Consolidación 4 (ARA-C)	17	

\*En general los niveles se obtendrán a los 14 días de la última dosis administrada.

### Niveles de ASPARAGINASA en pacientes tratados con ERWINIA:

LLA-B (CICLO DE ERWINIA)	DÍA	
Consolidación 1 (HD-MTX)	7	
	14	
Consolidación 2 (ARA-C)	7	
	14	
Consolidación 3 (HD-MTX)	7	
	14	
Consolidación 4 (ARA-C)	7	
	14	

Muestra	Dirección de entrega y mensajería
<p>Dos alícuotas de 0,5 mL de suero</p> <p>Temperatura de conservación y envío</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4°C para envíos en 24 horas post extracción.</li> <li>• -20 °C para tiempos superiores</li> </ul> <p>Cada semana se remitirán a <a href="mailto:protocolosal@carrerasresearch.org">protocolosal@carrerasresearch.org</a> los resultados de la actividad de PEG-ASP, que se remitirán posteriormente a cada centro. En caso de detectar inactivación silente, el Dr Zapico se pondrá en contacto directamente con el médico responsable del paciente.</p>	<p>Servei de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 89. Bloque B, Planta -2 08041 Barcelona</p> <p><b>OFICINA MRW:</b> 02655 <b>Número de abonado:</b> 7975 <b>Proyecto:</b> 'LAL-2025' <b>Horario:</b> de 8h a 14h y de 16h a 19h, <u>dando 2 horas mínimo de margen para la recogida.</u> <b>E-Mail:</b> <a href="mailto:02655@grupomrw.com">02655@grupomrw.com</a> <b>*Teléfono:</b> 91.740.15.90 / 91.740.15.91, <b>exclusivo para confirmación</b> de la recepción de solicitudes y/o incidencias.</p>

LLA-T madura (CICLO)	DÍA*	
Inducción	29	
	43 (o previo a blinatumomab 1)	
Consolidación 1 (HD-MTX)	17	
Consolidación 2 (ARA-C)	17	
Consolidación 3 (HD-MTX)	17	
Reinducción	29	

\*En general los niveles se obtendrán a los 14 días de la última dosis administrada.

LLA-T inmadura (CICLO)	DÍA*	
Consolidación 1 (HD-MTX)	17	
Consolidación 2 (ARA-C)	17	

#### Niveles de ASPARAGINASA en pacientes tratados con ERWINIA:

LLA-T madura (ERWINIA)	DÍA	
Consolidación 1 (HD-MTX)	7	
	14	
Consolidación 2 (ARA-C)	7	
	14	
Consolidación 3 (HD-MTX)	7	
	14	
Reinducción	21	
	29	

Muestra	Dirección de entrega y mensajería
<p>Dos alícuotas de 0,5 mL de suero</p> <p>Temperatura de conservación y envío</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4°C para envíos en 24 horas post extracción.</li> <li>• -20 °C para tiempos superiores</li> </ul> <p>Cada semana se remitirán a <a href="mailto:protocolosal@carrerasresearch.org">protocolosal@carrerasresearch.org</a> los resultados de la actividad de PEG-ASP, que se remitirán posteriormente a cada centro. En caso de detectar inactivación silente, el Dr Zapico se pondrá en contacto directamente con el médico responsable del paciente.</p>	<p>Servei de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 89. Bloque B, Planta -2 08041 Barcelona</p> <p><b>OFICINA MRW:</b> 02655 <b>Número de abonado:</b> 7975 <b>Proyecto:</b> 'LAL-2025' <b>Horario:</b> de 8h a 14h y de 16h a 19h, <u>dando 2 horas mínimo de margen para la recogida.</u> <b>E-Mail:</b> <a href="mailto:02655@grupomrw.com">02655@grupomrw.com</a> <b>*Teléfono:</b> 91.740.15.90 / 91.740.15.91, <b>exclusivo para confirmación</b> de la recepción de solicitudes y/o incidencias.</p>

#### ANEXO 5. COMITÉ BIOLÓGICO: LABORATORIOS DE REFERENCIA

### **Objetivos del Comité Biológico:**

1. Definir el riesgo genético a aplicar en el protocolo según cada subtipo de LLA.
2. Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad residual mínima por citofluorometría de manera centralizada en Salamanca.
3. Realizar las pruebas genéticas pertinentes para asignar el riesgo genético a los pacientes incluidos en el protocolo de forma centralizada.
4. Efectuar un seguimiento estricto cada 6 meses del cumplimiento del envío de muestras y generación de resultados.
5. Analizar los datos genéticos una vez finalizado el protocolo y reportarlos conjuntamente con el comité clínico.

### **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(diagnóstico, ERM e índice de ADN) (**Anexo 2**).
4. Se enviarán muestra al IJC para los estudios genéticos complementarios de las LLA-T (**Anexo 3**).
5. SNP arrays (I Granada, J Ribera [LAL de precursores B], E Genescà [LAL-T]).
6. Secuenciación en LAL de precursores B (A Hernández) y LAL T (E Genescà).
7. Caracterización del grupo Ph-like (E Such [FISH] y R Sánchez [secuenciación RNA]).
8. El material sobrante se guardará en el Banco Nacional de ADN de Salamanca.
9. Los resultados que definan la LAL de alto riesgo genético estarán disponibles en la plataforma REDCap. Paralelamente se enviarán por e-mail al centro solicitante.

### **Laboratorios de Referencia:**

#### ***Susana Barrena, María Herrero, Juana Ciudad, Alberto Orfao***

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](mailto:informes_citometria@usal.es); [orfao@usal.es](mailto:orfao@usal.es); [ciudad@usal.es](mailto:ciudad@usal.es); [subadelfa@usal.es](mailto:subadelfa@usal.es); [mariahg@usal.es](mailto:mariahg@usal.es)

#### ***Ricardo Sánchez, Rosa Ayala, Joaquín Martínez López***

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

Tel: 917792877

[ricardsanchez.hdoc@gmail.com](mailto:ricardsanchez.hdoc@gmail.com); [rayala@pdi.ucm.es](mailto:rayala@pdi.ucm.es); [jmarti01@ucm.es](mailto:jmarti01@ucm.es)

**Alberto Hernández Sánchez, JM Hernández-Rivas**

Laboratorio de Hematología-Unidad de Citogenética Oncológica

Hospital Universitario de Salamanca

Paseo de San Vicente 58-182

37007- Salamanca

Tel: 923 291 100

[ahernandezsanc@saludcastillayleon.es](mailto:ahernandezsanc@saludcastillayleon.es); [jmhr@usal.es](mailto:jmhr@usal.es)

**Esperanza Such, José Cervera**

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

Tel: 961 244538 Móvil: 699957744

[such\\_esp@gva.es](mailto:such_esp@gva.es); [cervera\\_jos@gva.es](mailto:cervera_jos@gva.es)

**Jordi Ribera, Eulàlia Genescà**

IJC Building, Campus ICO-Germans Trias i Pujol

Ctra de Can Ruti, Camí de les Escoles s/n

08916 Badalona, Barcelona, SPAIN.

Tel: 93 557 2800 (EXT 4150)

[jribera@carrerasresearch.org](mailto:jribera@carrerasresearch.org)

[egenesca@carrerasresearch.org](mailto:egenesca@carrerasresearch.org)

**Isabel Granada Font**

Unitat de Citogenètica

Hospital Germans Trias i Pujol

Institut Català d'Oncologia

Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras

Ctra. Canyet s/n. 08916 Badalona

Tel: 934978868 ext 3931

[igranada@icncologia.net](mailto:igranada@icncologia.net)

**Edgar Zapico**

Servei de Bioquímica.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Carrer Sant Quintí 89. Bloque B, Planta -2

088041 Barcelona

Tel: 935537361

[ezapico@santpau.cat](mailto:ezapico@santpau.cat)

## **ANEXO 6. COMITÉ CLINICO**

### **Composición:**

- A Torrent y JM Ribera (coordinadores del protocolo). ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. [atorrent@iconcologia.net](mailto:atorrent@iconcologia.net); [jribera@iconcologia.net](mailto:jribera@iconcologia.net)
- P Barba. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
- A Bermúdez. Hospital Marques de Valdecilla. Santander
- J Esteve, N Martínez. 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
- MP Queipo de Llano. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga
- M Tormo. Hospital Clínico. Hospital Clínic. 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.

## **ASPECTOS ADMINISTRATIVOS Y SOPORTE DEL PROTOCOLO**

Se podrá contactar por e-mail con Sonia Sánchez a:

[protocoloslal@carrerasresearch.org](mailto:protocoloslal@carrerasresearch.org)

Teléfono: 935.572.800, extensión: 4170

## **GESTIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS**

Mireia Morgades. [mmorgades@iconcologia.net](mailto:mmorgades@iconcologia.net). Teléfono: 630.04.86.27

NOTA: este teléfono es de uso exclusivo para dudas sobre REDCap.

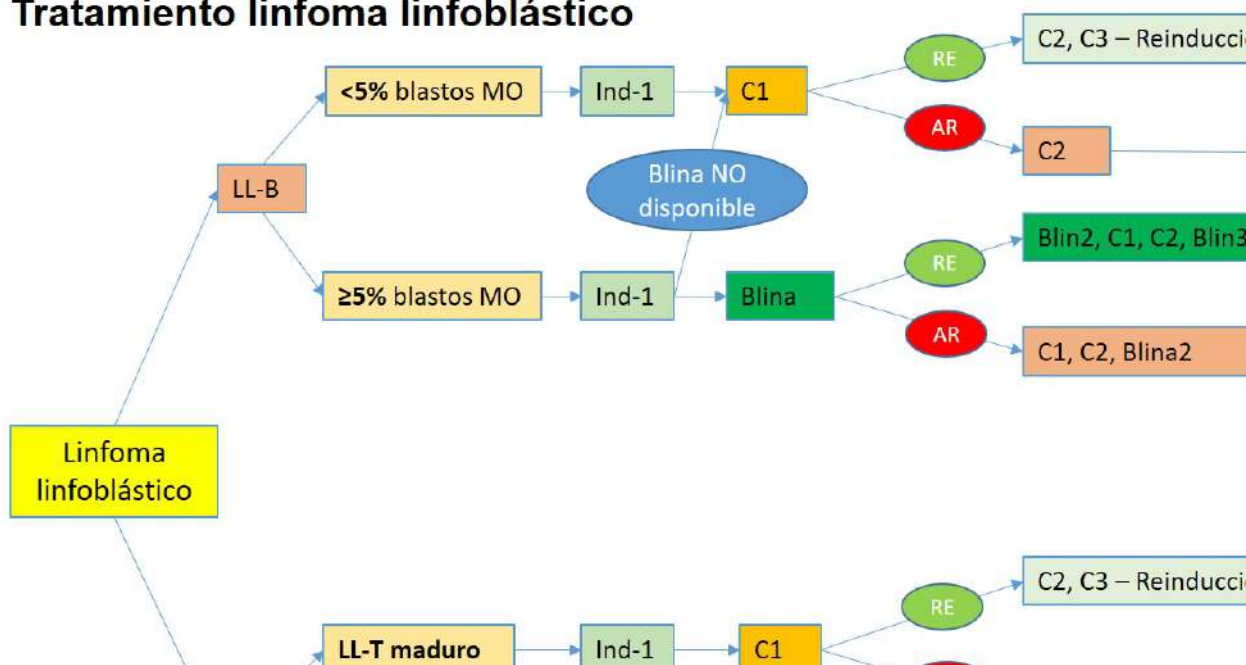
## ANEXO 7. PROPUESTA DE REEVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA LINFOBLÁSTICO

En el momento del diagnóstico, se realizará a **TODOS** los pacientes con sospecha de linfoma linfoblástico (LL), independientemente del fenotipo, **PET-TAC** y enviar muestras de aspirado de **médula ósea (MO)** y **sangre periférica (SP)** para realización de citometría de nueva generación (NGF) centralizada (Salamanca).

Para el diagnóstico del LL se considerarán los pacientes con afectación extramedular y con una infiltración inferior al 20% de MO o SP por linfoblastos (T o B). En caso de pacientes **SIN** afectación de MO, es necesario realizar una biopsia de la masa tumoral y/o obtener muestra del líquido biológico afecto.

Tratamiento del linfoma linfoblástico: se seguirá el esquema siguiente:

### Tratamiento linfoma linfoblástico



#### NOTAS:

- **L. Linfoblástico T:** Se seguirán las mismas indicaciones y tratamiento que con la LLA-T, diferenciando los pacientes según fenotipo maduro (el más frecuente) o inmaduro, y asignando a los pacientes a TPH o consolidación/mantenimiento según su respuesta post-consolidación 1 y a su perfil genético al diagnóstico (siempre que se haya podido evaluar).
- **L. Linfoblástico B:** Aquí se diferenciará el tratamiento según la infiltración de blastos de la MO/SP al diagnóstico y según la disponibilidad de blinatumomab de cada centro.
  - o **Pacientes con <5% de blastos en MO/SP al diagnóstico:** En este caso NO se utilizará blinatumomab como parte de la consolidación, sino que se hará un tratamiento basado en quimioterapia como en el protocolo LAL19. La asignación a TPH o consolidación/mantenimiento se hará tras finalizar el C1 de Metotrexato y siguiendo las mismas recomendaciones que con las LAL-B (basado en la genética al diagnóstico y la ER, siempre que estén disponibles).
  - o **Pacientes con 5-20% de blastos en MO/SP al diagnóstico:** En este caso dependerá de la disponibilidad de blinatumomab de cada centro. A pesar de no tener indicación específica en el linfoma linfoblástico B, blinatumomab ha demostrado buenos

resultados en pacientes con afectación medular por LAL-B CD19+.

- **No disponibilidad de blinatumomab:** Se hará un tratamiento basado en quimioterapia como en los pacientes con <5% de blastos en MO/SP al diagnóstico. La asignación a TPH o consolidación/mantenimiento se hará tras finalizar el C1 de Metotrexato a altas dosis y siguiendo las mismas recomendaciones que con las LAL-B (basado en la genética al diagnóstico -si disponible- y el valor de ER).
- **Disponibilidad de blinatumomab:** en este caso se recomienda seguir el mismo tratamiento que se indica en este protocolo para las LAL-B.
- **Pacientes con >20%:** seguir el protocolo LAL25.

### **Seguimiento del paciente con linfoma linfoblástico:**

- **Post-inducción 1:**
  - AMO: Solo se realizará en los pacientes con afectación inicial de MO.
  - No será estrictamente necesario hacer PET-TC, salvo que se sospeche progresión o falta de respuesta. En algunos casos, se pueden valorar pruebas de imagen menos invasivas sin que estas comporten necesariamente hacer un cambio de actitud terapéutica (Ej. Rx de tórax para masa mediastínica, ecografía abdominal...). En caso que se disponga de un PET-TC post-inducción y el paciente esté en respuesta parcial o mejor, no se cambiará la actitud terapéutica.
- **Post-consolidación 1 (LL-T) o post-blinatumomab 1 (LL-B):**
  - AMO: Solo se realizará en los pacientes con afectación inicial de MO.
  - PET-TC: Será IMPRESINDIBLE para asignar al paciente a recibir TPH o consolidación/mantenimiento. Este punto se considera de vital importancia para valorar la respuesta al tratamiento.
- En general, si el paciente presentaba infiltración de MO al diagnóstico, se seguirán los puntos de evaluación comentadas en el presente protocolo, igual que las LAL, y se enviarán muestras centralizadas en los puntos mencionados previamente.
- Solo en caso de NO presentar infiltración de MO al diagnóstico, se realizarán las reevaluaciones mediante prueba de imagen (PET-TC mayoritariamente). En este caso, a parte del PET-TC de asignación a TPH o consolidación/mantenimiento, se recomienda realizar PET-TC en:
  - **LL-B:**
    - Sin blinatumomab: tras la reinducción y previo al mantenimiento.
    - Uso de blinatumomab: tras los ciclos 3 y 4 de blinatumomab (éste último coincidirá con el momento antes del mantenimiento).
  - **LL-T:** Tras la reinducción y previo al mantenimiento.
  - En todos los casos que reciban TPH, se realizará un PET-TC previo al TPH.
  - Tras el TPH y en curso de mantenimiento según el riesgo de cada LL, se realizarán estudios con PET-TC cada 3-4 meses a criterio del investigador e individualizando por cada paciente durante el primer año. Posteriormente a criterio del investigador.