



PETHEMA

PROGRAMA ESPAÑOL DE TRATAMIENTOS EN HEMATOLOGÍA

**PROTOCOLO PARA TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA DEL ADULTO *BCR::ABL1* POSITIVA DE NUEVO
DIAGNÓSTICO**

CÓDIGO DEL ESTUDIO

LAL Ph-2022

COORDINADOR

Dr. Josep-Maria Ribera Santasusana.

Dra. Anna Torrent Catarineu

Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Germans Triasi Pujol. Badalona.

Tel: 93.497.83.87

Correo electrónico: jribera@iconcologia.net; atorrent@iconcologia.net

GESTOR DE DATOS

Mireia Morgades de la Fe

Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Germans Triasi Pujol. Badalona.

Tel: 630.04.86.27

Correo electrónico: mmorgades@iconcologia.net

Versión: Octubre 2025

RESUMEN

1. **Tipo de estudio:** Estudio clínico observacional, prospectivo.
2. **Título:** PROTOCOLO PARA TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DEL ADULTO *BCR::ABL1* POSITIVA DE NUEVO DIAGNÓSTICO
3. **Código:** LAL Ph-2022
4. **Investigadores principales:** Dr. Josep M^a Ribera Santasusana y Dra. Anna Torrent Catarineu (Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona).
5. **Centros participantes:** Abierto a todos los hospitales que participan en los estudios de PETHEMA.
6. **Comité de ética:** A pesar de no tratarse de un ensayo clínico se recomienda que el CEIC de cada centro participante esté informado y disponga de una copia del protocolo de estudio.
7. **Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización:** Mireia Morgades de la Fe, Estadística y Data Manager.
8. **Fármaco experimental y control:** No se incluyen fármacos en fase de experimentación.
9. **Objetivo:** Valorar la eficacia y seguridad del tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica Ph' positiva tratadas con las combinaciones aprobadas de quimioterapia e inhibidor de la tirosín-quinasa.
10. **Diseño:** Estudio observacional prospectivo, multicéntrico y abierto.
11. **Enfermedad o trastorno en estudio:** Leucemia aguda linfoblástica Ph' (*BCR::ABL1*) positiva.
12. **Variables principales de valoración:** Tasa de remisiones completas moleculares, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
13. **Población en estudio y número total de pacientes:** Adultos de edad igual o superior a 18 años con leucemia aguda linfoblástica Ph' positiva o *BCR::ABL1* positiva.
14. **Duración del tratamiento:** Hasta un mínimo de 5 años de la remisión completa continuada.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	7
3. PACIENTES, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	8
3.1. Criterios de inclusión	8
3.2. Criterios de exclusión	8
4. EVALUACIÓN INICIAL	9
4.1. Pruebas obligatorias.....	9
4.2. Pruebas opcionales	10
4.3. Pruebas exploratorias.....	11
5. DEFINICIONES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO	11
6. DISEÑO DEL ESTUDIO Y TRATAMIENTO	12
6.1. Prefase	12
6.2. Quimioterapia de inducción	13
6.2.1. Quimioterapia Intratecal	13
6.3. Evaluación al final de la inducción	14
6.4. Consolidación	14
6.5. Evaluación de la ER durante y después de la consolidación	15
6.6. Tratamiento de mantenimiento	16
6.6.1. Primer año	16
6.6.2. Segundo año y sucesivos	17
6.7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos	17
6.7.1. TPH alogénico	17
6.7.2. Profilaxis del SNC durante el TPH y después del TPH.....	19
6.8. Tratamiento de mantenimiento post TPH.....	19
6.9. Normas especiales de empleo de los fármacos de estudio.....	19
6.9.1. Vincristina (VCR).....	20
6.9.2. Dexametasona.....	20
6.9.3. Metrotexato (MTX)	21
6.9.4. Citarabina (ARAC)	24
6.9.5. Mercaptopurina	254
6.9.6. Imatinib, dasatinib y ponatinib	25
6.10. Medidas complementarias. Tratamientos de soporte.....	28
7. EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL	28
7.1. Cociente BCR::ABL1/ABL1.....	29
7.2. CFM de nueva generación.....	29
7.3. PCR para reordenamientos de las Ig.....	29
8. ACTITUD ANTE UNA RECAÍDA	29
9. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS	30
9.1. Tamaño de la muestra.....	30
9.2. Análisis estadístico	30
10. DURACIÓN ESTIMADA DEL RECLUTAMIENTO	31
11. BIBLIOGRAFÍA	32
12. DIAGRAMA DEL PROTOCOLO	35

13. COMITÉ BIOLÓGICO, ENVÍO DE MUESTRAS PARA ESTUDIOS GENÉTICOS CENTRALIZADOS Y LABORATORIOS DE REFERENCIA.....	36
13.1. Composición del Comité Biológico.....	36
13.2. Objetivos del Comité Biológico	36
13.3. Circuito de muestras en el diagnóstico	36
13.3.1. Procedimiento de envío de muestras	37
13.4. Laboratorios de Referencia.....	38
14. COMITÉ CLÍNICO.....	40
15. GESTIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	40
ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ENVÍO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y USO DEL REMANENTE BIOLÓGICO, ASÍ COMO DE LOS DATOS CLINICO-BIOLÓGICOS ASOCIADOS A LAS MUESTRAS PARA LA INVESTIGACIÓN	41
ANEXO 2: SOLICITUD DE ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL POR CITOFUOROMETRIA DE NUEVA GENERACIÓN ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.2	
ANEXO 3: ALGORITMOS DE MONITORIZACIÓN DE METOTREXATO.....	54

1. INTRODUCCIÓN

El cromosoma Filadelfia (Ph) o el reordenamiento *BCR::ABL1*, es la aberración genética más frecuente en adultos con leucemia aguda linfoblástica (LAL), con una incidencia del 25%-30% en adultos jóvenes y del 40%-50% en adultos mayores y pacientes de edad avanzada [1]. Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK), combinados inicialmente con quimioterapia a dosis estándar y seguidos de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) en pacientes *fit*, mejoraron el resultado en comparación con los controles históricos [2-8]. Imatinib fue el primer ITK utilizado en los ensayos, pero se han observado resultados similares o ligeramente mejores con el uso de dasatinib [7-9]. Aunque no está aprobado para uso regular, los ensayos con nilotinib mostraron resultados prometedores [10]. Se dispone también de información sobre la actividad de bosutinib, olverembatinib y asciminib en LLA Ph+ en recaída o refractaria (R/R) [11].

La incorporación de ITKs permitió reducir la intensidad de la quimioterapia. Los resultados de varios ensayos de fase 2 y uno de fase 3 aleatorizado demostraron que esta estrategia proporcionó una tasa de respuesta idéntica con menor toxicidad, lo que permitió realizar el aloTPH a pacientes en mejores condiciones [7, 12, 13].

El logro de una respuesta molecular completa (RMC) a las 10-12 semanas del inicio de la terapia es un factor pronóstico de primer orden en los pacientes tratados con ITK y terapia intensiva o atenuada y constituye uno de los principales objetivos del tratamiento [14, 15]. Por otra parte, varios estudios han demostrado la importancia pronóstica de las anomalías genéticas en la LLA Ph+, como las anomalías cromosómicas adicionales *at(9;22)* y, sobre todo, algunas alteraciones de genes, especialmente *IKZF1* y *CDKN2A/B*. El genotipo *IKZF1*^{plus} comporta peor pronóstico en pacientes tratados con imatinib, dasatinib o ponatinib [16-18].

El uso de ponatinib en pacientes de nuevo diagnóstico y la reciente incorporación de la inmunoterapia (blinatumomab) en las pautas de primera línea junto a la reducción/eliminación de la quimioterapia, todo ello en el seno de ensayos clínicos, representan los principales avances en el tratamiento de la LLA Ph+. Los resultados del tratamiento inicial son tan prometedores que han motivado que se cuestione la necesidad de efectuar aloTPH a todos los pacientes con LLA Ph+ [19-23].

El protocolo asistencial LAL Ph08, diseñado para pacientes de 18 a 60 años, incluyó reducción de la intensidad de la quimioterapia de inducción (disminución de dosis de daunorubicina de 60 a 40 mg/m²), eliminación de un bloque de quimioterapia de consolidación y aumento de la dosis de imatinib (de 400 mg/d a 600 mg/d), con respecto al estudio previo (Ensayo CSTIBES02) [3]. Se pretendía mantener la eficacia y reducir la toxicidad del tratamiento con el objetivo de efectuar un aloTPH tras la consolidación, idealmente en

respuesta molecular completa (RMC) o mayor (RMM), para lo cual se consideró eluso de dasatinib durante 4 semanas en los pacientes que no se hallaban en RMC tras la consolidación con imatinib. El tratamiento de mantenimiento post aloTPH consistió en imatinib, que se administró únicamente en casos de persistencia o recaída de la enfermedad a nivel molecular. [17]En la última actualización de los resultados del protocolo (mayo 2021, 157 pacientes válidos, mediana de seguimiento 5 años) cabe destacar lo siguiente:

1. La tasa de RC fue del 96%, en línea con la de los protocolos que usan quimioterapia e imatinib.
2. La frecuencia de RMC post inducción fue del 36% (si bien el estudio no fue centralizado), y post consolidación fue del 72%, también en consonancia con lo publicado.
3. La tasa de realización del TPH fue muy elevada (94%) y solo 5 casos recibieron un TPH autogénico.
4. Las probabilidades de recaída y mortalidad relacionada con el TPH fueron del 18% y 20%, respectivamente.
5. La probabilidad de SG a 5 años fue del 56%, sin ningún evento mortal más allá de los 6 años.

El protocolo asistencial LAL07OPh, para enfermos de más de 60 años, incluyó quimioterapia de inducción atenuada seguida de tratamiento de mantenimiento [24]. De los 124 pacientes válidos, se logró la RC en el 89% (si bien únicamente se constató resistencia en 3 casos, 2%). El problema fundamental fueron las recaídas (incidencia acumulada 65%). Con una mediana de seguimiento de 3 años, la probabilidad de SG a 5 años fue del 27%, sin meseta en la curva de supervivencia.

El ensayo clínico PONALFIL combinó ponatinib (30 mg/día) con la misma quimioterapia de inducción y consolidación empleada en el protocolo LAL Ph08. Igualmente, se efectuó aloTPH tras la consolidación, con ulterior mantenimiento con ponatinib únicamente en casos de persistencia o recaída de la enfermedad a nivel molecular. Los 30 pacientes incluidos en el ensayo presentaron respuesta hematológica completa (RHC), y se realizó aloTPH a 26 pacientes (20 en RMC y 6 en RMM). Solo un paciente falleció por enfermedad de injerto contra receptor y 5 pacientes presentaron recidiva molecular tras el aloTPH. No se administró ponatinib después del TPH a 18/26 pacientes. Veintinueve pacientes están vivos (mediana de seguimiento de 2,1 años, rango de 0,2 a 4,0), con unas probabilidades de supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG) de 70% (IC 95%, 51%-89%) y 96% (89%-100%), respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 4 años, probabilidades de SLE y de SG fueron de 66% (IC 95%, 45%-81%) y 92% (72%-98%), respectivamente (Ribera JM et al, Hemasphere 2024, en prensa). La comparación de los resultados del ensayo PONALFIL y del protocolo LALPh08 mediante la metodología *propensity score* demostraron una ventaja

significativa en la SG para los pacientes de PONALFIL (SG a los 3 años: 96% frente a 53%, $p=0,002$)[25]. Diversos estudios fase II sugieren una gran eficacia de ponatinib como tratamiento de primera línea en la LAL Ph+. A su vez, el ensayo clínico fase III de ámbito global (PhALLCON, NCT03589326) que compara ponatinib vs. imatinib (randomización 2:1) en combinación con quimioterapia de intensidad atenuada en pacientes con LAL Ph+ de nuevo diagnóstico ha incluido 245 pacientes. El objetivo primario (RC con ER negativo al final de la inducción) se ha alcanzado, mientras que todavía falta seguimiento para evaluar el secundario (SLE)(Jabbour et al, JAMA 2024 (en prensa).s.

La necesidad de efectuar aloTPH a todos los pacientes *fit* con LAL Ph+ tras la consolidación es objeto de debate en el momento actual. Hasta la fecha no se dispone de ningún estudio aleatorizado que compare TPH frente a mantenimiento con TKI. Con todo, parece razonable no efectuar el aloTPH a los pacientes en RMC tras la consolidación, siempre que la LAL Ph+ no tenga factores de riesgo genético (en especial la firma *IKZF1^{plus}*). En los pacientes candidatos a TPH a los que no se puede efectuar un aloTPH por edad avanzada o por contraindicaciones para su realización una buena opción es realizar un TPH autogénico, seguido de tratamiento de mantenimiento con ITK, mercaptopurina y metotrexato [26].

La administración de tratamiento de mantenimiento con ITK post aloTPH a todos los pacientes o únicamente a los que presenten persistencia o reaparición de enfermedad a nivel molecular es un tema no resuelto. Aunque las recomendaciones de un grupo de expertos de la EBMT dejan abierta la posibilidad de no administrar ITK a los pacientes en respuesta molecular completa tras el aloTPH [27], es cierto que diversos estudios no controlados han demostrado mejor supervivencia cuando los ITK se administran de forma profiláctica a todos los pacientes. [27a]

2. OBJETIVOS

Se propone recoger datos de forma prospectiva de pacientes tratados asistencialmente de una LLA Ph' positiva con los siguientes objetivos:

1. Evaluar la aplicabilidad a todos los grupos de edad de quimioterapia de intensidad reducida en inducción y consolidación administrada junto a imatinib.
2. Evaluar la eficacia en la tasa de RMC al final de la consolidación obtenida con el cambio de ITK en los pacientes que no logren la RMC al final de la inducción.
3. Evaluar la seguridad de limitar la indicación de aloTPHa alguno de los siguientes supuestos:
 - a. Falta de RMC al final de la consolidación.
 - b. RMC, pero riesgo genético alto.

4. Evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento de mantenimiento a todos los pacientes que no se hayan trasplantado.
5. Evaluar el beneficio de la reintroducción de tratamiento con ITK en los pacientes que presenten persistencia o reaparición de ER tras el TPH.
6. Comparar la SG con la observada en los protocolos PETHEMA empleados hasta la actualidad (LAL Ph08 y LAL 07OPh).

3. PACIENTES, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

El protocolo es de características asistenciales y por tanto carece de criterios de inclusión o exclusión, los criterios siguientes aplican a los pacientes candidatos a la recogida de datos prospectiva únicamente.

3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con LAL Ph (*BCR::ABL1*) positiva *de novo* de edad ≥ 18 años.
- Se incluirán las crisis blásticas de LMC (se analizarán aparte). Estos pacientes se trasplantarán siempre, independientemente de la respuesta molecular o del riesgo genético, siguiendo las recomendaciones del grupo de LMC de la SEHH.
- Se incluirán las leucemias agudas de fenotipo mixto (MPAL) con reordenamiento *BCR::ABL1*. Estos pacientes seguirán el mismo tratamiento marcado en el protocolo, pero se trasplantarán siempre, independientemente de la respuesta molecular o del riesgo genético.
- *Performance status* 0-2; pueden incluirse los pacientes con *performance status* > 2 atribuible a LAL.
- Pacientes sin alteración funcional de órganos; función hepática: bilirrubina total, AST, ALT, γ -GT y fosfatasa alcalina inferior a 3 veces el límite superior del rango normal del laboratorio; función renal: creatinina sérica < 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina > 30 ml/min (excepto función renal alterada atribuible a LAL); función cardíaca normal: FE ventricular $> 50\%$; ausencia de enfermedad respiratoria crónica grave. En el caso de que las alteraciones sean secundarias a la enfermedad queda a criterio del investigador determinar si el paciente puede ser incluido en el estudio.

3.2. Criterios de exclusión

- Cualquier otra variedad de LAL.
- Pacientes con hepatopatía crónica.

- Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.
- Insuficiencia renal no debida a la LAL.
- Lipasa y amilasa >1,5× LSN.
- Pacientes con serología VIH positiva.
- Alteraciones neurológicas graves no debidas a la LAL.
- Afección grave del estado general (grados 3 o 4 de la escala de la OMS) no atribuible a la LAL.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Función cardíaca alterada (definida por una fracción de eyección inferior al 50 %), cualquier afección cardiovascular activa o no controlada clínicamente significativa, hipertensión no controlada, arritmias, eventos isquémicos cardiovasculares o neurológicos o trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, antecedentes de pancreatitis aguda en el año previo al diagnóstico de LAL o antecedentes de pancreatitis crónica; triglicéridos >450 mg/dL.

4. EVALUACIÓN INICIAL

4.1. Pruebas obligatorias

- 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, PDF o D-dímeros si hipofibrinogenemia o criterios clínicos de coagulopatía).
- Bioquímica sérica, con pruebas de la función hepática y renal, ionograma, glucemia, uricemia, proteinograma y LDH.
- Aspirado medular (o en su defecto SP en la que se observe o se puedan purificar >20% blastos), con:
 - *Tinción de May-Grünwald-Giemsa*
 - *Estudio inmunofenotípico*, con los siguientes marcadores:

- Línea B: CD19, CD22, CD79a citoplasmático, CD38, cadenas μ intracitoplásmicas.
 - 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 mieloide: CD13, CD15, CD33 y anti-mieloperoxidasa.
- *Citogenética*. Se aconseja cultivo corto de 24 horas y análisis según las normas internacionales ISCN 2005.
 - *FISH* para *BCR::ABL1* en caso de citogenética no valorable, o según criterios del centro.
 - Biología molecular: Estudio del reordenamiento *BCR::ABL1* por RT-PCR cuantitativa en tiempo real. Especificar la isoforma.
 - Evaluación de la ER mediante *BCR::ABL1* por RT-PCR cuantitativa y de forma centralizada mediante CFM de nueva generación.
 - Estudio centralizado para detección del fenotipo *IKZF1^{plus}* mediante *SNP array*.
 - FISH centralizada en subpoblaciones no blásticas (linfocitos T y en neutrófilos purificados de sangre o MO), para identificar casos con afectación de toda la hematopoyesis vs. *BCR::ABL1* restringido a blastos [28].
- Test de embarazo (dentro de los 7 días previos al inicio de la administración de la medicación).
 - Serología frente a VIH, VHC y VHB.
 - Radiografía de tórax.
 - ECG.
 - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (ecocardiografía o ventriculografía isotópica).
 - Examen citológico y citofluorométrico del LCR.
 - Estudio HLA del paciente y hermanos.
 - En caso de no disponer de hermanos, se aconseja iniciar en el momento del diagnóstico una búsqueda de donante no emparentado (DNE).

4.2. Pruebas opcionales

- TC y/o RM craneal.
- Ecografía y/o TC torácica y abdominal.
- Examen del fondo de ojo.

4.3. Análisis centralizados ofrecidos por el equipo de LLA de PETHEMA

- Determinación centralizada de ER mediante estudio de los reordenamientos de las Igs mediante NGS en caso de discrepancia de resultados entre la *ratio BCR::ABL1/ABL1* y la CFM.
- Evaluación de la firma *IKZF1^{plus}* y otras alteraciones genéticas mediante cariotipo digital (*OpticalGenomeMapping* o *Bionano*).
- Panel de mutaciones mediante NGS.
- Detección de la proteína BCR-ABL1 en forma soluble en plasma, al diagnóstico y en el seguimiento.

5. DEFINICIONES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO

- **LAL Ph+**. Presencia de más de un 20% de linfoblastos en la medula ósea o sangre periférica, con demostración de la traslocación t(9;22) o del reordenamiento *BCR::ABL1*. En la reciente clasificación de la OMS [27b] se distinguen 2 subtipos: con afección linfoide exclusiva y con afección multilínea.

- **LAL Ph+ de alto riesgo genético** [17, 29-31]. Cualquiera de los siguientes:

- Monosomía de los cromosomas 7 y9 (por cariotipo, FISH o SNP array).
- Genotipo *IKZF1^{plus}*, definido como delección concomitante de *IKZF1* con *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAX5*, o *P2RY8-CRLF2* en ausencia de delección de *ERG*, todo ello detectado por SNP array.

- **Crisis blástica linfoide inicial de LMC**. Para su diagnóstico se tendrán en cuenta: hemograma sugestivo de LMC (mieleemia, basofilia...), isoforma p210, entre otras.

- **Respuesta lenta al tratamiento de inducción**. Presencia de $\geq 5\%$ blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción.

- **Respuesta estándar al tratamiento de inducción**. Presencia de $< 5\%$ blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción. Los casos con medula hipocelular o acelular, sin blastos, al día 14 se considerarán como respuesta estándar.

- **Remisión completa**

- **Morfológica**. Desaparición de las manifestaciones clínicas atribuibles a la LAL, Hb > 100 g/L, granulocitos $> 1,0 \times 10^9/L$, plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ y medula ósea normocelular, con menos de un 5% de blastos y sin blastos en el LCR.

- Los pacientes en RC con recuperación incompleta de los parámetros de sangre periférica (neutrófilos $<1 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<100 \times 10^9/L$ sin dependencia transfusional) se considerarán en la categoría de **RCi (remisión completa con recuperación incompleta de cifras hemoperiféricas)** y continuarán en el estudio.
- **Citogenética.** Lo anterior con citogenética normal.
- **Inmunofenotípica:** $<0,01\%$ células con inmunofenotipo leucémico por citofluorometría.

- Respuesta molecular (ANEXO 5)

- **Completa:** ERM negativa (cociente $BCR::ABL1/ABL1 < 0,01\%$ o $\leq 10^{-4}$) detectado por RQ-PCR con una sensibilidad de al menos 10^{-4} . Los casos con $BCR::ABL1/ABL1 < 0,001\%$ o $\leq 10^{-5}$ serán objeto de un estudio específico.
- **Mayor:** Nivel de ERM inferior a $0,1\%$ o $\leq 10^{-3}$ detectado por RQ-PCR con una sensibilidad de al menos 10^{-4} o RM4 en casos de isoforma P210
- **Parcial:** Reducción del nivel de ER al menos un logaritmo respecto al basal.
- **Progresión:** Aumento del nivel de ER un logaritmo o más con respecto al basal, confirmado en dos muestras.
- **Enfermedad estable:** ER que no cumpla los criterios de respuesta completa, parcial o progresión.

- Recaída

- Detección de forma inequívoca de blastos en sangre periférica, medula ósea ($>5\%$), SNC u otra localización extramedular tras haber obtenido la RC o RCi.

- Recaída molecular

- Detección de cualquier nivel ERM en paciente en RMC. Se recomienda tener dos estudios separados como máximo 15 días.

6. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

6.1. Prefase

Para disponer de tiempo suficiente para caracterizar correctamente las LAL se aconseja **administrar una prefase con:**

- Prednisona 60 mg/m^2 al día IV en *bolus* durante 7 días (-7 a -1).
- Tratamiento triple intratecal

1. Metotrexato (MTX): 12 mg
2. ARA-C: 30 mg
3. Hidrocortisona: 15 mg (equivalente a 20 mg de sal succinato/fosfato sódico)

Tan pronto como se detecte que la LAL es Ph+ se propondrá al paciente participar en el estudio observacional. Una vez conocido el diagnóstico de LAL Ph+ se aconseja efectuar el estudio HLA del paciente, de sus familiares de primer grado disponibles iniciar una búsqueda de donante no emparentado (DNE). Los Servicios de Hematología que no dispongan de una Unidad de Trasplante deberán establecer contacto ya desde el momento del diagnóstico con un centro de referencia para poder efectuar el TPH (si estuviera indicado) en el momento adecuado.

6.2. Quimioterapia de inducción

- **Vincristina (VCR):** 1.5 mg/m² (dosis máxima 2 mg) IV, días 1, 8, 15 y 22.
- **Dexametasona (DEX):**
 - Pacientes ≤60 años: 40 mg IV o PO, días 1-2, 8-9, 15-16 y 22-23.
 - Pacientes >60 años: 20 mg IV o PO, días 1-2, 8-9, 15-16 y 22-23.
- **Imatinib** 600 mg p.o., desde el día 1 hasta el inicio de la consolidación. En caso de intolerancia, cambiar a **dasatinib** a dosis de 140 mg/24h, p.o. Esto no excluye al paciente del estudio observacional.

NOTA importante: La administración de imatinib se iniciará tan pronto se conozca el resultado del estudio citogenético o molecular, que en condiciones normales se conocerá durante la profase. ***Si se conociera con posterioridad se iniciará dicho tratamiento lo más pronto posible.***

El día +14 se efectuará estudio morfológico de médula ósea, que no tendrá repercusión terapéutica, pero permitirá definir la respuesta citológica precoz (estándar: <5% blastos o médula ósea hipocelular; lenta: ≥5% blastos)

6.2.1. Quimioterapia Intratecal

- Metotrexato (MTX): 12 mg días 1 y 22
- ARA-C: 30 mg días 1 y 22
- Hidrocortisona: 15 mg (equivalente a 20 mg de sal succinato/fosfato sódico), días 1 y 22

NOTA: la dosis del día 1 se omitirá si la administración IT de la prefase se ha realizado en menos de 7 días.

6.3. Evaluación al final de la inducción

Se efectuará localmente mediante la *ratioBCR::ABL1/ABL1* en MOy en SP, a día 28 a 35 o en el momento en que se constate la recuperación hemoperiférica: El tratamiento subsiguiente es adaptado a la respuesta, la valoración de la respuesta molecular será siempre al resultado de MO que se considera el *gold standard* y no al resultado en SP.

- **Pacientes en RC y RMC:** consolidación con imatinib (o dasatinib si intolerancia) y quimioterapia
- **Pacientes en RC y sin RMC:** consolidación con ponatinib y quimioterapia*,**
- **Pacientes sin RC:** excluidos del protocolo

*En caso de comorbilidades que impidan el uso de ponatinib o indisponibilidad del fármaco, se puede optar por dasatinib 140 mg/24h y valorar la respuesta molecular tras el tercer ciclo consolidación. Si RMC continuar con dasatinib y quimioterapia. Si no presentan RMC, administrar ponatinib.

** Un paciente que tras la inducción no presente RMC, y por tanto requiera de cambio de ITK, **no necesariamente será candidato a TPH**. El momento de decisión del TPH se realizará según la evolución posterior a la consolidación, o durante la misma.

6.4. Consolidación

Los pacientes deberán hallarse en RC y deberá transcurrir un mínimo de 2 semanas desde la constatación de la misma. Los enfermos no suspenderán el tratamiento con imatinib (o dasatinib en caso de intolerancia a imatinib) o ponatinib durante este periodo. Los recuentos hemoperiféricos mínimos para iniciar la consolidación son: neutrófilos $>1 \times 10^9/L$ y plaquetas $>100 \times 10^9/L$. El intervalo mínimo entre ciclos serán 2 semanas en función de recuperación hemoperiférica.

▪ Ciclos 1, 3 y 5:

- **Metotrexato:**

- Pacientes ≤ 60 años: 1000 mg/m^2 IV Día 1, infusión 24h (10% de la dosis en bolus de 30 minutos y el resto en 23h 30 min).
- Pacientes >60 años: 500 mg/m^2 IV día 1, infusión 24 h (10% de la dosis en bolus de 30 minutos y el resto en 23h 30 min).
- Rescate con ácido fólico.

- **Imatinib** (600 mg/d) (odasatinib 140 mg/24h si intolerancia) si RMC tras la inducción, o bien **Ponatinib** (30 mg/d) si no RMC tras la inducción. En este último supuesto, alternativamente puede usarse Dasatinib 140 mg/24h.
 - **Quimioterapia Intratecal**
 - Metotrexato (MTX): 12 mg día 1 ARA-C: 30 mg día 1
 - ARA-C: 30 mg días 1
 - Hidrocortisona: 15 mg (equivale a 20 mg de sal succinato/fosfato sódico), día 1
- **Ciclos 2, 4 y 6**
- **Citarabina:**
 - Pacientes ≤60 años: 1000 mg/m²/12 h IV (infusión 2h), días 1, 3 y 5
 - Pacientes >60 años: 250 mg/m²/12 h IV (infusión 2h), días 1, 3, y 5,
 - **Imatinib** (600 mg/d) (o dasatinib 140 mg/24 h si intolerancia) si RMC tras la inducción, o bien **Ponatinib** (30 mg/d) (alternativamente Dasatinib 140 mg/24h) si no RMC tras la inducción.
 - **Quimioterapia Intratecal**
 - Metotrexato (MTX): 12 mg **día 8**
 - ARA-C: 30 mg **día 8**
 - Hidrocortisona: 15 mg (equivale a 20 mg de sal succinato/fosfato sódico), **día 8**

6.5. Evaluación de la ER durante y después de la consolidación

Se efectuará localmente mediante la *ratioBCR::ABL1/ABL1* en MO y SP después de cada ciclo par (después del 2º, 4º y 6º ciclo.)

En el estudio de MO post 2ª y 4º ciclos de consolidación se plantean las siguientes situaciones:

- **Si RMC mantenida independientemente del tratamiento con ITK que reciba:** finalizar los 6 ciclos de consolidación según el protocolo.
- **Si pérdida de RMC en alguna de las revaloraciones,** se repetirá la determinación en 15 días y si este resultado se confirma se indica la siguiente modificación del plan terapéutico:

- ✓ **Paciente en tratamiento con imatinib:** se seguirá el tratamiento quimioterápico hasta finalizar los 6 ciclos de consolidación, sustituyendo imatinib por ponatinib (o en su defecto dasatinib) y a continuación se efectuará lo TPH en paciente candidato. En aquellos pacientes no elegibles para TPH, se sustituirá el ITK por ponatinib o alternativamente dasatinib (a valorar según comorbilidades).
- ✓ **Paciente en tratamiento con dasatinib:** se seguirá el tratamiento quimioterápico hasta finalizar los 6 ciclos de consolidación, pero se cambiará dasatinib por ponatinib y a

continuación se efectuará aloTPH en paciente candidato. En aquellos pacientes no elegibles para TPH, se sustituirá el ITK por ponatinib (a valorar según comorbilidades).

- ✓ **Paciente candidato a aloTPH y en tratamiento con ponatinib:** se procederá directamente a TPH en cuanto se tenga el donante disponible.
- ✓ **Paciente no candidato a aloTPH y en tratamiento con ponatinib:** se recomienda abandonar el tratamiento de protocolo y efectuar tratamiento de rescate (priorizar ensayos clínicos).

- **Si presenta recaída:** tratamiento de rescate (**ver anexo 4 TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA**).

Actitud a seguir tras el último ciclo de consolidación (ciclo 6) en pacientes con RMC en muestra de MO durante la consolidación:

- **RMC y no riesgo genético:** tratamiento de **mantenimiento**
- **Riesgo genético alto:** **aloTPH**, independientemente de la respuesta molecular
- **RMP:** **aloTPH**
- **Pacientes en crisis blástica de LMC o con reordenamiento *BCR::ABL1*:** **aloTPH**.
- **Pacientes no candidatos a aloTPH:**
 - Tratamiento de **mantenimiento**

6.6. Tratamiento de mantenimiento

6.6.1. Primer año

Se iniciará a partir de la recuperación completa tras el último ciclo de consolidación y previa reevaluación completa de la enfermedad (incluyendo mielograma con estudio de la ER) y durará hasta cumplir un año desde el momento de la remisión completa.

Se realizará **tratamiento de mantenimiento** en ciclos de 28 días:

- Mercaptopurina a dosis de 50 mg/m² y día PO (días 1 a 28).
- Metotrexato 20 mg/m² por semana IM (días 1, 8, 15 y 22).
- Imatinib 600 mg/día (o dasatinib 140 mg/24 h si intolerancia) o bien Ponatinib 15 mg/día (días 1 a 28) (alternativamente Dasatinib 140 mg/24h).
- Quimioterapia Intratecal (cada 3 meses)
 - Metotrexato (MTX): 12 mg día 1
 - ARA-C: 30 mg día 1

- Hidrocortisona: 15 mg (equivalente a 20 mg de sal succinato/fosfato sódico), día 1

6.6.2. Segundo año y sucesivos

Imatinib 600 mg/día (o dasatinib 140 mg cada 24 h si intolerancia, o bien Ponatinib 15 mg/día), hasta un mínimo de 5 años desde la remisión molecular.

6.7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Se continuará administrando imatinib (o dasatinib 140 mg/24h si intolerancia, o bien ponatinib) hasta una semana antes del inicio del acondicionamiento. El tipo de TPH dependerá de la disponibilidad del donante.

6.7.1. TPH alogénico

El TPH alogénico se efectuará tan pronto como sea posible, después de finalizar la consolidación. La fuente de progenitores hematopoyéticos será la médula ósea o los PHSP movilizados con G-CSF o los PH de sangre de cordón umbilical, según disponibilidad del donante.

6.7.1.1. A partir de hermano histocompatible

•*Acondicionamiento mieloablativo*: Los acondicionamientos con irradiación corporal total (ICT) y ciclofosfamida son el estándar de tratamiento, especialmente en los pacientes de <40 años:

- Ciclofosfamida: 60 mg/kg, días -6 y -5 (alternativamente se puede usar fludarabina 30 mg/m²IV los días -7, -6, -5 y -4, esquema utilizado en aquellos pacientes que requieren de ciclofosfamida post-TPH como profilaxis de la EICR).
- Irradiación corporal total (ICT) fraccionada (dosis total 12 Gy) entre los días -4 a -1. En aquellos pacientes que no toleren o tengan contraindicado el uso de ICT, se podrá usar busulfán a dosis 3,2 mg/Kg/día x 4 días (-7, -6, -5 y -4). Si BuCy debe pasar al menos 24h desde la última dosis de busulfán y el inicio de ciclofosfamida, que sería días -3 y -2. Si se hace CyBu CFM sería días -7 y -6 y busulfán días -5, -4, -3, -2.

En su defecto, en aquellos centros donde la ICT fraccionada no esté disponible, se podrán utilizar estrategias de acondicionamiento basados en esquemas que contengan tiotepa (TBF: tiotepa 5 mg/Kg días -7 y -6, fludarabina 50 mg/m²/día IV días -5, -4 y -3, y busulfán 3.2 mg/Kg/día los días -5, -4 y -3 (o -4 y -3 según intensidad del acondicionamiento deseada).

6.7.1.2. A partir de donante no emparentado

Medula ósea o sangre periférica

•*Acondicionamiento mieloablativo:*

-Ciclofosfamida: 120 mg/kg, repartidos entre los días -6 y -5 (alternativamente se puede usar fludarabina 30 mg/m² los días -7, -6, -5 y -4).

-Irradiación corporal total (ICT) fraccionada (dosis total 12 Gy) entre los días -4 a -1. En aquellos pacientes que no toleren o tengan contraindicado el uso de ICT, se podrá usar busulfán a dosis 3.2 mg/Kg/día x 4 días (-7, -6, -5 y -4). Si BuCy debe pasar al menos 24h desde la última dosis de busulfán y el inicio de ciclofosfamida, que sería días -3 y -2. Si se hace CyBu CFM sería días -7 y -6 y busulfán días -5, -4, -3, -2.

En su defecto, en aquellos centros donde la ICT fraccionada no esté disponible, se podrán utilizar estrategias de acondicionamiento basados en esquemas que contengan tiotepa (TBF: tiotepa 5 mg/Kg días -7 y -6, fludarabina 50 mg/m²/día IV días -5, -4 y -3, y busulfán 3.2 mg/Kg/día los días -5, -4 y -3 (o -4 y -3 según intensidad del acondicionamiento deseada).

6.7.1.3. A partir de donante haploidéntico

Se recomienda seguir las guías de trasplante haploidéntico de cada centro, aunque se priorizará el uso de ICT en la pauta de acondicionamiento, o en su defecto, acondicionamientos basados en esquemas que contengan tiotepa (TBF: tiotepa 5 mg/Kg días -7 y -6, fludarabina 50 mg/m²/día IV días -5, -4 y -3, y busulfán 3.2 mg/Kg/día los días -5, -4 y -3 (o -4 y -3 según intensidad del acondicionamiento deseada).

6.7.1.4. Progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical.

•*Acondicionamiento*

Al no existir una pauta de uso generalizado, no se indica ningún acondicionamiento específico, aunque se recomienda emplear el acondicionamiento del protocolo del GETH: TSCU GETH 2022.

6.7.1.5. AloTPH con acondicionamiento de intensidad reducida.

- Indicaciones: únicamente estará indicado en pacientes no candidatos a aloTPHmieloablativo (emparentado o no) por criterios médicos.
- Los acondicionamientos más frecuentemente utilizados contienen busulfán (<9 mg/Kg), melfalán (150 mg/m²), dosis bajas de irradiación corporal total (inferior a 500

cGy en una única dosis o menos de 800 cGy fraccionados), o fludarabina con ICT a 200 cGy.

6.7.2. Profilaxis del SNC durante el TPH y después del TPH

Dada la alta frecuencia de recaídas en el SNC de los pacientes con LAL Ph+,[31] y al hecho de que únicamente se habrán administrado 8 dosis de profilaxis intratecal antes del TPH, será necesario completar la profilaxis del SNC con 6 dosis adicionales de MTX 12 mg. La pauta de administración (p.ej.: 1 pre-TPH y 5 post-TPH, o bien las 6 post-TPH) se deja a criterio de cada centro.

En los casos con LCR positivo en el diagnóstico (ya sea por citología o por inmunofenotipo) se incluirá estudio inmunofenotípico, además del citológico convencional, en cada muestra de LCR que se extraiga durante la profilaxis del SNC.

6.8. Tratamiento de mantenimiento post TPH

Se adoptará una estrategia *pre-emptive*, tal como se venía haciendo en protocolos previos de PETHEMA (LALPh08 y PONALFIL). **Se iniciará tratamiento en aquellos pacientes que pierdan la RMC (<0.01%) en dos determinaciones seriadas, separadas 15 días tras el TPH.**

El tratamiento consistirá en Ponatinib (30 mg/día hasta negativización de ER, seguido de 15 mg/día) hasta 5 años desde el momento de la remisión molecular.

Es probable que se precise reducción de dosis de ponatinib. Se priorizará la reducción de dosis a la suspensión temporal del tratamiento. Se recomienda consultar la ficha técnica de imatinib o de ponatinib para estas situaciones.

6.9. Normas especiales de el manejo de la poliquimioterapia asociada a ITK

Descripción y manejo de los citostáticos descritos en el protocolo, comprende los siguientes aspectos:

- Mecanismos de acción.
- Administración.
- Efectos secundarios más importantes.
- Estudios de control.
- Medidas terapéuticas acompañantes.
- Advertencias.
- Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática y renal.

Este protocolo terapéutico sólo se comentarán los aspectos más importantes o frecuentes del uso de los diferentes citostáticos. **Deberán seguirse en todo caso las indicaciones de la información especializada del fármaco.** Para más información, consultar la correspondiente bibliografía especializada y la ficha técnica de los mismos.

6.9.1. Vincristina (VCR)

Mecanismo de acción

Inhibición de la síntesis de tubulina intracelular y detención de las células en la metafase de la mitosis; alteración de la síntesis de ADN y ARN. Semivida plasmática terminal claramente más alta que la vincristina (85 horas) en comparación con la vindesina (24 horas).

Efectos secundarios más importantes

Alteraciones neuromusculares (neuropatía periférica con parestesias, paresias, 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 paresias o síntomas de íleo.
- Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática.

Advertencias

- Si se produce un espasmo venoso y/o dolor, interrumpir la inyección e inyectar el resto de la solución en otra vena grande.
- Se ha descrito una toxicidad neurológica muy grave al administrar simultáneamente vincristina e itraconazol. Esta combinación debe evitarse siempre.

6.9.2. Dexametasona

Administración

Vía oral o i.v.

Efectos secundarios más importantes

Gastritis, úlcera gástrica, hiperglucemia, hipopotasemia, hipertensión, miopatía, osteoporosis, alteraciones psíquicas (euforia, depresión, psicosis), inmunodepresión, aumento de la presión intraocular.

Advertencias

Ante el inicio de tratamiento con corticoides, especialmente si estos se reciben a largo plazo, es necesario mantener un correcto control del metabolismo óseo, por lo que se recomienda suplementar con calcio y vitamina D los pacientes que lo requieran.

6.9.3. Metrotexato (MTX)

Mecanismo de acción

Antimetabolito (antagonista del ácido fólico); captación celular mediante transporte activo de membrana y acumulación intracelular en forma de poliglutamatos de MTX; inhibición específica de la hidrofolato reductasa, que inhibe a su vez la síntesis de nuevas purinas. Pueden ser antagonizadas con derivados del ácido tetrahidrofólico.

Biodisponibilidad muy variable individualmente tras la administración oral (24-94%).

Prolongación de la semivida plasmática hasta 4 veces en el reservorio del tercer espacio (derrame pleural, ascitis, líquido cefalorraquídeo).

Efectos secundarios más importantes

Toxicidad mucosa: Mucositis oral e intestinal, ulceraciones de la mucosa bucal y del tracto gastrointestinal, hemorragias intestinales y peligro de perforación.

Gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea.

Nefrotoxicidad: Alteraciones de la función renal (sobre todo, con un pH urinario < 7 y reducción del flujo de orina en las infusiones de 24 horas), cistitis, ulceraciones de la mucosa vesical.

Toxicidad hepática: Aumento de las transaminasas, ictericia, necrosis hepática aguda, hígado graso, fibrosis portal, cirrosis.

Neurotoxicidad: Cefaleas, somnolencia, vómitos, vértigo, alteraciones visuales, convulsiones, dolor, parestesias o parestias, debilidad muscular, psicosis (aguda, subaguda o encefalopatía crónica).

Pulmonares: Infiltrados pulmonares, fibrosis.

Otros: Reacciones cutáneas, alopecia, mielodepresión, alergias, inmunodepresión (reducción del recuento de células CD4+).

Tratamiento acompañante con las dosis altas de metotrexato (MTX)

- Hidratación intensa y alcalinización de la orina según las guías de cada centro. Es importante mantener el pH urinario ≥ 7 y al menos 4L/día
- Mantenimiento del balance de líquidos.
- Control diario de función renal y hepática.

- Determinación de los niveles de MTX en suero/plasma en las horas prefijadas.
- Es recomendable iniciar la infusión de MTX a las 18:00h (día 1), porque se puede administrar el MTX intratecal durante la mañana del día 2 (durante la infusión de MTX) e iniciar el rescate con leucovorin (LV) a las 12:00h del día 3. Este horario también facilita la monitorización del fármaco (la extracción de la mayoría de las muestras se puede realizar durante la mañana).
- **Rescate con LV adaptado a los niveles de MTX:**
 - ✚ Inicio: 42h desde el inicio de la infusión (importante NO retrasar la primera dosis y comenzar con la dosis adecuada).
 - ✚ Dosis estándar: 15 mg/m²/6h, vía intravenosa.
 - ✚ Duración: hasta que la [MTX] <0,2 µmol/L, excepto en los pacientes con eliminación retardada que deben continuar con el rescate hasta comprobar que la concentración ha descendido por debajo del valor citotóxico (<0,05 µmol/L) en las 12 horas siguientes a la última dosis de LV
 - ✚ Administrar como mínimo 3 dosis de LV, aunque la concentración haya descendido <0,2 µmol/L a las 42 horas.
 - ✚ Horas de extracción de muestras: 12, 23, 36, 42, 60 horas desde el inicio de la infusión y después cada 24 horas hasta que la [MTX] <0,2 µmol/L ó [MTX] <0,05 µmol/L, en caso de eliminación retardada

Muestras desde inicio infusión	Observaciones
12horas	Valorar la eliminación de MTX antes de que finalice la infusión
23horas	Estimar la Cpss*
36horas	Estimar la 1º dosis de LV
42horas	Confirmar si el rescate es adecuado (valor crítico)
60horas	Valorar la finalización del rescate

*Cpss=concentración media en estado de equilibrio, relacionada con la eficacia del MTX

- ✚ Modificar la dosis de LV según la concentración de MTX en suero/plasma como se indica en los **algoritmos I y II** (anexo 3). La opción preferente es el **algoritmo I**, porque la forma más adecuada de identificar los pacientes con retraso en la eliminación del MTX es la estimación bayesiana de los parámetros cinéticos en cada paciente, pero los centros que no disponen de asesoramiento farmacocinético tienen como alternativa el **algoritmo II**.

✚ Con la dosis de 500mg/m², la probabilidad de intoxicación por MTX es muy baja y posiblemente solo se requieran 3 dosis de 15mg/m²/6h (42,48 y 54 horas). Valorar la monitorización con 2 muestras:

- **Muestra 36 horas:** si [MTX]<1 µmol/L iniciar rescate con 15 mg/m²/6h a las 42 horas.
- **Muestra 54 horas:** si [MTX]<0,2 µmol/L, suspender rescate.
- Si [MTX]_{36h}>1 µmol/L y/o si [MTX]_{54h}>0,2 µmol/L seguir los algoritmos

Advertencias

- Ante la sospecha de un tercer espacio (p.ej., derrame pleural, ascitis, obstrucción intestinal, edemas...), continuar con la extracción de muestras cada 24 horas hasta que la [MTX] sea <0,05µmol/L y/o hasta que se resuelva el proceso patológico (la concentración de MTX puede elevarse).
- Si el aclaramiento de creatinina es <50ml/min, reducir la dosis de MTX a 500mg/m² y seguir una estricta monitorización de los niveles del fármaco (aplicar los algoritmos). En función de la eliminación del 1º ciclo, valorar si usar la dosis de 1g/m² en los ciclos siguientes.
- Valorar el beneficio/riesgo del MTX en la insuficiencia hepática.
- Evitar la ingestión de bebidas ácidas (coca-cola, zumo de naranja...) hasta la completa eliminación del MTX.
- No administrar el MTX intratecal cuando se ha iniciado el rescate, para optimizar su eficacia es conveniente que coincida con la administración de MTX por vía sistémica (durante la infusión del MTX)

Manejo de la intoxicación severa por MTX:

- Aumentar la dosis de LV inmediatamente (antes de las 42 horas)
- Incrementar la hidratación (hasta 4,5L/m²/día, en caso de intoxicación muy severa) y seguir vigilando estrechamente el pH urinario.
- Valorar la administración de carbón activo o colestiramina (reducción de un 10-30% del MTX por interrupción de su ciclo enterohepático).
- Valorar la administración de glucarpidasa (Voraxaze®) (reducción de un 96% del MTX circulante en el plasma). La glucarpidasa no puede entrar en la célula, por lo que hay que continuar con dosis elevadas de LV. Considerar su uso si la [MTX] a las 36 horas es

>100µmol/L y administrar antes de las 42-48 horas. Con las dosis de MTX usadas en este protocolo la probabilidad de requerir glucarpidasa es muy baja

6.9.4. Citarabina (ARAC)

Mecanismo de acción

Antimetabolito (antagonista de la pirimidina), inhibición de la síntesis de ADN mediante inhibición competitiva de la ADN-polimerasa e inserción en el ADN.

Efectos secundarios más importantes

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

Posibles efectos secundarios tras la administración de dosis altas de citarabina

- Conjuntivitis, fotofobia, exantema cutáneo maculopapular eritematoso generalizado (principalmente palmar y plantar).
- Neurotoxicidad: disfunción cerebral con disartria, disdiadococinesis y ataxia, nistagmo (riesgo elevado con una creatinina sérica > 1,2 mg/dl, edad > 40 años, fosfatasa alcalina > 3 veces el valor normal).
- Edema pulmonar.
- Mielodepresión intensa.
- En la conjuntivitis grave refractaria tratamiento, reacción alérgica grave, síntomas neurológicos graves y transaminasas > 5 veces el valor normal, debe **suspenderse el tratamiento con ARAC-AD**.

Medidas acompañantes

A causa del riesgo de una conjuntivitis por acumulación del medicamento en el líquido lacrimal debe realizarse una profilaxis de la conjuntivitis con colirios de dexametasona.

Advertencias

- En pacientes con alteraciones de la función hepática se utilizará sólo con un control estrecho.
- 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.

6.9.5. Mercaptopurina

Debe modificarse 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.

6.9.6. Imatinib, dasatinib y ponatinib

Toxicidad hematológica

Se manifiesta generalmente como **neutropenia y trombocitopenia**, y es la causa más frecuente de ajuste de dosis de los ITK. Es preciso tenerla en cuenta cuando la cifra de neutrófilos es $<0,5 \times 10^9/L$ o el recuento de plaquetas es $<10 \times 10^9/L$. En este contexto, hay dos posibles escenarios:

- **ITK en combinación con QT.** En este caso no está recomendada la reducción de dosis, a menos que se produzca un retraso del siguiente ciclo. Si este retraso es superior a dos semanas debe suspenderse el fármaco y reanudarse a la misma dosis al inicio del ciclo. Si el retraso alcanza las tres semanas habría que proceder a un estudio de MO. Si se descarta progresión de la enfermedad y la celularidad es $>10\%$ se puede considerar reanudar la administración del ITK, mientras que si la celularidad fuera $<10\%$ se debe mantener la suspensión hasta que la cifra de neutrófilos sea superior a $1,0-1,5 \times 10^9/L$ y la de plaquetas sea de $20-50 \times 10^9/L$.
- **ITK en monoterapia.** Es preciso realizar un estudio medular para descartar la progresión. Una vez descartada, el fármaco se suspenderá hasta que hasta que la cifra de neutrófilos sea $>1,0-1,5 \times 10^9/L$ y la de plaquetas $20-50 \times 10^9/L$, momento en que se reanudará la administración del ITK a la dosis inicial si se ha tratado de un primer episodio. Si se produce un segundo episodio se procederá de igual forma, pero el reinicio será con dosis de 400 mg/día en el caso de imatinib, 100 mg/día con dasatinib y 15 mg/día con ponatinib. En un tercer episodio las dosis de reinicio serán 300, 80 y 15 mg/día, respectivamente.

CIFRA SUSPENSION	CIFRA REINICIO
PMN < 0.5 x 10e9/L Plaquetas < 10 x 10e9/L	PMN > 1.0 x 10e9/L Plaquetas > 50 x 10e9/L

Toxicidad hepática

La forma grave se da en el 3-5% de los pacientes tratados con imatinib o ponatinib (es infrecuente con dasatinib). En estos casos es imprescindible la suspensión del fármaco hasta la resolución de la toxicidad, lo que suele acontecer a las 2-3 semanas de la suspensión. El reinicio debe ser a partir de 400 mg/día en el caso de imatinib y 15 mg/día en el de ponatinib, con controles analíticos frecuentes para intentar llegar a la dosis final de 600 y 30 mg/día. En menos del 1% de los pacientes este reinicio no es posible, precisando la suspensión definitiva y la sustitución por otro ITK.

GRADO SUSPENSION	GRADO REINICIO
3	1

Toxicidad CV (ponatinib)

Es relativamente frecuente y potencialmente grave en los pacientes en tratamiento con ponatinib, y puede ser de naturaleza arterial o venosa. En pacientes con mal estado general o con alto riesgo de enfermedad tromboembólica está justificado el inicio del tratamiento con dosis reducidas. Los pacientes que ya estén recibiendo ponatinib y presenten alguna toxicidad de este tipo deben suspender inmediatamente el tratamiento. Una vez que se haya resuelto el evento se debe evaluar muy detenidamente el riesgo/beneficio de reiniciar el fármaco y siempre a dosis reducidas.

Pancreatitis (ponatinib)

Si ha sido un episodio asintomático y con elevación grado 3-4 de lipasa/amilasa se suspenderá el fármaco, que se reiniciará cuando la toxicidad sea grado 1 a dosis de 30 mg/día en el primer episodio, 15 mg/día en el segundo y se considerará la suspensión

definitiva en el tercero. Si se ha producido una pancreatitis clínica de grado 3 se procederá a la suspensión, con reinicio con la misma pauta que en el caso anterior cuando la toxicidad regrese a grado 1. En casos de grado 4 se suspenderá definitivamente el fármaco.

GRADO SUSPENSION	GRADO REINICIO
Analítica g3	1

Derrame pleural (dasatinib)

Tras un primer episodio de derrame pleural se suspenderá el fármaco y se instaurará tratamiento sintomático hasta la resolución del cuadro, cuando se reiniciará a dosis plenas. En caso de tratarse de un episodio grado 3-4 o un segundo episodio la reanudación se realizará a 100 mg/día.

GRADO SUSPENSION	GRADO REINICIO
2	1

Toxicidad gastrointestinal, edemas o toxicidad cutánea (imatinib)

La toxicidad gastrointestinal suele ser de intensidad leve y generalmente se controla con medidas sintomáticas; es muy infrecuente que sea causa de modificación de dosis, ya que dividir la dosis total del fármaco en dos tomas diarias suele facilitar el control de los síntomas.

Aunque la mayoría de los casos de edemas suelen ser leves o moderados y se pueden controlar con disminución de la ingesta de sodio y diuréticos, en algunos casos graves es imprescindible la suspensión del fármaco hasta la resolución de los síntomas; en estos casos el tratamiento puede reiniciarse a dosis bajas (300 mg/día) con escalada progresiva (100 mg/semana).

Son pocos los pacientes en los que los síntomas cutáneos no pueden ser controlados con tratamientos tópicos, antihistamínicos y corticoides y requieren la suspensión de imatinib. Una vez controlada la sintomatología se debe reintroducir el ITK de forma paulatina al mismo tiempo que se reducen progresivamente los corticoides.

GRADO SUSPENSION	GRADO REINICIO
2	1

6.10. Medidas complementarias. Tratamientos de soporte

Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos, para los cuales **se emplearán los protocolos institucionales de cada centro participante, que deberán incluir:**

- ✓ **Medidas generales**
- ✓ **Tratamiento antiemético**
- ✓ **Cuidado de la piel y las mucosas, profilaxis y tratamiento de la mucositis**
- ✓ **Profilaxis y tratamiento de la conjuntivitis**
- ✓ **Profilaxis antimicrobiana y antimicótica**
- ✓ **Vigilancia microbiológica**
- ✓ **Tratamiento antimicrobiano y antimicótico sistémico, de las infecciones por el virus del herpes y CMV, neumonía por *Pneumocystisjiroveci***
- ✓ **Transfusión de componentes sanguíneos**
- ✓ **Hidratación y alcalinización.** Al respecto es importante recordar que no se recomienda la alcalinización si se prevé administrar rasburicasa (ver apartado siguiente)
- ✓ **Profilaxis de la nefropatía urática**
 - Se aconseja administrar profilácticamente rasburicasa (0,2 mg/Kg y día, i.v. en 30 min, durante un mínimo de tres días consecutivos, o bien dosis única de 6 mg IV 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), LDH superior a 3 veces el normal (1 punto) y creatinina >1,4 mg/dL (2 puntos). Se recomienda consultar la guía de tratamiento del síndrome de lisis tumoral aguda en niños y adultos de reciente publicación
 - En el resto de los casos se recomienda administrar alopurinol
- ✓ **Factores estimulantes de colonias.** Para la profilaxis primaria y secundaria de las infecciones en situación de neutropenia se aconseja seguir las guías al respecto.

7. EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL

7.1. Ratio BCR::ABL1/ABL1

Hasta el momento se considera la técnica de elección para seguir la ER en el protocolo con finalidad asistencial. Una vez confirmado el diagnóstico de LAL *BCR::ABL1+* e incluido el paciente en el estudio, las muestras de **medula ósea y sangre periférica** deben analizarse localmente en los siguientes momentos:

- **Diagnóstico**, para conocer la *ratioBCR::ABL1/ABL1* basal.
- **RC morfológica.**
- **Después de cada ciclo par de consolidación.**
- **Al finalizar la consolidación.**
- **Pre-trasplante** (si han transcurrido más de 30 días desde la muestra post-consolidación).
- **Post-trasplante:** cada mes durante los primeros 4 meses (en MO el mes 1 y 3 y en SP los meses 2 y 4), y posteriormente bimensuales hasta completar un año del TPH. Cada 2 meses durante el segundo año y cada 4 meses a partir de entonces. Se recomienda estudio **tanto en MO como en SP** de *BCR::ABL1/ABL1*, aunque se emplearán los resultados de MO para la toma de decisiones.
- **Mantenimiento sin TPH:** Cada dos meses (primer año) y cada 3 meses a partir de entonces, **tanto en MO como en SP.**

7.2. CFM de nueva generación

Se efectuará de forma centralizada en determinados momentos predefinidos, con el objetivo observacional de correlacionarla con la ER obtenida por la *ratioBCR::ABL1/ABL1*. Los puntos de observación comarada quedan reflejados en la siguiente tabla:

7.3. PCR para reordenamientos de las Ig

Se realizará reordenamiento de los genes de las Igs de forma centralizada en muestras guardada mediante NGS, método Clonoseq o in house. Para ello se analizará la muestra al diagnóstico y la muestra de estudio de EMR. Se analizarán las muestras discordantes y tras inducción y fin de consolidación.

8. ACTITUD ANTE UNA RECAÍDA

8.1.Recaída clínica.Se efectuará estudio de mutaciones, se excluirá al paciente del protocolo y se incluirá en el protocolo de recaídas (ver anexo).

8.2. Recaída molecular.

- Estudio de mutaciones, siempre que sea posible.
- Si ocurre después del aloTPH. Ponatinib 30 mg/día
- Si ocurre durante el mantenimiento:
 - Si recibía imatinib: pasar a Ponatinib (30 mg/día) o en su defecto a Dasatinib 140 mg/24h.
 - Si recibía Ponatinib (15 mg/día). Aumentar dosis a 30 mg/día y pasar a protocolo de recaídas clínicas (en elaboración)

9. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

9.1. Tamaño de la muestra

Los resultados analizados del protocolo LALPh-08, observaron una tasa del 96% de pacientes en RC post inducción y 36% con una RMC, ascendiendo ésta hasta el 72% post consolidación. Asimismo, la probabilidad de supervivencia global a los 5 años fue del 56%. Se espera incluir al menos 187 pacientes tratados con el protocolo actual en el estudio observacional. Esto permitirá una comparación indirecta de eficacia con una potencia del 80%, teniendo en cuenta un nivel de significación del 5%, si la supervivencia global a los 5 años en el grupo de referencia es del 56% y la que se espera en el nuevo protocolo es del 70%. Se asume un porcentaje de casos perdidos y abandonos del 5%.

9.2. Análisis estadístico

Se efectuará una estadística descriptiva de las características demográficas y clínicas basales de los sujetos incluidos. Se describirá también la proporción de sujetos excluidos o no evaluables con un listado de los motivos de exclusión o no evaluación (mediante un diagrama de flujo). También se realizarán tablas de frecuencias de los resultados del tratamiento incluyendo proporción de remisiones completas, tasas de respuestas moleculares, abandonos y recaídas, así como tablas de toxicidad por grados y órganos empleando los criterios de la NCI CTCAE versión 6.0

Se utilizará el método de Kaplan-Meier para estimar los tiempos hasta un determinado evento (ej. supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y supervivencia libre de evento) de la cohorte global y los distintos subgrupos de pacientes. La comparación entre los distintos grupos de pacientes se efectuará mediante la prueba de log-rank. Asimismo, se analizará la incidencia acumulada de recaída teniendo en cuenta la presencia de riesgos competitivos. La comparación de incidencias se efectuará mediante la prueba de Gray.

El estudio de factores pronósticos no es un objetivo principal del estudio, pero se

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

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

10. DURACIÓN ESTIMADA DEL RECLUTAMIENTO

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

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. 2013;98(11):1702-10.
2. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(6):843-50.
3. Ribera JM, Oriol A, González M, Vidriales B, Brunet S, Esteve J, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica*. 2010;95(1):87-95.
4. Daver N, Thomas D, Ravandi F, Cortes J, Garris R, Jabbour E, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(5):653-61.
5. Chiaretti S, Vitale A, Vignetti M, Piciocchi A, Fazi P, Elia L, et al. A sequential approach with imatinib, chemotherapy and transplant for adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia: final results of the GIMEMA LAL 0904 study. *Haematologica*. 2016;101(12):1544-1552.
6. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(24):3711-9.
7. Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propriis MS, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118(25):6521-8.
8. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. *Blood Adv*. 2016;1(3):250-259.
9. Sugiura I, Doki N, Hata T, Cho R, Ito T, Suehiro Y, et al. Dasatinib-based 2-step induction for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(2):624-636.
10. Kim DY, Joo YD, Lim SN, Kim SD, Lee JH, Lee JH, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126(6):746-56.
11. Jain N, Maiti A, Ravandi F, Konopleva M, Daver N, Kadia T, et al. Inotuzumabozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2021;96(8):1000-1007.
12. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional

chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007;109(9):3676-8.

13. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, Gambacorti-Passerini C, Hayette S, Cayuela JM, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016;128(6):774-82.

14. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128(4):504-7.

15. Sasaki K, Kantarjian HM, Short NJ, Samra B, Khoury JD, Kanagal-Shamanna R, et al. Prognostic factors for progression in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in complete molecular response within 3 months of therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer*. 2021;127(15):2648-2656.

16. Short NJ, Kantarjian HM, Sasaki K, Ravandi F, Ko H, Cameron Yin C, et al. Poor outcomes associated with +der(22)t(9;22) and -9/9p in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy plus a tyrosine kinase inhibitor. *Am J Hematol*. 2017;92(3):238-243.

17. Motlló C, Ribera JM, Morgades M, Granada I, Montesinos P, Mercadal S, et al. Frequency and prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities to the Philadelphia chromosome in young and older adults with acute lymphoblastic leukemia. *LeukLymphoma*. 2018;59(1):146-154.

18. Chiaretti S, Ansuinelli M, Vitale A, Elia L, Matarazzo M, Piciocchi A, et al. A multicenter total therapy strategy for *de novo* adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. *Haematologica*. 2021;106(7):1828-1838.

19. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E. SOHO State of the Art Updates & Next Questions: Intensive and Non-Intensive Approaches for Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021:S2152-2650(21)00361-X.

20. Kim K, Jabbour E, Short NJ, Kebriaei P, Kantarjian H, Ravandi F. Current Approaches to Philadelphia Chromosome-Positive B-Cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Role of Tyrosine Kinase Inhibitor and Stem Cell Transplant. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(8):95.

21. Muffly L, Kebriaei P. Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults: Therapeutic options and dilemmas in 2020. *Semin Hematol*. 2020;57(3):137-141.

21b. Ribera JM, Chiaretti S. Modern management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancers* 2022, 14(19), 4554.

22. Ansuinelli M, Cesini L, Chiaretti S, Foà R. Emerging tyrosine kinase inhibitors for the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021;26(3):281-294.

23. Chiaretti S. Is Less More? Intensive Versus Non-Intensive Approach to Adults with Ph+ ALL. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20 Suppl 1:S54-S55.

24. Ribera JM, García O, Oriol A, Gil C, Montesinos P, Bernal T, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic

leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leuk Res.* 2016;41:12-20.

25. Ribera JM, García-Calduch O, Ribera J, Montesinos P, Cano-Ferri I, Martínez P, et al. Ponatinib, Chemotherapy and Transplant in Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Adv* 2022;6(18):5395-5402.

26. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(6):798-809.

27. Giebel S, Czyz A, Ottmann O, Baron F, Brissot E, Ciceri F, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer.* 2016; 122:2941-51.

27a. Saini N, Marin D, Ledesma C, Delgado R, Rondon G, Popat UR, et al. Impact of TKIs post-allogeneic hematopoietic cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood.* 2020;136(15):1786-1789.

28. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood.* 2022;140(11):1200-1228

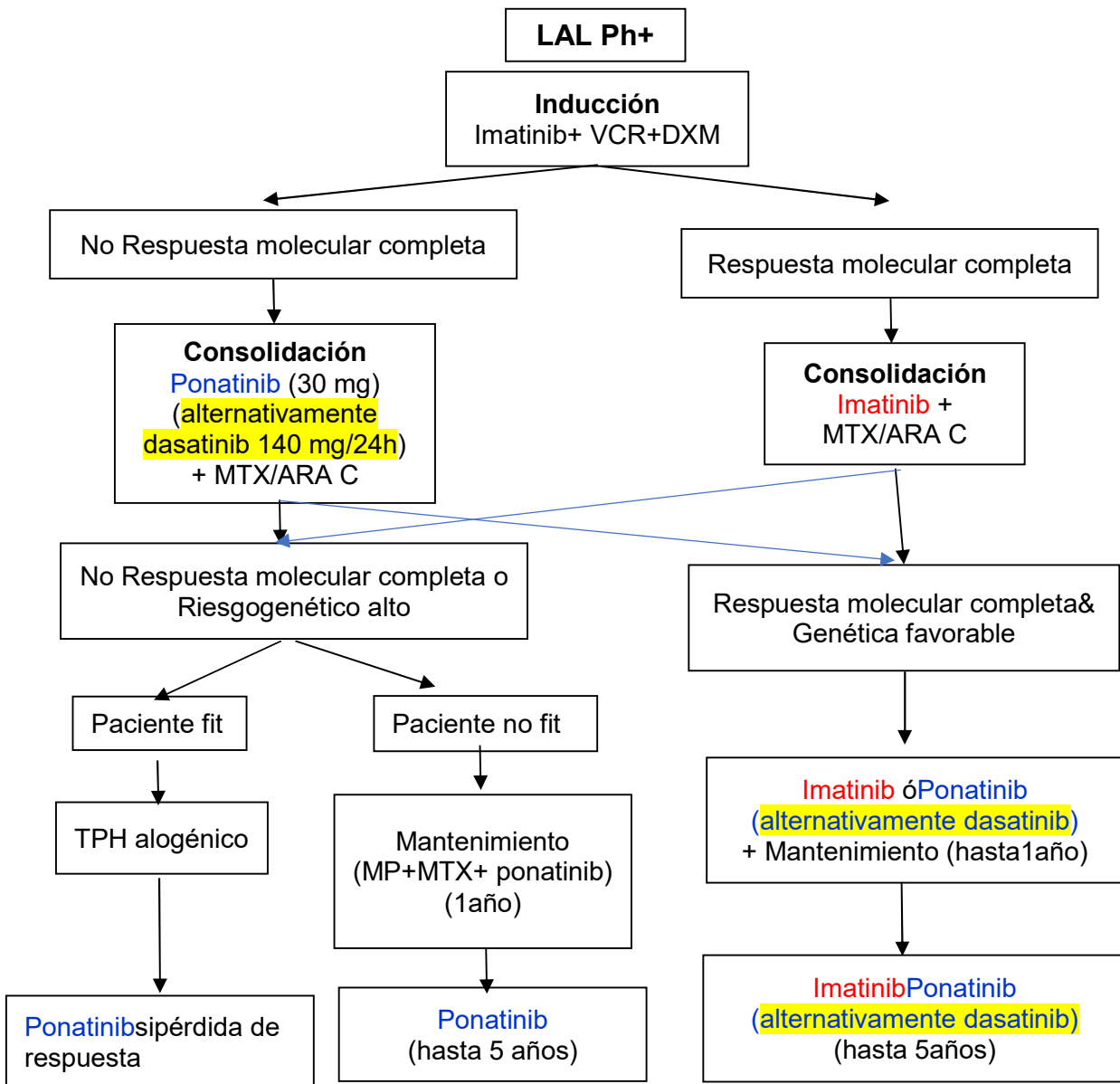
29. Short NJ, Kantarjian HM, Sasaki K, Ravandi F, Ko H, Cameron Yin C, et al. Poor outcomes associated with +der(22)t(9;22) and -9/9p in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy plus a tyrosine kinase inhibitor. *Am J Hematol.* 2017;92(3):238-243.

30. Lazaryan A, Dolan M, Zhang MJ, Wang HL, Kharfan-Dabaja MA, Marks DI, et al. Impact of cytogenetic abnormalities on outcomes of adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a study by the Acute Leukemia Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Haematologica.* 2021;106(8):2295-2296.

31. Pfeifer H, Raum K, Markovic S, Nowak V, Fey S, Obländer J, et al. Genomic CDKN2A/2B deletions in adult Ph+ ALL are adverse despite allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2018;131(13):1464-1475.

32. Paul S, Short NJ. Central Nervous System Involvement in Adults with Acute Leukemia: Diagnosis, Prevention, and Management. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(4):427-436.

12. DIAGRAMA DEL PROTOCOLO



NOTA: los pacientes con intolerancia a imatinib recibirán dasatinib.

13. COMITÉ BIOLÓGICO, ENVÍO DE MUESTRAS PARA ESTUDIOS GENÉTICOS CENTRALIZADOS EN LABORATORIOS DE REFERENCIA

13.1. Composición del Comité Biológico

- Alberto Orfao. Servicio Central de Citometría. Salamanca
- Jesús-María Hernández-Rivas. Hospital Clínico. Salamanca
- Alberto Hernández. Hospital Clínico. Salamanca
- Joaquín Martínez. Hospital Doce de Octubre. Madrid
- Ricardo Sánchez. Hospital Doce de Octubre. Madrid
- Esperanza Such. Hospital Policlínico i Universitari La Fe. Valencia
- Jordi Ribera. Institut de Recerca Josep Carreras. Badalona
- Isabel Granada. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona
- Lurdes Zamora. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

13.2. Objetivos del Comité Biológico

1. Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad residual por citofluorometría de nueva generación, de manera centralizada, en Salamanca (Dr. Alberto Orfao y equipo).
2. Establecer el riesgo genético (perfil IKZF1^{plus}) (Institut Josep Carreras, Jordi Ribera e Isabel Granada).
3. Facilitar las técnicas necesarias para que cada uno de los pacientes que entren en el protocolo esté caracterizado genéticamente tanto en el momento del diagnóstico como en la recaída.
4. Efectuar un seguimiento estricto cada 6 meses del cumplimiento del envío de muestras y generación de resultados.

13.3. Circuito de muestras en el diagnóstico

El circuito para el envío de muestras del presente protocolo LALPh-2022 es **EXACTAMENTE EL MISMO que el usado en protocolo LAL19 para LAL Ph-negativas**. Es decir, el Servicio de Citometría de Salamanca recibirá TODAS LAS MUESTRAS de MO y SP de todos los pacientes del protocolo, tanto para los estudios genéticos como para los de ERM por citometría. Para la realización de las técnicas obligatorias y opcionales que no se efectúen en Salamanca, se derivará muestra directamente desde Salamanca a los centros donde se realicen dichas pruebas, tal y como se hace en el protocolo LAL19.

1. Consentimiento informado (**Anexo 1**).
2. El diagnóstico de la LAL Ph+ se hará en cada centro según su propia estrategia.
3. Se enviarán muestras al Servicio de Citometría de Salamanca para el estudio citofluorométrico (ERM e índice de ADN). De ahí, el material se pasará al Servicio de Genética del Hospital Universitario de Salamanca/IBSAL para efectuar FISH del compartimento mielóide y linfocitos T, y secuenciación NGS panel mutaciones (**Anexo 2, hoja de solicitud**).
4. Además, el Hospital Universitario de Salamanca/IBSAL derivará muestra de ADN al:
 - i) Institut Josep Carreras para el estudio de SNP arrays (Isabel Granada y Jordi Ribera).
 - ii) Hospital Doce de Octubre para estudio de enfermedad residual mediante NGS (Joaquín Martínez, Rosa Ayala y Ricardo Sánchez) cuando proceda.
5. El material sobrante se guardará en el Banco Nacional de ADN de Salamanca.
6. Los resultados que definan la LAL de alto riesgo genético se informarán al centro solicitante y a la Data manager (Mireia Morgades) dentro de los 50 días desde el diagnóstico de la LAL.

Momento	BCR::ABL1/ABL1	Citometría de flujo
Diagnóstico	X	X
Tras inducción	X	X
Tras cada ciclo par de consolidación	X	
Fin consolidación	X	X
Mantenimiento sin TPH	X	
Primer año: cada 2 meses	X	X (fin primer año)
Años 2-5: cada 3 meses	X	X (fin años 2-5)
Post TPH		
Mes 1-4 (cada mes)	X	X (mes 1 y 4)
Mes 4-24 (cada 2 meses)	X	X (mes 12 y 24)
Mes 24-60 (cada 4 meses)	X	X (mes 36, 48, 60)

12.3.1. Procedimiento de envío de muestras

Tipo de muestra	Procedimiento de envío	Dirección de envío
Diagnóstico*		
<ul style="list-style-type: none"> 4-5 ml de médula ósea en tubo de Heparina 4-5 ml de médula ósea en tubo de EDTA 5 ml de sangre periférica en tubo de Heparina 2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA 8,5 ml de sangre periférica en tubo SST 	<ul style="list-style-type: none"> Mensajería: MRW Aravaca Mail: 02655@grupomrw.com Teléfono: 91.740.15.90 / 91.740.15.91, este teléfono es exclusivo para confirmación con MRW de recepción de solicitudes y/o para incidencias (las solicitudes de recogida de muestras se deben realizar por email). Código de la Fundación PETHEMA: 7975 	<p>Dr. Alberto Orfao/Dra. Juana Ciudad Dr. Antonio López/ Dra. Susana Barrena / Dra. Beatriz Soriano Servicio de Citometría Edificio Multiusos I+D+i c/ Espejo 2 37002 Salamanca Tel: 923.29.49.33/ 923.29.45.00 (Ext.65.31 o 55.05)</p> <p>E-mail: informes_citometria@usal.es; orfao@usal.es; ciudad@usal.es; subadelfa@usal.es; mariahg@usal.es</p>
Seguimiento		
<ul style="list-style-type: none"> 5 ml de médula ósea en tubo EDTA 2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA 		
Recaída		
<ul style="list-style-type: none"> 5 ml de médula ósea en tubo EDTA 2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA 		

*Muestra que se destinará al estudio inmunofenotípico y genético.

13.4. Laboratorios de Referencia

Rosa Ayala, Ricardo Sánchez, Joaquín Martínez López

rayala@pdi.ucm.es
ricardsanchez.hdoc@gmail.com
jmarti01@med.ucm.es

Telf: 91.779.28.77

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

Alberto Hernández Sánchez, Rocío Benito, Jesús María Hernández-Rivas

ahernandezsanc@saludcastillayleon.es

beniroc@usal.eswww.cicancer.org

jmhr@usal.es

Telf: 923.29.17.64 Móvil: 626.19.77.34

Laboratorio de Hematología-Unidad de Citogenética Oncológica
Hospital Universitario de Salamanca
Paseo de San Vicente 58-182
37007- Salamanca

Esperanza Such, Eva Barragán

such_esp@gva.es

barragan_eva@gva.es

www.hematologiaafe.es

Telf: 961.24.45.38 Móvil: 699.95.77.44

Laboratorio de 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

Isabel Granada, Lurdes Zamora, Jordi Ribera

www.carrerasresearch.org

igranada@iconcologia.net

lzamora@iconcologia.net

jribera@carrerasresearch.org

Telf: 93.557.28.00 (EXT 41.50)

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

14. COMITÉ CLÍNICO

Composición del Comité Clínico

- Anna Torrent y Josep-Maria Ribera (coordinadores del protocolo). ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona
- Pere Barba. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
- Arancha Bermúdez. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander
- Jordi Esteve. Hospital Clínic. Barcelona
- Irene García-Cadenas. Hospital de Sant Pau. Barcelona
- José González-Campos. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla
- Jesús-María Hernández-Rivas. Hospital Clínico Universitario. Salamanca
- Natalia Alonso. Hospital Clínico. Santiago de Compostela
- Pau Montesinos. Hospital Policlínic i Universitari La Fe. Valencia
- Mar Tormo. Hospital Clínico. Valencia

15. GESTIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

- Mireia Morgades. mmorgades@iconcologia.net; Teléfono: 630.04.86.27

NOTA: este teléfono es de uso exclusivo para cualquier duda o comentario sobre este protocolo.

ANEXO 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 Ph-2022

Apellidos:
Nombre: Fecha:

INTRODUCCIÓN

Usted sufre una leucemia aguda linfoblástica (LAL)

con cromosoma Filadelfia

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 oral, 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), para poder realizar proyectos de investigación relacionados con su enfermedad.

FINALIDAD DEL PROYECTO:

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

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

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

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

C) Toda la información personal que se recopile o genere en el estudio quedará protegida de acuerdo con la legislación vigente sobre Protección de Datos de Carácter Personal (Reglamento –UE- nº 2016/679 General de Protección de Datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales) que le otorgan los derechos de acceso, rectificación, supresión, limitación de tratamiento, oposición y portabilidad de los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, puede dirigirse a los investigadores principales del estudio (Dra Anna Torrent ; e-mail a torrent@iconcologia.net y Dr. Josep M^a Ribera; e-mail: jribera@iconcologia.net) o al investigador del centro donde se trate su enfermedad.

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO:

1. En el momento en que se le haya diagnosticado su enfermedad y verificado que cumple con los requisitos para participar en el estudio, su médico le planteará la opción de participar en el mismo. Caso de aceptar, su participación será efectiva desde el momento en que firme el presente documento de consentimiento informado.
2. En el caso de que no desee participar, este hecho no tendrá ninguna consecuencia para usted y seguirá recibiendo sus cuidados habituales como hasta ahora.
3. Si usted consiente participar, se realizará una recogida de datos de su historia clínica de las visitas que usted haya realizado a su médico especialista en relación con el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. Además, se le extraerán muestras de sangre y de médula ósea que serán utilizadas para el diagnóstico y/o seguimiento de su enfermedad. La donación apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 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 a torrent@iconcologia.net y Dr. Josep M^a Ribera; e-mail: jribera@iconcologia.net) y la Fundación PETHEMA, representada por Arturo Touchard (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

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

Documento para el paciente

DECLARACIONES Y FIRMAS

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

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado:

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

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

Consiento en: (márquese SI o NO)

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

Sí No

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

Sí No

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

Sí No

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

Documento para la historia clínica del paciente

DECLARACIONES Y FIRMAS

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

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado:

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

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

Consiento en: (márquese SI o NO)

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

Sí No

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

Sí No

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

Sí No

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

Documento para el Biobanco

ANEXO 2

PROTOCOLO PETHEMA LAL Ph-2022 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA BCR::ABL1 POSITIVA EN ADULTOS

SOLICITUD DE ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL POR CITOFUOROMETRIA DE NUEVA GENERACIÓN

DATOS DEL SOLICITANTE

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

DATOS DEL PACIENTE

Iniciales.....Edad.....
 Sexo Masculino Femenino
 Número de registro (ID protocolo).....
 Fecha de diagnóstico.....
 Diagnóstico:
 LAL de precursores B, BCR::ABL1+
 LA mixta, BCR::ABL1+
 Crisis blástica LMC

DATOS RELATIVOS A LA MUESTRA

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

MOMENTO DE ESTUDIO

- **Diagnóstico**
- Fin de la inducción-1
- Tras el 6º ciclo de consolidación

Pacientes que han recibido TPH alogénico:

- Primer mes tras TPH
- Cuarto mes tras TPH
- Primer año tras TPH
- 24 meses tras TPH
- 36 meses tras TPH
- 48 meses tras TPH
- 60 meses tras TPH

Pacientes tratados con quimioterapia e ITK

- Al finalizar el primer año
- Al finalizar el segundo año
- Al finalizar el tercer año

- Al finalizar el cuarto año
 - Al finalizar el quinto año
 - **Recaída**
- Si sospecha/confirmación de recaída, momento del tratamiento que se encuentra el paciente:
-
- Tras primer tratamiento de rescate
 - Tras segundo tratamiento de rescate (si lo hubiere)
 - Tras tercer tratamiento de rescate (si lo hubiere)

Tipo de muestras a enviar en cada momento:

Diagnóstico

- 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

* Esta muestra se usará para estudio inmunofenotípico y genético

Seguimiento

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

Recaída*

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

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

Procedimiento de envío

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

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

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

Dirección de envío:

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

ANEXO 3

ALGORITMOS DE MONITORIZACIÓN DE MTX

Algoritmo I
(con asesoramiento farmacocinético)

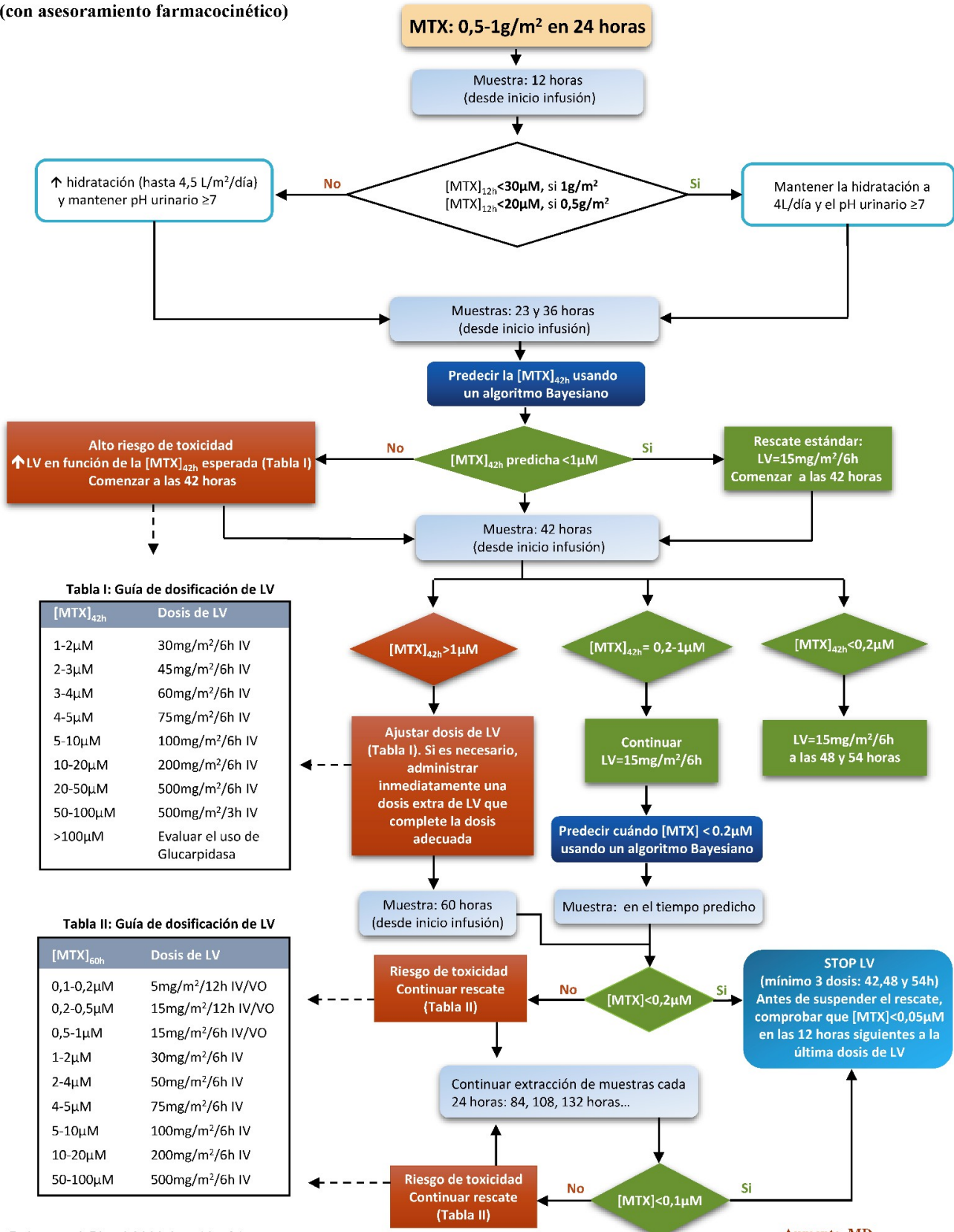


Tabla I: Guía de dosificación de LV

[MTX] _{42h}	Dosis de LV
1-2µM	30mg/m²/6h IV
2-3µM	45mg/m²/6h IV
3-4µM	60mg/m²/6h IV
4-5µM	75mg/m²/6h IV
5-10µM	100mg/m²/6h IV
10-20µM	200mg/m²/6h IV
20-50µM	500mg/m²/6h IV
50-100µM	500mg/m²/3h IV
>100µM	Evaluar el uso de Glucarpidasa

Tabla II: Guía de dosificación de LV

[MTX] _{60h}	Dosis de LV
0,1-0,2µM	5mg/m²/12h IV/VO
0,2-0,5µM	15mg/m²/12h IV/VO
0,5-1µM	15mg/m²/6h IV/VO
1-2µM	30mg/m²/6h IV
2-4µM	50mg/m²/6h IV
4-5µM	75mg/m²/6h IV
5-10µM	100mg/m²/6h IV
10-20µM	200mg/m²/6h IV
50-100µM	500mg/m²/6h IV

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

Aumente, MD
daumente13@gmail.com

Algoritmo II
(sin asesoramiento farmacocinético)

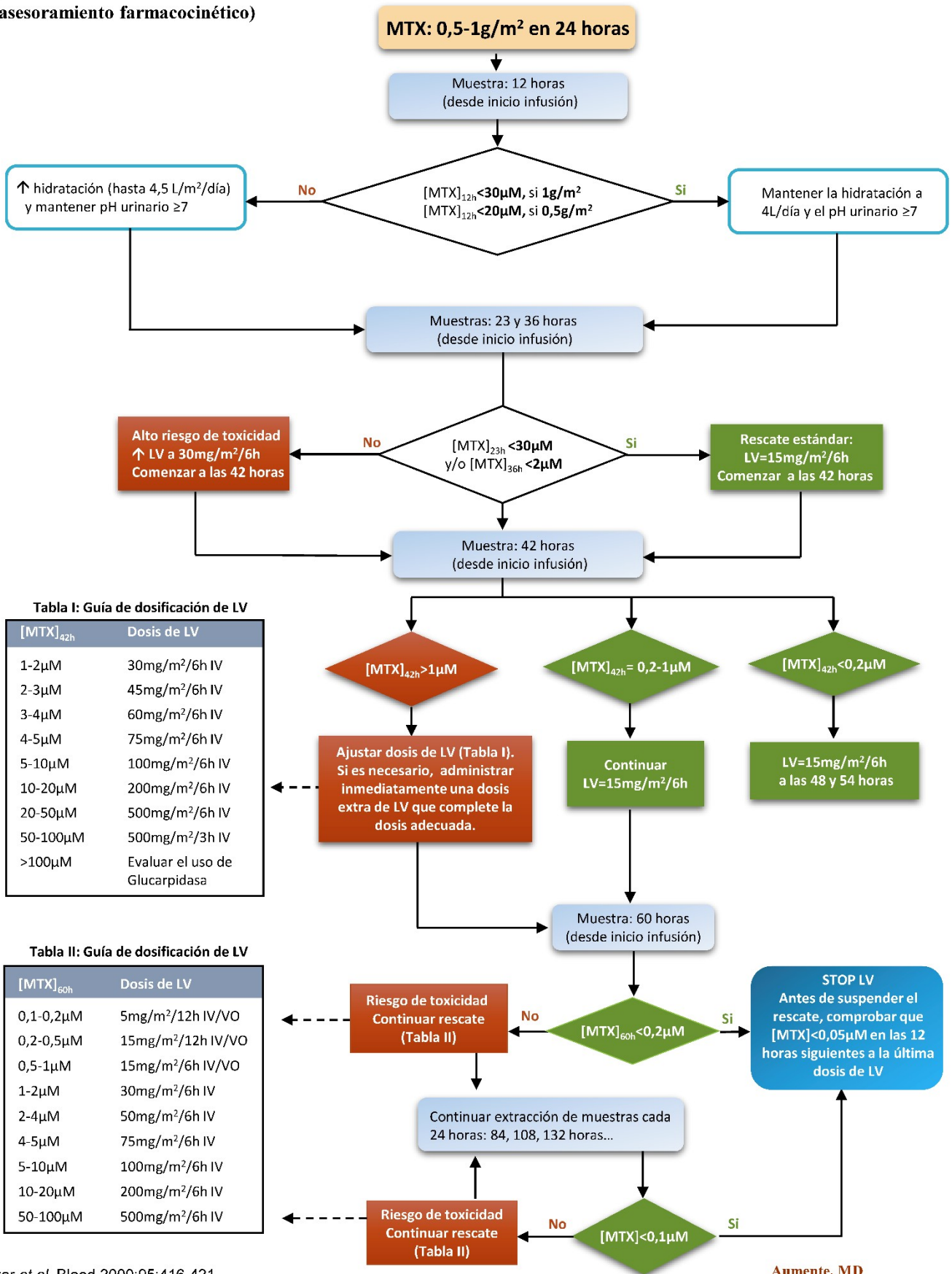


Tabla I: Guía de dosificación de LV

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

Tabla II: Guía de dosificación de LV

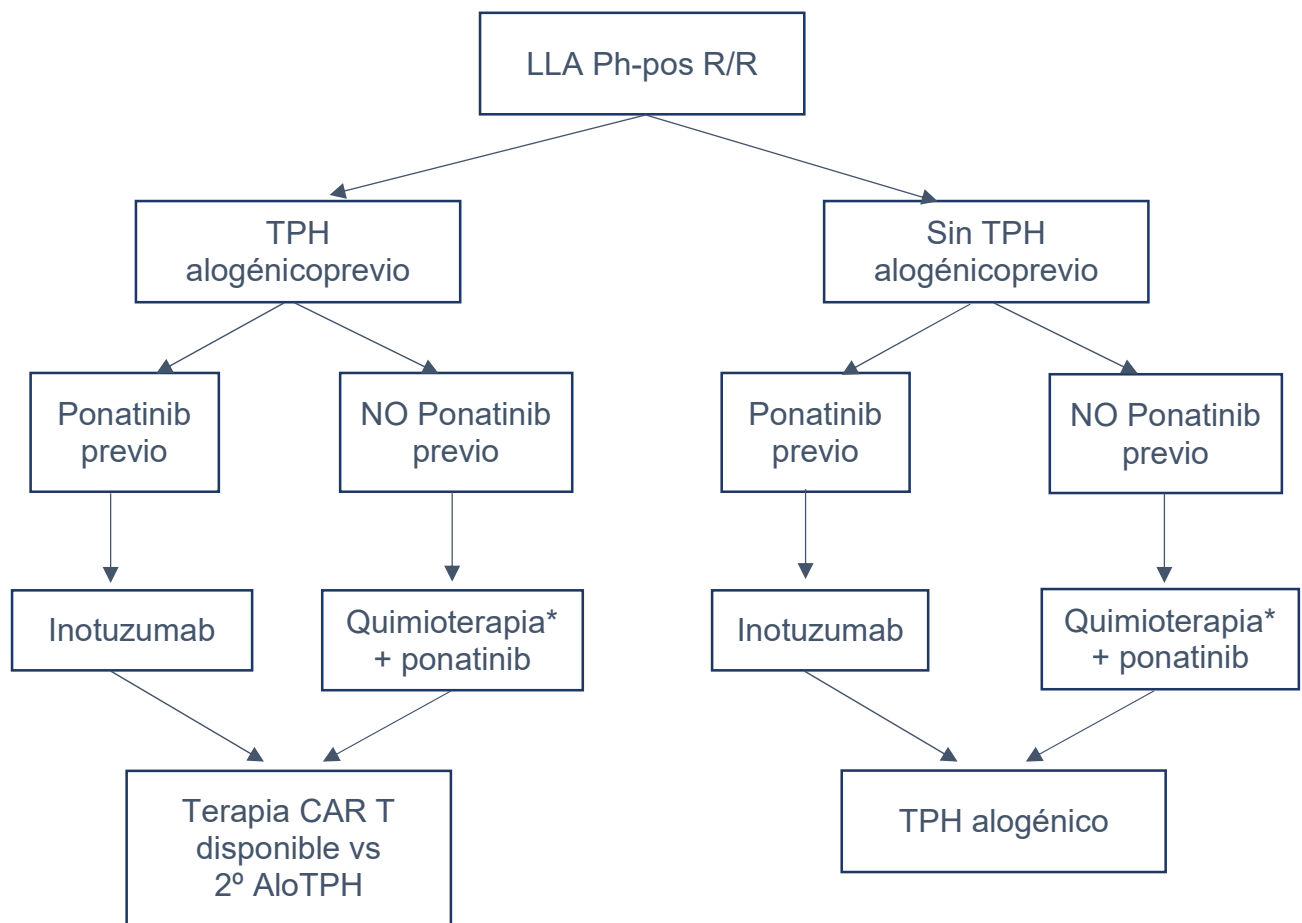
[MTX] _{60h}	Dosis de LV
0,1-0,2µM	5mg/m ² /12h IV/VO
0,2-0,5µM	15mg/m ² /12h IV/VO
0,5-1µM	15mg/m ² /6h IV/VO
1-2µM	30mg/m ² /6h IV
2-4µM	50mg/m ² /6h IV
4-5µM	75mg/m ² /6h IV
5-10µM	100mg/m ² /6h IV
10-20µM	200mg/m ² /6h IV
50-100µM	500mg/m ² /6h IV

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

ANEXO4: TRATAMIENTO DE LA PRIMERA RECAÍDA CLÍNICACITOLÓGICA

Para el tratamiento de la primera recaída se deberá valorar cada paciente de forma individualizada teniendo en cuenta varios factores: edad, comorbilidades, tratamientos previos y su tolerancia, complicaciones, características de la leucemia y tipo de recaída. Se priorizarán los tratamientos dentro de ensayos clínicos.

El tratamiento de la primera recaída variará en función de si el paciente ha recibido previamente un trasplante alogénico o no, y en ambos casos, si es el paciente ha recibido tratamiento con ponatinib o no. Además se tendrá en cuenta si la recaída es precoz o tardía.



*Quimioterapia: para la combinación de quimioterapia con ponatinib, se recomienda el esquema mini-hyper-CVD (o similar), puesto que es una combinación publicada y toxicidad aceptable.

(Este esquema no pretende ser una guía de tratamiento para la primera recaída, y la intención es dar unas pautas orientativas y de forma generalizada, pero se recomienda encarecidamente individualizar el tratamiento en cada caso. Nuestra recomendación es siempre priorizar el tratamiento dentro de ensayo clínico si es viable. En caso de recaídas posteriores, individualizar y priorizar tratamientos experimentales dentro de ensayos clínicos).

ANEXO 5. Definiciones de respuesta molecular:

Término	Definición
Respuesta molecular 3 (RM3)	Reducción de 3-log en la respuesta molecular ($\leq 0.1\%$ BCR-ABL1/ABL1).
Respuesta molecular <u>completa</u> (RM4)	Reducción de 4-log en la respuesta molecular ($\leq 0.01\%$ BCR-ABL1/ABL1)
Respuesta molecular 4.5 (RM4.5)	Reducción de 4.5-log en la respuesta molecular ($\leq 0.0032\%$ BCR-ABL1/ABL1)