



PETHEMA

PROGRAMA PARA EL ESTUDIO Y LA TERAPEUTICA DE LAS
HEMOPATIAS MALIGNAS
ASOCIACION ESPAÑOLA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA

**GUIA CLINICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLASTICA SIN CROMOSOMA FILADELFIA
EN ADULTOS REFRACTARIA O EN RECAÍDA**

Apoyo Clínico

Dr Pere Barba

Servicio de Hematología
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
pbarba@vhio.net

Dr José M^a Ribera

Servicio de Hematología Clínica
ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona
jribera@iconcologia.net

**Estas recomendaciones han sido consensuadas y aprobadas por el Comité Científico del
Grupo PETHEMA.**



Las recomendaciones recogidas en la presente guía se basan en la evidencia científica disponible y la experiencia del grupo de expertos.

INDICE

1. Introducción
2. Consideraciones previas
3. Objetivos
 - 3.1. Generales
 - 3.2. Específicos
4. Pruebas iniciales
 - 4.1. Recomendadas
 - 4.2. Recomendables
5. Definiciones empleadas en la guía
6. Diseño de la guía clínica y tratamiento
 - 6.1. Normas generales y prefase
 - 6.1.1. Casos particulares
 - 6.2. Tratamiento de rescate
 - 6.2.1. LAL-B
 - 6.2.1.1. *Abordaje terapéutico.*
 - 6.2.1.2. *Recomendaciones referentes al uso de Inotuzumab ozogamicina y el síndrome de obstrucción sinusoidal*
 - 6.2.1.3. *Recomendaciones referentes al tratamiento CAR-T*
 - 6.2.2. LAL-T
 - 6.2.2.1. *Prefase*
 - 6.2.2.2. *Esquema FLA-Ida*
 - 6.2.2.3. *Esquema HYPER-CVAD (invertido)*
 - 6.2.3. Casos particulares
 - 6.2.3.1. *Recaídas en sistema nervioso central.*
 - 6.2.3.2. *Recaídas tardías*
 - 6.3. *Trasplante alogénico de progenitores hematopoyético.*
7. Bibliografía
8. Anexo



1. INTRODUCCION

Hasta fechas recientes, los pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto que sufrían una recaída tenían un pronóstico muy desfavorable, con una probabilidad de supervivencia global del 10-15%¹⁻³ (figura 1). Estos pacientes clásicamente recibían un tratamiento quimioterápico de rescate y posteriormente un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH).

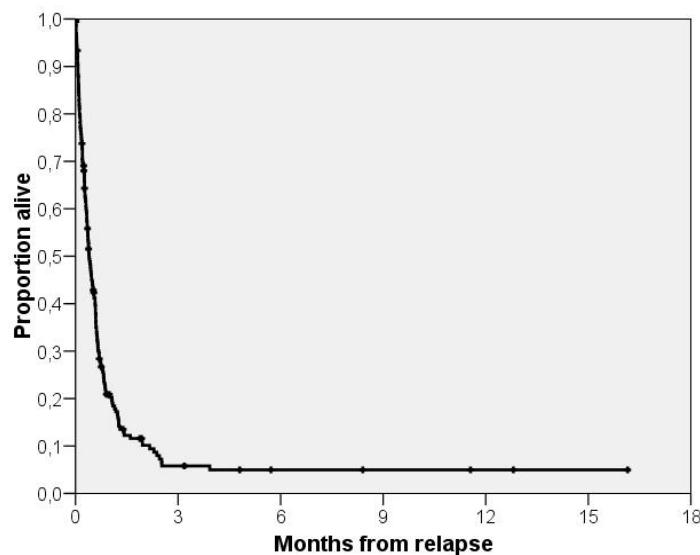


Figura 1. Supervivencia global tras la recaída de los pacientes adultos con LAL incluidos en diversos protocolos PETHEMA

El alo-TPH sigue teniendo un papel importante en el tratamiento de los pacientes con LAL en recaída, aunque recientemente, se han aprobado algunas terapias, la mayoría basadas en inmunoterapia, que han permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes. Inotuzumab ozogamicina, un anticuerpo monoclonal anti-CD22 conjugado con caliqueamicina, está aprobado para pacientes con LAL-B Philadelphia negativa recaída o refractaria a una línea de tratamiento y también para pacientes con LAL Philadelphia positiva en recaída tras 2 inhibidores de tirosin cinasa.



El otro tratamiento aprobado es tisagenlecleucel, una terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) anti-CD19 aprobado en adultos para el tratamiento de la LAL-B tras trasplante alogénico o en primera recaída en pacientes no candidatos a trasplante, menores de 26 años de edad. Existen otras estrategias de inmunoterapia, que si bien no tienen aprobación plena y precio reembolso en nuestro país es previsible que lo puedan tener próximamente, como blinatumomab y otras terapias CAR-T.

No existe una pauta establecida para el tratamiento de los pacientes con LAL en recaída, por lo que la presente guía clínica persigue establecer consideraciones generales en cuanto a la elección entre las opciones disponibles y, si es posible, mejorar el tratamiento de estos pacientes de muy alto riesgo. La elección del tratamiento debe tener en consideración la estirpe de la LAL así como en el tiempo de la recaída (precoz vs. tardía) ya que los pacientes con recaída tardía parecen tener un pronóstico más favorable que los pacientes con recaída precoz (Figura 2). Se incluyen en la presente guía, únicamente, fármacos aprobados por la *European Medical Agency* y con precio de reembolso en nuestro país.

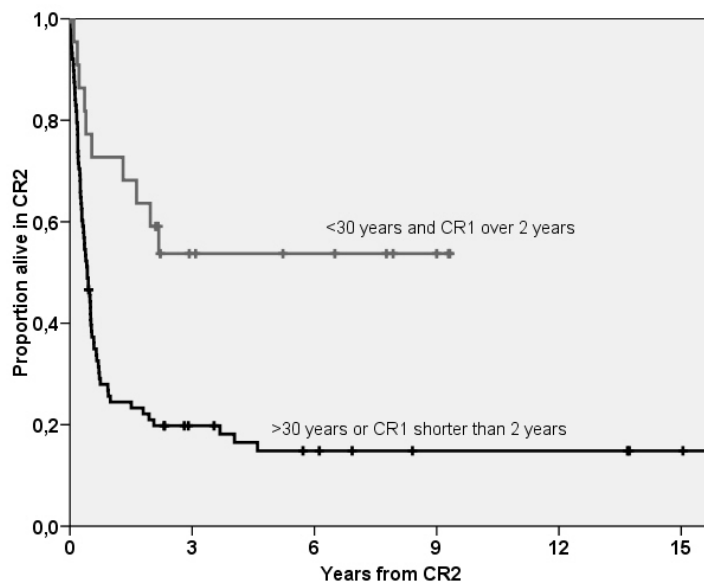


Figura 2. Supervivencia global en función de la edad y del momento de la recaída.



2. CONSIDERACIONES PREVIAS

El presente documento recoge recomendaciones para el uso más eficiente de las distintas opciones disponibles en pacientes en primera recaída de la LAL. Si bien pueden emitirse algunas recomendaciones para recaídas ulteriores, estos pacientes multi-recaídos son altamente complejos, tienen una gran variedad de tratamientos previos y presentaciones clínicas por lo que resulta complejo sistematizar sus opciones terapéuticas en esta guía. En cualquier caso, en la mayoría de estos pacientes una buena opción de tratamiento suele ser su inclusión en ensayos clínicos, ya que el tratamiento convencional disponible suele dar resultados insatisfactorios en la mayoría de los casos.

Las recaídas tardías son relativamente infrecuentes y además no está clara su definición. Para esta guía, se considerará recaída tardía aquella que ocurra al menos 6 meses después de terminar el tratamiento de mantenimiento (2.5 años después del diagnóstico) Datos de PETHEMA y otros grupos cooperativos muestran que estos pacientes representan únicamente un 20% de todas las recaídas de LAL en la edad adulta.

3. OBJETIVOS

3.1. General

Se pretende incentivar y facilitar, en el contexto de un grupo cooperativo, una estrategia terapéutica adaptada al perfil de los pacientes adultos con LAL sin cromosoma Filadelfia en situación de recaída o refractariedad, incorporando las nuevas opciones terapéuticas que han sido aprobadas en España en los últimos años.

3.2. Evaluaciones específicas

Adicionalmente, con el objetivo de mejorar futuras versiones de la guía, en pacientes tratados según las recomendaciones de esta guía y que consientan por escrito a que se recojan datos clínicos básicos de sus características clínicas y



evolución, se pondrá en marcha un estudio observacional prospectivo evaluando los resultados en términos de eficacia y seguridad en vida real de las recomendaciones propuestas. Principalmente:

1. Tasa de RC, supervivencia y mortalidad tóxica tras el tratamiento de rescate en pacientes con LAL refractaria o en recaída.
2. Aplicabilidad y los resultados del TPH alogénico en pacientes con LAL en recaída o refractaria con enfermedad quimiosensible.
3. Comparación global de los resultados de la presente guía terapéutica con los datos retrospectivos de pacientes con LLA refractaria o en recaída tratados con la guía clínica de PETHEMA 2010.

Los criterios para el registro de pacientes en el estudio prospectivo se especifican en el anexo.

4. PRUEBAS INICIALES EN PACIENTES CON LAL EN RECAIDA

4.1.Recomendadas

- 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, proteinograma y LDH.



- Serologías frente a VHB, VHC y VIH
 - Radiografía de tórax
 - ECG
 - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica a los pacientes de más de 50 años o los que tengan antecedente de cardiopatía.
 - Aspirado medular, con tinción de May-Grünwald—Giemsa
 - Biopsia de medula ósea en caso de aspirado “seco”. Se recomienda efectuar improntas con estudio morfológico y por FISH si es posible
 - Estudio inmunofenotípico de m.o (preferentemente) o s.p., con los siguientes marcadores:
 - Línea B: CD19, CD20, CD22, CD79a citoplasmático, CD38, cadenas μ intracitoplásmicas y slg.
 - Línea T: CD3 citoplasmático (cCD3), CD3 de superficie (sCD3), CD7, CD2, CD5, CD1a y CD4/CD8.
 - Otros: CD10, TdT, HLA-Dr, CD 34, CD45
 - Línea mielóide: CD13, CD14, CD15, CD33 y anti-mieloperoxidasa.
- NOTA:** el estudio inmunofenotípico a efectuar guardará correlación con el estudio efectuado al paciente en el momento del diagnóstico de la LLA. Así se podrán evaluar los fenotipos aberrantes, que servirán de base para la detección de la enfermedad medible residual (EMR).
- Citogenética: se aconseja cultivo corto de 24 horas y análisis según las normas internacionales ISCN 1995.
 - Examen citológico del líquido cefalorraquídeo tras citocentrifugación.
 - Biología molecular o FISH
 - Reordenamiento *BCR-ABL* en los enfermos con LAL de línea B,
 - Reordenamiento *KMT2A* en las LAL con marcadores mieloides y en las alteraciones de 11q23.



NOTA: el estudio de biología molecular a efectuar guardará correlación con el estudio efectuado al paciente en el momento del diagnóstico de la LAL

- Biobanco: Se procederá a la criopreservación de muestras de médula ósea y sangre periférica en el momento de la recaída y antes de iniciar cualquier tratamiento (incluso la pre-fase si es posible). Se enviará una muestra de 5ml de sangre periférica y 5ml de médula ósea, que se almacenaran en el Biobanco del Hospital Universitario de Salamanca y que estarán a disposición de cualquiera de los investigadores del grupo para estudios biológicos.
 - Las muestras (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 y 2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA) se enviarán a Dr. Alberto Orfao/Dra. Juana Ciudad/Dr. Antonio López/ Dra. Susana Barrena. Servicio de Citometría, Edificio Multiusos I+D+i, c/ Espejo 2 37002 Salamanca (Fax: 923.29.47.95, Tel: 923.29.49.33 o 923.29.45.00 (Ext.54.64), E-mail: orfao@usal.es o ciudad@usal.es o subadelfa@usal.es), utilizando el sistema de mensajería MRW (Tf 91.534.19.24) Código de la Fundación Pethema: 77159.
-
- **4.2. Recomendables**
 - Estudio de los reordenamientos de los genes que codifican la síntesis de cadenas pesadas y ligeras de Ig o del receptor T (TCR) en muestras de médula ósea.
 - Otros estudios genéticos, a criterio del centro donde se atienda el paciente



5. DEFINICIONES EMPLEADAS EN LA GUIA

1. **LAL**. Presencia de >20% de linfoblastos en la medula ósea (OMS).
2. **Recaída tardía**: Recaída más allá de los 2.5 años del diagnóstico (6 meses después de terminar el tratamiento de mantenimiento).
3. **Remisión completa (RC)**
 - **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 (MO), 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.
 - **Con EMR negativa**. RC morfológica con EMR indetectable por citometría de flujo.
4. **Fracaso**. Falta de obtención de RC después del tratamiento de inducción.
5. **Recaída**. Detección de >5% de blastos en m.o. en un paciente que había alcanzado la RC, o demostración inequívoca de afección leucémica extramedular.
6. **Supervivencia global**. Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la fecha de muerte por cualquier causa o la fecha del último control.
7. **Supervivencia libre de leucemia**. Intervalo de tiempo entre la fecha de la RC hasta la recaída, muerte por cualquier causa o último control.
8. **Duración de la RC**. Intervalo de tiempo entre la fecha de la RC y la de la recaída o último control en RC.



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

6. DISEÑO DE LA GUIA CLINICA Y TRATAMIENTO

6.1. Normas generales y prefase.

En el momento de la recaída es importante determinar si el paciente es candidato a un alo-TPH en función de si ha realizado alo-TPH previo, la edad y comorbilidades. En caso de considerarse candidato a alo-TPH, se contactará con el centro de trasplante de referencia (si es distinto al del centro que trata al paciente) y se realizará el **estudio HLA del paciente y sus hermanos** (si no se había practicado al diagnóstico). Si el paciente no dispone de familiares histocompatibles se procederá inmediatamente a una búsqueda de donante no emparentado (DNE) o selección de donante haploidéntico en función del protocolo de cada centro de trasplante.

Ante la sospecha de recaída y mientras se efectúan los estudios iniciales, se puede iniciar el **tratamiento de prefase** con:

- Dexametasona a 10mg/m² durante 5 días.

Una vez completado el estudio inicial y las pruebas complementarias se procederá al inicio del tratamiento en función de la estirpe de la LAL y de la edad del paciente (en el contexto de la LAL-B).



6.2 Tratamiento de rescate

En función de la estirpe de la LAL se procederá del siguiente modo:

6.2.1 LAL-B

6.2.1.1 Abordaje terapéutico.

El tratamiento recomendado para estos pacientes se resume en la Figura 3.

Pacientes de 18 a 25 años (ambos inclusive).

Aquellos pacientes que **hayan recibido un alo-TPH previo** serán candidatos a tratamiento con CAR T antiCD19 (tisagenlecleucel o Kymriah®) en alguno de los centros designados por parte del Ministerio de Sanidad. La solicitud de la terapia se hará de acuerdo con los protocolos vigentes en cada Comunidad Autónoma. Idealmente se intentará realizar la linfoaféresis lo antes posible (si es posible, sin administrar quimioterapia previa). Si la situación del paciente o la cinética de la enfermedad no lo permiten se seguirán las recomendaciones para terapia previa a la aféresis o CAR T (apartado 7.2.1.3).

También se recomienda el uso de tisagenlecleucel en pacientes que aún habiendo recibido una línea de tratamiento previa no se consideren candidatos a un alo-TPH. Sin embargo, habrá que valorar muy bien que los criterios que contraindiquen un alo-TPH (por ejemplo ciertas comorbilidades) no contraindiquen también la terapia CAR T.

Aquellos pacientes en primera recaída y que **no hayan recibido un alo-TPH previo** (pero sean candidatos al procedimiento) se recomienda tratamiento con Inotuzumab-ozogamicina (InO) entre 1-2 ciclos y un posterior alo-TPH.

- **Inotuzumab ozogamicina 0.8mg/m² día +1 y 0.5 mg/m² días +8 y +15 (dosis total 1.8 mg/m²).**



- Antes de la infusión se administrará la siguiente pauta de premedicación:

Paracetamol 1 g via ev
Metilprednisolona 40mg ev
Dexclorfeniramina 5 mg ev.

Además también se administrará la pauta antiemética, según protocolo del centro.

En caso de administrar otros ciclos tras RC (por ejemplo ciclo 2 y sucesivos si se da el caso), la dosis es de 0.5 mg/m² cada día (1,8,15) (dosis total 1.5 mg/m²), con la misma pauta de premedicación.

Pacientes mayores de 25 años

En aquellos pacientes que presenten su primera **recaída después de un alo-TPH** se recomienda el uso de **InO 1 o 2 ciclos seguido de una infusión de linfocitos del donante o un segundo trasplante**, a criterio del médico tratante. Aquellos pacientes que hayan presentado una recaída precoz tras el alo-TPH (<1 año) tienen un especial mal pronóstico por lo que puede resultar interesante su inclusión en ensayos clínicos. Si no se dispone de un ensayo clínico, se puede seguir la misma estrategia que en aquellos con recaída tardía, a criterio del médico tratante. Existe también la opción de acogerse a la exención hospitalaria del CAR-T académico antiCD19 ARI0001 para estos pacientes según ficha técnica.

Aquellos pacientes que presenten su **primera recaída sin haber recibido un alo-TPH previo** recibirán tratamiento con **InO 1-2 ciclos seguidos de un alo-TPH posterior**.

Aquellos pacientes no candidatos a un alo-TPH posterior se puede continuar con el tratamiento con InO 1-2 ciclos más teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio de este tratamiento sin una terapia de consolidación, ya que la gran mayoría de los pacientes acabaran presentando recaída de la enfermedad. Hay que tener en cuenta los criterios de financiación establecidos con el Ministerio de Sanidad vigentes en cada momento.



NOTA IMPORTANTE: En todos los casos anteriores, si el paciente no es candidato a InO se recomienda como alternativa el uso de poliquimioterapia tipo FLA-IDA (ver esquema en el apartado 8.2.2.2). Los principales motivos para no ser candidato a InO son:

- Hepatopatía severa previa
- Antecedente de Síndrome. de Obstrucción Sinusoidal Hepática (SOSH)
- LAL-B con expresión negativa (<20%) de CD22

6.2.1.2 Recomendaciones referentes al uso de inotuzumab ozogamicina y el síndrome de obstrucción sinusoidal hepático

La complicación más característica de InO es la hepatotoxicidad y en concreto el SOSH. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son:

- Trasplante alogénico (previo o posterior)
- Hepatopatía previa
- Número de ciclos de InO
- Uso de 2 agentes alquilantes en el acondicionamiento del trasplante.

En pacientes que reciban InO y sean candidatos a un alo-TPH, se recomienda proceder con el trasplante cuando se alcance una RC con EMR por citometría < 0.1%. Si se alcanza tras el primer ciclo y el trasplante puede realizarse en un tiempo razonable (2-4 semanas desde la reevaluación) no se recomienda administrar más ciclos de InO. Si no se alcanza el umbral de 0.1% de EMR o bien el trasplante se va a demorar más de 4 semanas, se recomienda administrar un nuevo ciclo de InO, teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes que alcanzan la EMR negativa lo hacen en los primeros 2 ciclos y que el riesgo de hepatotoxicidad y SOSH aumenta con el número de ciclos de tratamiento. El tiempo entre la última dosis de InO y el alo-TPH no parece tener un impacto en el riesgo de desarrollar SOSH por lo que no se recomienda retrasar el aloTPH en pacientes que hayan recibido InO y tengan disponibilidad de TPH inmediato con el único objetivo de disminuir la toxicidad del procedimiento, ya que esta estrategia podría aumentar el riesgo de recaída. En general, no se recomienda administrar más de 2-3 ciclos de InO, especialmente en los



pacientes candidatos a alo-TPH, ya que un número mayor de ciclos no parece proporcionar mejor control de la enfermedad y sí se asocia a mayor toxicidad.

6.2.1.3 Recomendaciones referentes al tratamiento CAR-T

Cabe recordar que el objetivo del tratamiento que se administra entre la primera recaída y el CAR T (ya sea antes o después de la aféresis) no busca eliminar por completo la enfermedad, sino disminuir la carga tumoral y mantener el estado general del paciente.

En la medida de lo posible se intentará realizar la aféresis lo antes posible y proceder a continuación con el tratamiento puente, para no demorar el inicio de la manufactura.

Si hay que administrar un tratamiento previo a la aféresis se hará teniendo en cuenta los tiempos de lavado de los distintos productos hasta la aféresis (corticoides, vincristina, inotuzumab), favoreciendo la quimioterapia a dosis bajas frente a quimioterapias más agresivas o InO (que pueden demorar la aféresis varias semanas).

Una opción posible previa a la aféresis sería:

Vincristina 1.5mg/m² (dosis máxima 2mg) (día 1) + dexametasona 10mg/m²/día (días 1-5). Una vez realizada la aféresis al paciente, se seguirían las recomendaciones del siguiente apartado.

Tratamiento puente entre aféresis y la administración del CAR T

- En pacientes sin hepatopatía severa que se encuentren a más de 6 meses del aloTPH o que tengan enfermedad quimiorrefractaria se administrará **InO a las dosis habituales**. Idealmente un solo ciclo o bien un máximo de 2 si los tiempos se alargan.
- Una opción alternativa en pacientes con hepatopatía moderada o aloTPH reciente (< 6 meses) o antecedentes de SOSH es **QT convencional** según el siguiente esquema:



- **DXM:**
 - **20 mg/m² y día, v.o. o i.v. días 1-5**
 - **10 mg/m² y día, v.o. o i.v., día 6**
 - **5 mg/m² y día, v.o. o i.v., día 7**
 - **2,5 mg/m² y día, v.o. o i.v., día 8**
- **VCR: 1,5 mg/m², i.v., días 1 y 8 (dosis máxima 2 mg)**
- **MTX:**
 - **3g/m², i.v., en 24 horas, día 1 +**
 - Para su administración, y la del tratamiento de rescate, deben seguirse las normas de cada centro y que se detallan de forma completa en el protocolo PETHEMA LAL-2019.

➤ En pacientes con baja carga tumoral o en situación de RC con EMR+ se recomienda:

Vincristina 1.5mg/m² (dosis máxima 2mg) (día 1) + dexametasona 10mg/m²/día (días 1-5).

Tratamiento después del CAR T

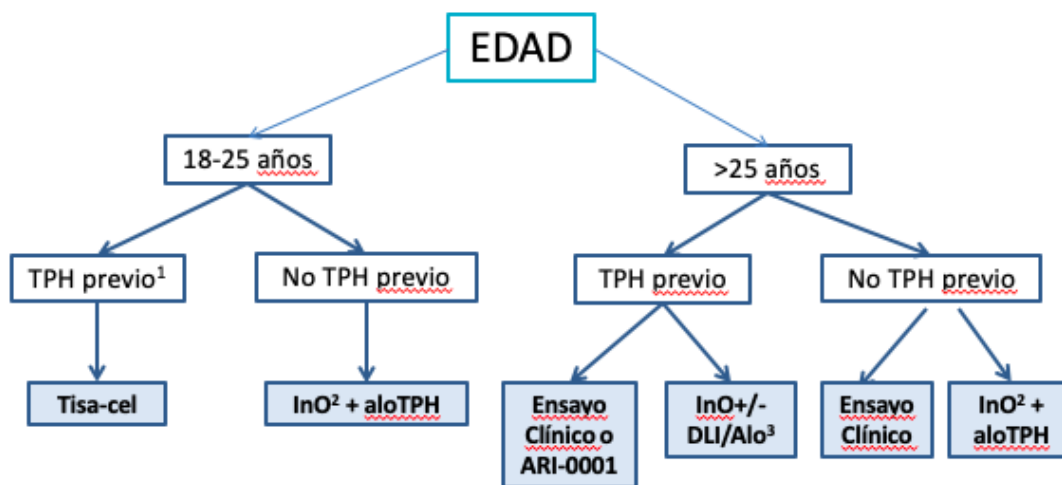
No existe evidencia lo suficientemente sólida para emitir recomendaciones sólidas del manejo de los pacientes adultos con LAL-B que alcancen una RC después de la terapia CAR T. Sin embargo, detallamos a continuación algunas consideraciones generales:

1. Los pacientes que alcancen una RC con EMR positiva (>0.1%) después de recibir tisagenlecleucel tienen un altísimo riesgo de presentar recaída franca de la LAL en un tiempo corto. En estos pacientes se recomienda repetir el aspirado medular con determinación de EMR y si se confirma la positividad, considerar otras estrategias terapéuticas incluyendo el alo-TPH o ensayos clínicos. Estos pacientes se tratarían fuera del ámbito de la presente guía.
2. Los pacientes que alcancen RC con EMR negativa después del CAR parecen tener posibilidad de mantenerse en remisión de forma prolongada, aunque



algunos de ellos pueden presentar recaída de la enfermedad. A día de hoy, no es posible determinar qué pacientes van a recaer después del tratamiento con tisagenlecleucel, si bien hay factores clínicos que pueden contribuir a identificar pacientes de riesgo como la carga tumoral pre-tratamiento, la celularidad CAR-T infundida, la pérdida precoz (3-6 meses) del CAR-T y el uso previo de blinatumomab, si bien algunos de estos factores se encuentran todavía en discusión. A día de hoy, el único tratamiento a considerar en pacientes en RC con EMR negativa tras tisagenlecleucel es un alo-TPH. Esta decisión tiene que estar basada en los factores de riesgo mencionados anteriormente y en el hecho de haber recibido un alo-TPH previo.

PROPUESTA DE TRATAMIENTO DE LA PRIMERA RECAÍDA DE LA LAL-B (precoz)



¹ O no candidato

² 1 o 2 ciclos. Proceder al aloTPH tras el primer ciclo si EMR < 0.1%

³ Si candidatos. Si no candidatos pero FIT InO

TPH, trasplante (allogénico) de progenitores hematopoyéticos; Tisa-cel, tisagenlecleucel; InO, inotuzumab ozogamicina

Figura 3. Esquema de tratamiento de la LAL-B R/R



6.2.2 LAL-T

Desafortunadamente, el arsenal terapéutico para pacientes con LAL de precursores T es mucho más limitado que para la LAL de estirpe B. La nelarabina está indicada en pacientes en segunda o ulteriores recaídas y su eficacia es limitada. El tratamiento se basa en poliquimioterapia con unos resultados muy modestos en términos de eficacia. Por ello, recomendamos, en la medida de lo posible, la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos. Si no es posible incluir al paciente en un ensayo, se recomienda el uso de poliquimioterapia basada en los tratamientos previos que haya recibido el paciente.

La propuesta de tratamiento para la LAL-T se resume en la Figura 4. Se recomienda el régimen FLA-Ida para aquellos pacientes que no lo hayan recibido (en el estudio de PETHEMA, ésta fue la pauta que proporcionó una tasa significativamente mayor de RC2) o aquellos que hubieran presentado respuesta al mismo y que hubieran recaído más allá de un año de haberlo recibido. En estos pacientes es importante calcular la dosis acumulada de antraciclinas y ajustarla en caso de que sea necesario.

Aquellos pacientes que hayan recibido FLA-Ida en el último año se recomienda el régimen HYPER-CVAD empezando por la segunda parte del esquema (ver apartado 8.2.2.3).

6.2.2.1. Prefase

- Dexametasona 10 mg/m², po o iv, días -5 a -1

6.2.2.2. Esquema FLA-Ida

- Fludarabina 30mg/m² +1 al +5
- ARA-C 1g/m²/12h +1 al +5
- Idarubicina 12 mg/m² +1,+3,+5
- PDN: 60 mg/m², i.v. o p.o., días +1 a +5, 30 mg/m², +6 a +10, 15mg/m² +11 a +15.



- El uso de G-CSF se recomienda a partir del día +5 según las pautas de cada centro.
- Se recomienda el uso de terapia triple intratecal el día previo del inicio de la QT. Si el número de blastos en sangre periférica es alta, se recomienda dilatar la administración de la terapia intratecal hasta que se aclare la enfermedad en sangre periférica, siempre 48h después de la administración de fármacos con potencial neurotóxico como MTX o citarabina.

Terapia triple intratecal:

- Metotrexato (MTX): 12 mg día 0.
- Citarabina (ARA-C): 30 mg día 0.
- Hidrocortisona: 20 mg día 0.

6.2.2.3 Esquema HYPER-CVAD (invertido)

- Metotrexate 1g/m² i.v en 24h +1. Para su administración, y la del tratamiento de rescate, deben seguirse las normas de cada centro y que se detallan de forma completa en el protocolo PETHEMA LAL-2019.
 - Citarabina 3g/m² cada 12h +2 y +3.
 - Ciclofosfamida 300mg/m² cada 12h +1 al +3.
 - Doxorubicina 50mg/m² i.v. +4.
 - Vincristina 1.4mg/m² (máximo 2 mg/m²) días +4 y +11.
 - Dexametasona 40mg (v.o. o i.v) del +1 al +4 y +8 al +11.
-
- El uso de G-CSF se recomienda a partir del día +5 según las pautas de cada centro.
 - Se recomienda el uso de terapia triple intratecal el día previo del inicio de la QT. Si el número de blastos en sangre periférica es alta, se recomienda dilatar la administración de la terapia intratecal hasta que se aclare la enfermedad en sangre periférica, siempre 48h después de la administración de fármacos con potencial neurotóxico como MTX o citarabina.



Terapia triple intratecal:

- Metotrexato (MTX): 12 mg día 0.
- Citarabina (ARA-C): 30 mg día 0.
- Hidrocortisona: 20 mg día 0.

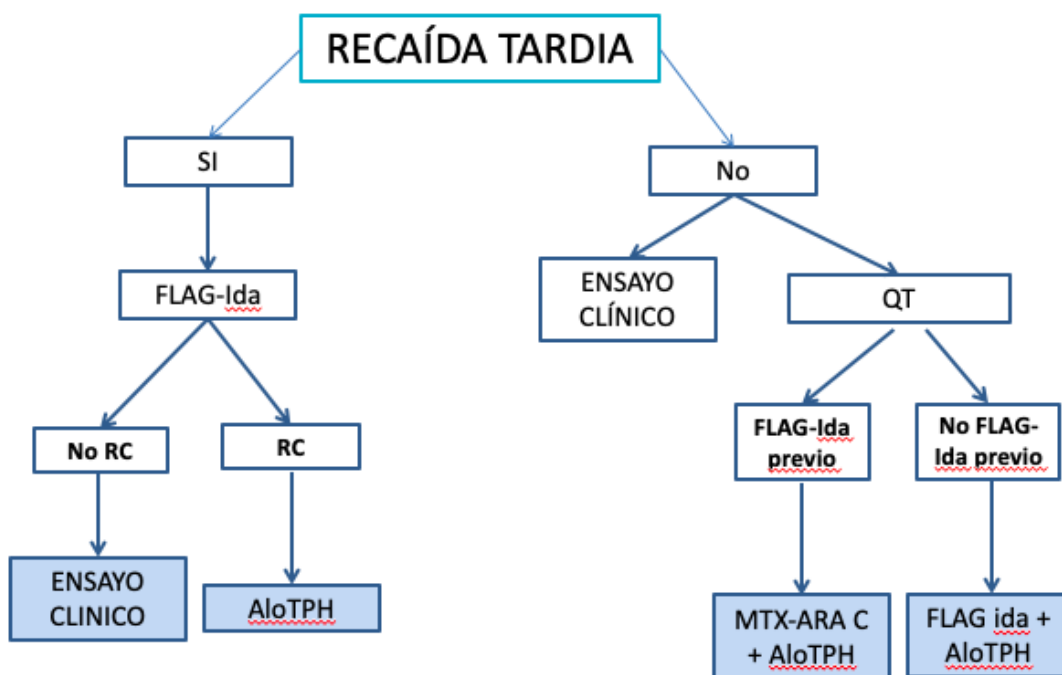


Figura 4. Esquema de tratamiento de la LAL-T R/R

6.2.3 Casos particulares

6.2.3.1 Recaídas en sistema nervioso central.

- En el caso de recaída sistémica con afectación del SNC se procederá al mismo tratamiento expuesto en las recaídas sistémicas añadiendo triple quimioterapia intratecal al tratamiento según el esquema:



- Metotrexato (MTX): 12 mg días 1 y 22
- Citarabina (ARA-C): 30 mg días 1 y 22
- Hidrocortisona: 20 mg días 1 y 22

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

Recordar que según los criterios vigentes establecidos por el Ministerio de Sanidad, los pacientes con LAL deben tener el LCR libre de infiltración leucémica para recibir la aprobación de CAR-T.

En los pacientes con recaída aislada en SNC el los que se haya descartado afectación de médula ósea (incluso enfermedad residual) o extramedular (con PET-TAC) se optará por el tratamiento triple intratecal y, si es posible, trasplante alogénico o infusión de linfocitos del donante, en la medida de lo posible. Recordar que las recaídas aisladas en SNC suele preceder una recaída sistémica por lo que en estos casos habrá que hacer seguimiento estrecho de la progresión a recaída sistémica.

6.2.3. 2 Recaída tardía (>2.5 años desde el diagnóstico, 6 meses tras el fin del tratamiento de primera línea)

Se procederá a **repetir el tratamiento de inducción** que se administró en el momento del diagnóstico de la LLA y simultáneamente se efectuará la búsqueda de donante. Se procederá al alo-TPH en el momento que aparezca el primer donante aceptable.



6.3 Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

No es objetivo de esta guía condicionar el procedimiento de trasplante alogénico, que deberá seguir la práctica clínica habitual de cada centro. Sin embargo, aparecen a continuación algunas recomendaciones generales de especial interés en los pacientes con LAL:

1. Se recomienda iniciar la búsqueda de donante no emparentado (si no se dispone de un donante familiar óptimo) en el momento de la recaída de la LAL (si no se ha hecho al diagnóstico), ya que en caso de obtener una remisión completa es probable que esta sea de corta duración, por lo que el alo-TPH habría que activarse con rapidez en aquellos casos que esté indicado.
2. Por lo expuesto en el punto anterior es importante poder proceder a un alo-TPH lo antes posible para evitar recaídas precoces. Como norma general, se priorizará un donante aceptable (DNE 9/10, haploidéntico, SCU) a un donante excelente (HLA 10/10, con status serológico de infecciones ideal,...), aunque la elección final del donante se decidirá según los estándares de cada centro.
3. Para los pacientes que hayan recibido InO se recomienda evitar regímenes de acondicionamiento con 2 agentes alquilantes (tiopepa y busulfán, por ejemplo), ya que la combinación de 2 agentes alquilantes se ha asociado a un riesgo elevado de síndrome de obstrucción sinusoidal hepática.
4. Si el paciente no ha recibido irradiación corporal total previamente, se recomienda su uso en el alo-TPH, ya que el acondicionamiento con ICT parece asociarse a mejor pronóstico en pacientes con LAL. Si el paciente ha recibido un alo-TPH previo (con o sin ICT) se deberán reducir las dosis de irradiación, si el objetivo con el segundo TPH es un acondicionamiento de intensidad reducida.



7. BIBLIOGRAFIA

1. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer* 1999; 86:1216–1230.
2. Fielding AK, Richards SM, Chopra R et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007;109:944-950.
3. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439-448.
4. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):740-53.
5. Cassaday RD, Marks DI, DeAngelo DJ et al. Impact of number of cycles on outcomes of patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin. *Br J Haematol*. 2020 Nov;191(3):e77-e81.
6. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010 Apr;95(4):589-96.
7. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):836-847





8. ANEXO

Con el objetivo de mejorar futuras versiones de la guía, en pacientes tratados según las recomendaciones de esta guía y que consientan por escrito a que se recojan datos clínicos básicos de sus características clínicas y evolución, se pondrá en marcha un estudio observacional prospectivo evaluando los resultados en términos de eficacia y seguridad en vida real de las recomendaciones propuestas. Principalmente:

1. Tasa de RC, supervivencia y mortalidad tóxica tras el tratamiento de rescate en pacientes con LAL refractaria o en recaída.
2. Aplicabilidad y los resultados del TPH alogénico en pacientes con LAL en recaída o refractaria con enfermedad quimiosensible.
3. Comparación global de los resultados de la presente guía terapéutica con los datos retrospectivos de pacientes con LLA refractaria o en recaída tratados con la guía clínica de PETHEMA 2010.

1. CRITERIOS DE INCLUSION EN EL ESTUDIO PROSPECTIVO

Todos los siguientes:

- Consentimiento informado escrito del paciente autorizando la recogida de datos.
- LAL refractaria o en primera recaída
- Edad de 18-65 años (pacientes de más de 65 años a criterio del equipo médico, si se consideran candidatos a tratamiento activo)
- Estado general adecuado (escala de ECOG 0-2), o >2 si es debido a LAL



2. CRITERIOS DE EXCLUSION DEL ESTUDIO PROSPECTIVO

1. LAL tipo L3 o con fenotipo B maduro (slg+) o con las alteraciones citogenéticas características de la LAL-B madura (t(8;14), t(2;8), t(8;22)).
2. LAL Ph (*BCR-ABL*) positiva.
3. Crisis blástica linfoide de la leucemia mieloide crónica
4. Leucemias agudas bifenotípicas o bilineales según los criterios del grupo EGIL.
5. Leucemias agudas indiferenciadas.
6. Pacientes con hepatopatía no controlada, insuficiencia renal severa no debida a LAL, alteraciones neurológicas o psiquiátricas graves y en general, cualquier comorbilidad que se considere una contraindicación para un alo-TPH y/o un tratamiento intensivo.
7. Estado general afectado (grados 3 y 4 de la escala de ECOG), no atribuible a la LAL.