



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD:
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

**PRINCIPALES FACTORES RELACIONADOS A FALLA TERAPÉUTICA EN
PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN
RECAÍDA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Especialista en Hematología**

**PRESENTA:
CLAUDIA ANDREA TELLERIA ARISPE**

**ASESOR DE TESIS:
DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL**

**PROFESOR TITULAR:
DR. CARLOS MARTINEZ MURILLO**



Ciudad Universitaria, CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

 HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

Dr. Carlos Martínez Murillo
Medico Jefe del Servicio de Hematología
Profesor Titular del curso Universitario de Hematología
Médico Hematólogo
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel
Médico Hematólogo
Adscrito al Servicio de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D

Dra. Claudia Andrea Telleria Arispe
Autor de Tesis
Residente de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D



HEMATOLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, D.F. 06720

T +52 (55) 5004 3802
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1012



AGRADECIMIENTO

Queridos maestros:

Quiero hablarles de corazón, he recibido un honor demasiado grande, al permitirme ser parte de la familia de Hematología del HGM y más por conocerlos. De modo singularmente especial quiero agradecer a todos ustedes, extraordinarios profesionales médicos, que, de manera incondicional, pese a mi condición de extranjera, ciudadana boliviana; coadyuvaron en mi formación. Su contribución cotidiana ha sido, ciertamente, enorme. Todos ustedes no solo demostraron su gran nivel y calidad profesional; como personas, fueron mejores aún.

Sin ustedes, sin su enseñanza y ejemplo, no hubiese comprendido lo que significa esta escuela que es el hogar de los aprendizajes compartidos de generaciones de la especialidad de la Hematología en HGM. Es una oportunidad de decirles lo que ustedes han sido y seguirán siendo para mí, y les puedo asegurar que sus esfuerzos, su trabajo y su corazón generoso continuarán siempre vivos en una de sus pequeñas discípulas, que no dejara de ser su alumna agradecida.

Un abrazo de todo corazón.

Claudia A. Tellería Arispe.

INDICE

Contenido

1. RESUMEN ESTRUCTURADO	5
PARTE I. FACTORES ASOCIADOS A UNA FALLA TERAPÉUTICA EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA	7
2. MARCO TEÓRICO	8
PARTE II. ESTRUCTURA GENERAL DEL PROYECTO	13
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4. JUSTIFICACIÓN	15
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
6. HIPÓTESIS	16
7. OBJETIVOS	17
8. METODOLOGÍA	18
9. CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
10. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	21
11. PROCEDIMIENTO	22
12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	24
14. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	24
15. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	25
16. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS) ..	25
17. RECURSOS NECESARIOS	25
PARTE III. RESULTADOS	26
18. RESULTADOS:	27
PARTE IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	40
19. DISCUSIÓN	41
20. CONCLUSIÓN	45
21. REFERENCIAS	46
22. ANEXOS	58



1. RESUMEN ESTRUCTURADO

TITULO: PRINCIPALES FACTORES RELACIONADOS A FALLA TERAPÉUTICA EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA

INTRODUCCIÓN. La LLA recidivante / refractaria se ha asociado con un pronóstico adverso, con una supervivencia general a 5 años del 10% en estudios más antiguos y a 3 años del 24% en un estudio más reciente. Esto obliga a la exploración continua de opciones para pacientes con LLA recién diagnosticada y con recaída / refractaria. A pesar de la incorporación de fármacos innovadores dirigidos a blancos moleculares más la quimioterapia, la tasa de recaídas es alta alrededor del 50% durante el primer año de tratamiento, siendo en su mayoría asociadas a alteraciones citogenéticas específicas de mal pronóstico a la falta de respuesta durante las primeras 4 semanas de reinducción, además de factores clínicos y biológicos que puedan influenciar en la respuesta. La media de supervivencia posterior a una recaída es de alrededor de un año, por lo que el trasplante de progenitores hematopoyéticos es la única opción curativa para estos pacientes.

OBJETIVO GENERAL. Describir el impacto de diferentes variables clínicas sobre el pronóstico (respuesta al tratamiento, supervivencia global) en pacientes portadores de LLA del adulto en recaída.

METODOLOGÍA. Estudio observacional y analítico anidado a una cohorte retrospectiva de adultos (>18 años) atendidos en el Hospital General de México durante el periodo de diciembre de 2013 a junio de 2020, con diagnóstico de LLA de novo que iniciaron tratamiento con un protocolo institucional. Se describió las diferentes características cuantitativas demográficas de la población (edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, hemoglobina, plaquetas), como el porcentaje de casos considerados de riesgo alto o la frecuencia de expresión de alteraciones citogenéticas. El análisis de supervivencia se analizó mediante curvas de Kaplan Meier y la diferencia entre las dos poblaciones se estimará mediante la prueba de log Rank ($p < 0.05$ (95% IC), la influencia de las diferentes variables de riesgo sobre



el pronóstico se realizó mediante el análisis de regresión de Cox. **RESULTADOS.** Un total de 50 pacientes fueron incluidos con el diagnóstico de LLA desde julio del 2010 a junio del 2020. En nuestro análisis del impacto de las variables clínicas sobre el tipo de recaída (temprana o tardía), el tipo de riesgo de recaída no mostró un impacto significativo sobre el tipo de recaída ($p=.209$, 95%IC), situación que fue constante con la edad superior a 35 años ($p=0.189$, 95%IC), la enfermedad mínima residual ($p=0.377$, 95% IC), pero no así los diferentes conteos de leucocitos, siendo significativo sobre la recaída temprana tanto el conteo superior a $30 \times 10^3/\text{mcl}$ ($p=0.021$, 95%IC) o superior a $100 \times 10^3/\text{mcl}$ ($p=0.021$, 95% IC) y al analizar la diferencia de medias entre los leucocitos al momento del diagnóstico ($48 \times 10^3/\text{mcl}$) con la cuenta de leucocitos al momento de la recaída ($25.0 \times 10^3/\text{mcl}$), siendo esta diferencia significativa ($p=0,014$, 95% IC).

CONCLUSIÓN. Aunque los adultos muestran un porcentaje de RC semejante a la población pediátrica, entre un 40-50% de los casos mostraran una recaída a médula ósea en especial en los pacientes de riesgo alto. Entre los principales factores que incluyen sobre el pronóstico de un paciente en recaída se encuentra la edad, la duración de la primera remisión y un recuento más bajo de leucocitos en el momento del diagnóstico. Tanto el porcentaje de remisiones completas como la supervivencia fueron comparables con otros estudios alrededor del mundo. Finalmente debido a que el pronóstico de un paciente en recaída es adverso, es necesario identificar diferentes factores pronósticos accesibles que permitan identificar aquellos pacientes que mostraran una respuesta favorable.

Palabras clave: Régimen de quimioterapia, trasplante de células hematopoyéticas, factores pronóstico, terapia de rescate, leucemia linfoblástica aguda.



PARTE I. FACTORES ASOCIADOS A UNA FALLA TERAPÉUTICA EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA



2. MARCO TEÓRICO

2.1. Concepto y generalidades del tratamiento de la LAL

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia caracterizada por una proliferación descontrolada de precursores linfoides B o T, cuyo tratamiento requiere dosis secuenciales de quimioterapia, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales y trasplante de progenitores hematopoyéticos¹. En adultos, a pesar de que las tasas de remisiones completas (RC) son en general por encima del 85%, la supervivencia global continúa siendo alrededor del 30-40%². A pesar de la incorporación de fármacos innovadores altamente dirigidos (Dasatinib, Nilotinib o Rituximab) a la quimioterapia, la tasa de recaídas es alta alrededor del 50% durante el primer año de tratamiento, siendo en su mayoría asociadas a alteraciones citogenéticas específicas de mal pronóstico [t(4;11)/ALL1-AF4, t(1;19)/PBX-E2A, t(9;22)/BCR-ABL1, t(1;19)/E2A-PBX] o a la falta de respuesta durante las primeras 4 semanas de reinducción³⁻⁶. El protocolo MRC UKALL/ECOG E2993 que consideró más de 1,500 pacientes, identificó 4 factores independientes que influyeron sobre la supervivencia libre de enfermedad: citogenética, inmunofenotipo, edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico. De esta última, la cifra de corte con implicaciones pronosticas fue de $30 \times 10^9/L$ para el linaje B y de $100 \times 10^9/L$ para el T⁷. Dicha cifra de leucocitos se ha validado en otras poblaciones que han utilizado el esquema MRC UKALL/ECOG E2993⁸. Larson *et al.* también consideraron dicha cifra de leucocitos para determinar los grupos de riesgo para los protocolos terapéuticos del Cancer and Leukemia Group B (CALGB) extendiéndolo a la mayoría de sus ensayos⁹. Debido a que la supervivencia continua siendo pobre posterior a una recaída, diversos autores han intentado identificar factores clínicos y biológicos que puedan influenciar en la respuesta. Fielding *et al.* basándose en la cohorte del MRC UKALL/ECOG identificaron que la media de supervivencia posterior a una recaída es de alrededor de un año, por lo que el trasplante de progenitores hematopoyéticos



es la única opción curativa para estos pacientes¹⁰. En el Hospital General de México, en un primer registro se identificó que únicamente el 15% de los pacientes en recaída lograron integrar una segunda remisión completa (2RC), presentando una mortalidad en inducción cercana al 42%¹¹. Enciso *et al.* en Colombia describe una situación similar al emplear el esquema IDA FLAG en pacientes refractarios o en recaída, obteniendo una mediana de supervivencia de 175 días, concluyendo también en la imperiosa necesidad de aumentar el número de trasplantes de médula ósea para estos pacientes¹². En la actualidad el abordaje de los pacientes con LAL requiere no solamente quimioterapia, sino la identificación de diversos factores que puedan ser potenciales modificadores de la respuesta terapéutica e impactar negativamente en la expectativa de vida. La recaída puede ser única tanto en médula ósea, sistema nervioso central o inclusive combinada, sin embargo en cualquiera de los tres escenarios el pronóstico es malo en la mayoría de los casos, ya que la posibilidad de integrar una segunda remisión es menor al 50%, y en caso de integrarlo la única opción curativa es el trasplante de progenitores hematopoyéticos^{12,17,18}.

2.2. Principales consideraciones en la recaída

Tavernier *et al.* en un estudio muy similar al analizó 421 adultos con LLA en recaída, de los cuales el 44% logró una 2RC y una media de 6.3 meses de supervivencia general, encontrando como principales factores pronósticos de supervivencia el tener una primera RC con duración de más de un año ($p=0.04$), y cifras de plaquetas $>100 \times 10^3/\text{mcl}$. Destaca el hecho que en esta investigación los pacientes que recibieron únicamente quimioterapia tuvieron una supervivencia mayor que aquellos pacientes que recibieron trasplante alogénico o autólogo (6.7 meses vs 4.8 y 5.4 meses respectivamente).¹⁹ En relación a esto, Oriol *et al.* encontró que en aquellos pacientes con remisiones completas menores a 7 meses, la supervivencia fue del 14%, en comparación con 36% en RC que duraron entre 7 - 8 meses, y del 57% en aquellos con RC mayores de 18 meses²⁰.



A diferencia de la recaída aislada a sistema nervioso central en donde se cuenta con la terapia intratecal, la irradiación corporal o la administración de dosis altas de Metotrexato, la decisión del mejor esquema terapéutico de segunda línea es aún controversial. Algunos autores han optado por esquemas como idarrubicina-fludarabina (IDA-FLAG), Hyper-CVAD o re-inducciones basadas en las drogas utilizadas en la inducción a la remisión. En general, con estos esquemas las tasas de 2RC fueron del 45%. A pesar de contar con series pequeñas el esquema IDA-FLAG se mantiene como referente de segunda línea^{12,21}. Specchia *et al.* reportaron en 23 pacientes una tasa de remisiones completas de 39.1% con una media de supervivencia de 4.5 meses²². En respuesta a esto Paydas y colaboradores en su carta al editor reportaron su experiencia del esquema IDA- FLAG en 56 casos con leucemia aguda, reportando una tasa de 2RC del 42%²¹. La comparación entre Mitoxantrona/AraC versus Hyper-CVAD fue publicado hace 15 años por Koller *et al.*, de los 66 pacientes que iniciaron la segunda línea con HyperCVAD, el 44% integró una 2RC en comparación con el 38% del grupo con dosis altas de ARAC/mitoxantrona, una menor toxicidad y una mayor supervivencia lo convirtieron al HyperCVAD como una buena opción en segunda línea¹³. En nuestra serie el uso de un régimen intensivo (Hyper-CVAD, IDA-Flag, mitoxantrona-DARAC) no brindó una ventaja sobre un régimen conservador (moderada o baja intensidad). Debido a los resultados obtenidos con la mayor parte de los regímenes de quimioterapia, durante los últimos años se han logrado avances significativos en el tratamiento de la LLA en recaída¹⁷. Debido a que todas las células leucémicas de linaje B expresan CD20, CD22 y CD19, diversos anticuerpos monoclonales se han desarrollado como monoterapia o tratamiento combinado²³. Inicialmente la adición de Rituximab (anti-CD20) mejoró las respuestas de un 35 % a un 50% en la LAL subtipo B, posteriormente inotuzumab ozogamicin (anti-CD22) consiguió una tasa de 2RC del 55%²⁴. Posiblemente el tratamiento más prometedor es el anticuerpo monoclonal bialélico CD3-CD19 (Blinatumomab). Este nuevo tipo de inmunoterapia en conjunto con la terapia basada en linfocitos T con un antígeno quimérico (CAR-T) es la nueva esperanza a corto plazo del tratamiento de la LAL^{25,26}. La eficacia de





Blinatumomab se basa en la capacidad de enganchar a los linfocitos T mediante su parte bialélica CD3 al receptor CD19 de las células B induciéndoles una citotoxicidad directa²⁷. Su eficacia se ha evaluado en un estudio fase 2 dirigido por Topp *et al.* en donde se reportó que Blinatumomab, alcanzó un 69% de RC y de estos el 88% lograron un impacto sobre la enfermedad mínima residual²⁸

La LLA recidivante / refractaria se ha asociado con un pronóstico adverso, con una supervivencia general a 5 años, el 10% en estudios más antiguos y la supervivencia general a 3 años como 24% en un estudio más reciente^{3, 10,19}.

Esto obliga a la exploración continua de opciones para pacientes con LLA recién diagnosticada y con recaída / refractaria. La respuesta para salvar vidas con la terapia de células T con CAR-T y la aparición de terapias basadas en anticuerpos monoclonales abrió el camino a una nueva era de nuevos agentes en el tratamiento. Esta mejora gradual en las opciones terapéuticas ha estado cargada de temor a las toxicidades que los acompañan y al alto costo de estos agentes.

2.3. Experiencia en el Hospital General de México.

En un primer registro en el Hospital General de México se identificó que únicamente el 15% de los pacientes en recaída lograron integrar una segunda remisión completa (2 RC) presentando una mortalidad en inducción cercana al 42%. Posteriormente en un segundo registro observacional de una corte retrospectiva de adultos portadores de LLA que fueron atendidos del 2008 al 2014 en el Hospital General de México cuyo objetivo del estudio fue identificar aquellos factores que impactan en la respuesta terapéutica para alcanzar una segunda remisión en pacientes con LAL en primera recaída, y como objetivo secundario identificar la mejor conducta terapéutica en estos casos. La media de supervivencia fue 120 (2- 575) días y el 29% sobrevivió al año de seguimiento. El uso de un segundo régimen intensivo o moderado ~ no brindó ventaja sobre el esquema conservador (prueba log-Rank, p = 0,812). Ninguna variable demostró valor pronóstico sobre la supervivenciaaa1ano. ~ La duración de la primera RC (OR 6,78, p = 0,005, 95% IC: 1,7532-26,2803) y recibir



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



DR. EDUARDO LICEAGA

un primer tratamiento intensivo (OR 0,22, $p = 0,018$, 95% IC: 0,0661-0,7813) fueron variables pronósticas de falla terapéutica para alcanzar la 2 RC¹⁰³

Los resultados de los diferentes grupos cooperativos del tratamiento para la recaída de la LAL se presentan en los anexos.



HEMATOLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, D.F. 06720

T +52 (55) 5004 3802
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1012





PARTE II. ESTRUCTURA GENERAL DEL PROYECTO





3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la segunda neoplasia linfoproliferativa que se diagnostica con mayor frecuencia en el departamento de Hematología del Hospital General de México. El tratamiento es en base de quimioterapia y se basa principalmente en la experiencia de cada centro oncológico. La intensidad de la quimioterapia la podemos dividir en regímenes de moderada y de alta intensidad. A diferencia de pacientes pediátricos en los que se alcanza una curación por encima del 85%, en adultos la probabilidad de respuesta es menor (30-40% de supervivencia a 5 años). Una de las justificaciones para los pobres resultados de los pacientes adultos en comparación con población pediátrica son las tasas de recaída temprana a médula ósea. El porcentaje de recaídas es del 40% durante el primer año de diagnóstico, siendo mayor en subgrupos de alto riesgo [edad mayor de 35 años, cuenta de leucocitos > 30 x 10³/μl, Cromosoma Philadelphia, Inmunofenotipo linfocito B (estirpe madura)]. Probablemente el principal factor de riesgo para la muerte del paciente es la recaída a médula ósea, ya que cuando se presenta la probabilidad de integrar una segunda remisión hematológica (2RC), es solo del 60% en los centros altamente especializados, y debido a que esta respuesta es muy corta, requieren ser sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TCPH). En aquellos los cuales no son sometidos a un TCPH la supervivencia a 2 años es menor del 20%. Esta situación no se reproduce en países no desarrollados o inclusive en nuestra institución ya que el tiempo promedio de supervivencia de los pacientes en recaída es de 6 meses. Los principales factores implicados con el pronóstico de una recaída es el tiempo que se mantuvo en remisión, siendo de mejor pronóstico aquellos que recaen más allá de los 2 años de tratamiento en comparación a aquellos con recaídas por debajo del año. Los factores pronósticos para la supervivencia en pacientes con recaída son la localización (médula ósea, sistema nervioso central o ambas), la respuesta al esquema de rescate, el rendimiento de la SCT y la edad. Se puede lograr una



mejora adicional con la detección temprana de recaídas y los enfoques experimentales en las recaídas tempranas.

El presente estudio presenta una propuesta de análisis de pacientes con recaída con el propósito de identificar los principales factores de riesgo relacionados con una falla de tratamiento al igual que identificar el tratamiento más eficaz para mejorar la supervivencia en este grupo de riesgo.

4. JUSTIFICACIÓN

Los resultados del tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos han mejorado considerablemente en las últimas décadas: las tasas de remisión completa (RC) han aumentado al 85% -90% y las tasas de supervivencia general (SG) al 40% -50%. La estratificación de riesgo optimizada, la integración del trasplante de células madre (SCT), la quimioterapia refinada, el uso de terapias dirigidas y la atención de apoyo optimizada, han sido desarrollos importantes. Sin embargo, a pesar de todas estas mejoras en las terapias de primera línea, al menos un tercio de los pacientes de riesgo estándar (SR) y hasta dos tercios de los pacientes de alto riesgo (HR) eventualmente experimentan una recaída, que sigue siendo un importante desafío terapéutico. Varios ensayos retrospectivos han demostrado que las tasas de remisión después del primer tratamiento de rescate oscilan entre 31% y 44%. Los ensayos clínicos con medicamentos recientemente registrados como la nelarabina o la clofarabina en pacientes que en su mayoría eran refractarios al primer rescate informaron tasas de RC del 20% al 23%. Esto es consistente con un análisis retrospectivo del MD Anderson Cancer Center que muestra una tasa de respuesta del 18% en pacientes que se sometieron a un segundo rescate. En particular, los pacientes con recaída temprana durante la quimioterapia intensiva parecen ser altamente resistentes a cualquier enfoque de quimioterapia. Además, en América latina hay datos limitados disponibles sobre la respuesta a la terapia de rescate durante diferentes etapas de la enfermedad y en diferentes subtipos de LLA.





Debido a que la Leucemia Linfoblástica Aguda es una de las principales causas de muerte asociadas a cáncer tanto en nuestro país como en nuestro hospital es importante describir cuales son los principales factores de riesgo implicados con una falta de respuesta al tratamiento (tiempo de la recaída, recaída simple o múltiple, tipo de tratamiento) de segunda línea al igual que la duración de la segunda remisión completa.

Debido a esto se plantea la siguiente pregunta de investigación.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los principales factores asociados a una falla terapéutica en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda en recaída (médula osea o sistema nervioso central)?

6. HIPÓTESIS

Al diagnóstico, el pronóstico de una LLA se basa en la combinación de diferentes factores de riesgo, lo que determina la posibilidad de presentar una recaída durante el primer año de tratamiento. Al momento se conocen diversos factores que pueden predecir la supervivencia posterior a una recaída por lo que se plantea la siguiente hipótesis.

Si el pronóstico de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda se basa en la combinación de diferentes factores tanto clínicos (edad, cuenta de leucocitos) en conjunto con factores biológicos (alteraciones citogenéticas, infiltración al sistema nervioso central, enfermedad mínima residual, fenotipo B o T de la Leucemia) entonces al conocer el efecto de cada uno los factores asociados a la falla terapéutica permitirá identificar de una manera más certera aquellos pacientes que no respondan favorable al tratamiento.



7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo general

Describir el impacto de diferentes variables clínicas sobre el pronóstico (respuesta al tratamiento, supervivencia global) en pacientes portadores de LLA del adulto.

7.2. Objetivos específicos

- Se describirá la eficacia y seguridad (porcentaje de segundas remisiones completas, mortalidad) de los diferentes esquemas de tratamiento seleccionados como segunda línea.
- Se asociará el tipo de riesgo clínico al diagnóstico con el tiempo de recaída y las diferentes características clínicas al momento de la recaída
- Describir las tasas de remisión completa con el régimen institucional en pacientes con LLA de reciente diagnóstico, la refractariedad o en recaída.
- Se identificará el tiempo de duración de la segunda remisión al igual que tipo de esquema que consigue una mayor respuesta y duración.

8. METODOLOGÍA

8.1. Tipo y diseño de estudio

Este estudio se basará en los registros clínicos de pacientes atendidos en el Hospital General de México durante el periodo establecido entre diciembre de 2013 a junio de 2020.

Tipo de estudio	Descripción	Obtención
Retrospectivo	Se analizarán registros desde el 2013, se decidió esta fecha ya que el último registró contó con esta fecha límite	Registros clínicos
Longitudinal	Se seguirá a través del tiempo para establecer el momento de los desenlaces (muerte o falla al tratamiento)	Registros clínicos
Observacional	No se realizará ninguna maniobra ya que se obtendrán de registros clínicos	Registros clínicos
Analítico	Se analizarán los datos clínicos y se establecerán los riesgos sobre el fracaso terapéutico y la supervivencia	Registros clínicos

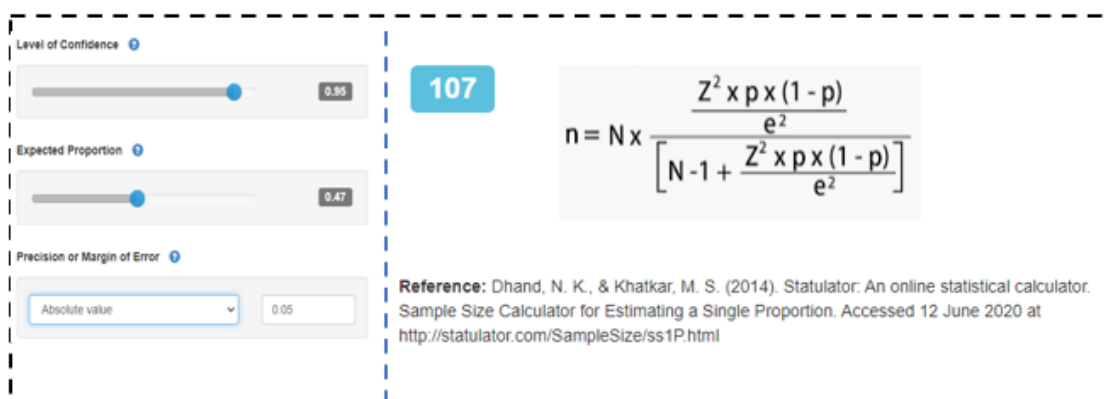
Se incluyeron los registros clínicos de pacientes con diagnóstico de LLA de novo que iniciaron tratamiento con un protocolo institucional dentro del Hospital General de México.

8.2. Población y tamaño de la muestra

El análisis retrospectivo incluyó pacientes con LLA de 18 a 65 años de edad con primera recaída. El total de casos necesarios son de 150 pacientes. Se realizó un cálculo de tamaño de la muestra acorde al Programa G-Power basándose en el artículo de referencia "Effect of metformin addition to an acute lymphoblastic leukemia chemotherapy treatment" publicado en la Revista Mexicana del Seguro Social. El cálculo de la proporción de cada uno de los brazos se basó en el porcentaje de recaídas entre el grupo de quimioterapia (47.9%). Se realizó un cálculo de tamaño de la muestra acorde al Programa G-Power basándose en el artículo de referencia: Effect of metformin addition to an acute lymphoblastic leukemia chemotherapy treatment publicado en le Revista Mexicana del Seguro

18

Social (n=147). Este artículo se seleccionó ya que es el más reciente de la experiencia del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda dentro de la Institución y cuenta con el porcentaje de recaídas en general con quimioterapia al igual que al utilizar otra estrategia coadyuvante a la quimioterapia. El cálculo de la proporción se basó en el porcentaje de recaídas entre el grupo de quimioterapia (47.9%). Debido al número requerido de pacientes para establecer la muestra, esta se planteo a conveniencia.



9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

El estudio se basará en el análisis de los **registros clínicos de los pacientes**, en ningún momento se tendrá en contacto con ellos y los datos se mantendrán en resguardo en el archivo clínico del departamento de Hematología de la Institución.

9.1. INCLUSIÓN

- Diagnóstico de LLA acorde a los hallazgos morfológicos y corroborados mediante el inmunofenotipo, atendidos en el departamento de Hematología del Hospital General de México.
- Edad superior a 18 años y menor a 55 años
- Ambos géneros
- Recaída en médula ósea definida por la presencia de más de 10% de blastos en médula ósea en cualquier momento del seguimiento clínico



- Recaída a sistema nervioso central con o sin afectación a médula ósea definido por la presencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo en cualquier momento del seguimiento.
- Pacientes atendidos mediante cualquier régimen de tratamiento (protocolo institucional HGMLAL 07/HGMLAL13/ CALG-B 10403) otorgado en la institución posterior al 2013 y que hayan presentado recaída
- Reporte de estudio molecular para la detección de BCR-ABL1 al igual que la determinación de la enfermedad mínima residual durante el seguimiento independientemente de su resultado.

9.2. NO INCLUSIÓN

- Uso previo de algún esquema terapéutico de otra institución.
- Pacientes con LLA que hayan recibido esquema de tratamiento de urgencia en especial mediante citoreductores (ciclofosfamida o hidoxicarbamida)
- LLA con marcadores mieloides por inmunofenotipo (LLA My+)
- LLA bilineal o bifenotípica
- Pacientes con esperanza de vida <72hrs
- Ausencia de registros clínicos completos que permita analizar los desenlaces
- Traslado a otra institución



10. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Independientes y dependientes:

Tabla de operacionalización de las variables independientes

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Tiempo de recaída	Tiempo estimado en días desde el diagnóstico hasta la recaída	Cuantitativa continua	Días	0 al infinito
Leucocitos al diagnóstico	Cantidad de leucocitos al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	0 x 10 ³ /mcl	0 al infinito
Tipo de riesgo al diagnóstico	Escala determinada por factores clínicos y moleculares que estima el riesgo de recaída. Se estratifica en riesgo alto o habitual (Anexos)	Cualitativa dicotómica	0-Riesgo habitual 1-Riesgo alto	0/1
Sitio de recaída	Sitio de localización de la recaída durante el seguimiento	Cualitativa nominal	0-Médula ósea (MO) 1-Sistema nervioso 2-MO/SNC	0/1/2
Leucocitos en recaída	Cantidad de leucocitos al momento de la recaída	Cuantitativa continua	0 x 10 ³ /mcl	0 al infinito
Tipo de tratamiento	Tratamiento seleccionado por la institución para la recaída	Cualitativa nominal	0-HyperCVAD 1-IDA FLAG 2-HGMLAL13 3-CVBP 4-Bortezomib	0/1/2/3/4
Intensidad del tratamiento de recaída	Clasificación del riesgo de supresión medular del tipo de quimioterapia, se considera como de baja intensidad o de alta intensidad	Cualitativa ordinal	0-Baja intensidad 1-Alta intensidad	0/1
Tipo de tratamiento para recaída a SNC	Selección de tratamiento durante la recaída que puede combinar quimioterapia intratecal, sistémica o radioterapia	Cualitativa nominal	0-Intratecal 1-quimioterapia sistémica 2- Radioterapia	0/1/2

Tabla de operacionalización de las variables dependientes

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Respuesta al tratamiento	Presencia de recuperación de la hematopoyesis integrando una remisión completa (RC)	Cualitativa dicotómica	0-Remisión 1-Refractario o muerte	0/1
Supervivencia global	Tiempo entre la recaída y el último registro del paciente	Cuantitativa continua	Días	0 al infinito
Tiempo de duración de la 2da remisión	Tiempo transcurrido entra la 2RC y una segunda recaída	Cuantitativa continua	Días	0 al infinito
Vivo	Situación en la que la paciente continua aún con vida	Cualitativa dicotómica	0-Vivo 1-muerto	0/1

11. PROCEDIMIENTO

Se realizará una investigación retrospectiva de los pacientes de novo con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de diciembre de 2013 a marzo de 2020 que cumplan con los criterios de selección. Posterior a documentar los pacientes con criterios de LLA de novo se procederá a la revisión de los expedientes los cuales se encuentran almacenados en el archivo del piso de hospitalización del Servicio de Hematología. Los datos se descargarán en una base de datos (Excel, Microsoft Office) y en un formato de captura en escrito para su análisis

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizarán utilizando el software estadístico SPSS versión 20.0.

Inicialmente se describirán las diferentes características cuantitativas demográficas de la población (edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, hemoglobina, plaquetas), al igual que la frecuencia medida en porcentaje tanto del género, como el porcentaje de casos considerados como de riesgo alto o la frecuencia de expresión de alteraciones citogenéticas (BCRABL-1).

Para la prueba de contraste de hipótesis se utilizó la prueba chi-cuadrado, con el cálculo de riesgo mediante el Odds Ratio de las variables dicotómicas sobre la respuesta (intensidad del tratamiento, sitio de la recaída versus Respuesta al tratamiento y muerte).

El análisis de supervivencia se realizará mediante curvas de Kaplan Meier y la diferencia entra las dos poblaciones se estimará mediante la prueba de log Rank ($p < 0.05$ (95% IC), la influencia de las diferentes variables de riesgo sobre el pronóstico se realizará mediante el análisis de regresión de Cox.

Análisis de supervivencia
Modelo multivariado

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \prod_{i=1}^j \hat{Pr}(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)})$$

$$= \hat{S}(t_{(j-1)}) \times \hat{Pr}(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)})$$

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_n x_{in})$$

Prueba de contraste de hipótesis

$$\chi_c^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

	Yes	No
Yes	A	B
No	C	D

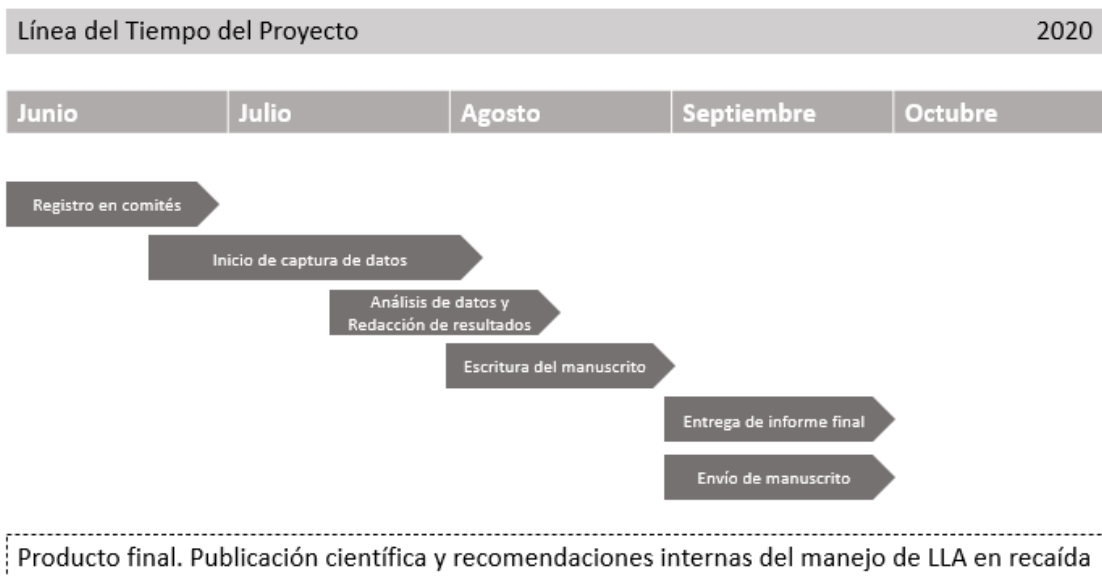
Variable independiente	Dependiente
Riesgo alto vs habitual	Vivo versus muerto
Médula ósea vs SNC	Vivo o muerto
Recaída menor a 1 año vs mayor de un año	Respuesta vs no respuesta
<30 x 103/mcl leucocitos vs > 30 x 103/mcl	Respuesta vs no respuesta

107

Retrospectivo, Observacional-Longitudinal

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Posterior a la aceptación por parte de comité de ética, investigación y bioseguridad se procederá a la captura de datos, análisis, redacción de resultados, discusión y entrega del reporte final.



14. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría sin riesgo para el paciente. Los autores damos testimonio que, al manejar información retrospectiva, se cumple con los aspectos éticos de la privacidad, confidencialidad y además la información se utilizara para fines académicos y de investigación. Los investigadores además no contamos con algún tipo de interés económico, farmacéutico, político o social de dicha investigación.



15. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Siendo el primer estudio retrospectivo que evaluó la eficacia de los esquemas utilizados en el servicio de Hematología para el tratamiento de la LLA del adulto, este se vuelve un estudio útil para identificar el mejor tratamiento tanto para la prevención de la recaída como para el tratamiento de la primera recaída en médula ósea o en sistema nervioso central.

16. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Se contó con el recurso humano capacitado para llevar adelante el protocolo, así como también de formatos de captura de la información, computadora personal y el programa SPSS v. 20.0 para la elaboración del análisis estadístico. Los recursos económicos serán cubiertos por los miembros del grupo de trabajo en su totalidad.

17. RECURSOS NECESARIOS

Los recursos materiales que se ocuparán es un equipo de cómputo perteneciente al investigador principal como los expedientes clínicos pertenecientes a la institución por lo que no se requiere de algún tipo de soporte financiero para este proyecto de investigación.



PARTE III. RESULTADOS





18. RESULTADOS:

Características de los pacientes previo a la recaída. Se estudiaron un total de 50 pacientes desde julio del 2010 a junio del 2020 con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda acorde a los criterios de la organización mundial de la salud. El 52% (n=26) correspondieron al género femenino y el 48% (n=24) al género masculino. La media de edad para el género masculino fue de 34 años (rango 17-57 años) y la media de edad para el género femenino fue de 29 años (18-57 años), siendo esta diferencia no significativa ($p=0.126$, 95% IC). Al clasificar el riesgo al diagnóstico el 86% de los pacientes (n=43) contaron con un riesgo alto al momento del diagnóstico basado fundamentalmente en el conteo de leucocitos, ya que solo el 36% (n=18) contaban con edad por encima de los 35 años al momento del diagnóstico. La media de leucocitos al diagnóstico fue de $48.76 \times 10^3/\text{mcl}$ ($0.250-769.32 \times 10^3/\text{mcl}$), al dividir en cuanto al conteo de leucocitos el 16% (n=8) de los individuos contaron con un conteo superior a $100 \times 10^3/\text{mcl}$ al diagnóstico, mientras que el 40% contó con una cifra superior a $30 \times 10^3/\text{mcl}$ leucocitos al momento del diagnóstico.

En cuanto a la citogenética al diagnóstico, el 66% correspondió a un cariotipo normal (n=33), el 10% contó con el cromosoma Philadelphia (n=5), el 4% (n=2) curso con Hiperdiploidia o la t (2;16) y finalmente el 8% (n=4) contó con un cariotipo sin desarrollo. El 12% (n=6) no contó con envío de citogenética al momento del diagnóstico.

Todos los pacientes contaron con citometría de flujo al momento del diagnóstico. El tipo de leucemia se clasificó acorde a la clasificación EGIL. En su mayoría (92%, n=46) correspondió a una Leucemia Linfoblástica BII (B-común), seguida de la variante T (4%, n=2), variante BI (n=1,2%) y variante BIV (n=1, 2%).



Tabla 1. Características demográficas de la población

VARIABLES		TOTAL=50 pacientes
n (%)		n = (%)
Edad años (rango)	Masculino	34 (17-57)
	Femenino	29 (18-57)
Género	Masculino	24 (48)
	Femenino	26 (52)
Estratificación de Riesgo	Alto	43 (86)
	Habitual	7 (14)
Edad al momento del diagnóstico	< 35 años	32 (64)
	>35 años	18 (36)
Recuento de leucocitos al momento del diagnóstico (X-rango)	Leucocitos	48.76x10 ³ /mcl (0.2-769x10 ³ /mcl)
Citogenética al momento del diagnóstico	Cariotipo normal	33 (66)
	Cromosoma de Ph	5 (10)
	Hiperdiploidía	2 (4)
	Cariotipo sin desarrollo	4 (8)
	No cuenta con citogenética	6 (12)
Citometría de flujo al momento del diagnóstico	LLA – BII (B-común)	46 (92)
	LLA – T (variante T)	2 (4)
	LLA – BI (variante BI)	1 (2)
	LLA – BIV (variante BIV)	1 (2)



18.1. Tratamiento previo a la recaída.

El 84% de los pacientes (n=42) recibió como esquema de diagnóstico un tratamiento de intensidad intermedia y un 16% (n=8) esquema de intensidad aumentada. Al analizar los **tipos de tratamiento**, el 10% (n=5) recibieron un esquema de tipo pediátrico, el 74% (n=37) un esquema de intensidad intermedia (protocolo institucional, HGM-13) y el 16% (n=8) recibió un esquema de intensidad aumentada (HyperCVAD). Al analizar los esquemas de tratamiento por tipo de riesgo, los pacientes clasificados como un riesgo habitual fueron tratados en su mayoría por el esquema institucional (n=6, 85.7%) y solo uno fue tratado mediante el esquema HyperCVAD (14.3%, n=1). En cuanto al riesgo alto el 72.1% (n=31) fueron atendidos mediante el esquema institucional, un 16.3% (n=7) mediante el régimen HyperCVAD y el 11.6% (n=5) mediante un esquema de inspiración pediátrica. La distribución en cuanto al tratamiento no fue estadísticamente significativa (p=0.613, 95% IC).

Al analizar la edad, el esquema HyperCVAD se administró exclusivamente a individuos menores de 35 años, a diferencia del esquema de inspiración pediátrica que se administró en su mayoría a individuos mayores de 35 años (n=3, 60%). El esquema institucional fue el que mostró una distribución equivalente ya que el 40.5% (n=15) de los individuos por encima de los 35 años recibió este esquema de tratamiento a diferencia de los individuos menores de 35 años el cual lo recibieron de manera más constante (n=22, 59.5%). Al analizar la respuesta del esquema mediante la determinación de una Enfermedad mínima residual el 28% mostraron positividad durante las diferentes etapas de tratamiento, el 72% (n=36) mostraron una EMR intermedia o negativa ya sea en etapa temprana del tratamiento (consolidación) o en etapa tardía (mantenimiento).

Las características principales de los pacientes se describen en la Tabla 1.0

Tabla 2. Características del tratamiento previo a la recaída

VARIABLES		TOTAL
X (%)		n = 50 (%)
Tratamiento según intensidad	Intensidad intermedia	42 (84)
	Intensidad aumentada	8 (16)
Tipos de tratamiento	Tipo pediátrico	5 (10)
	HGM-13	37 (74)
	HyperCVAD	8 (16)
Enfermedad mínima residual	Positiva	14 (28)
	Negativa	36 (72)

Tabla 3. Esquema de tratamiento por tipo de riesgo.

Tabla cruzada para el Tipo de Riesgo

		Régimen pediátrico	Institucional HGM -13	HyperCVAD	Total
Riesgo	Habitual	0 (0)	6 (85.7)	1 (14.3)	7 (100)
	Alto	5 (11.6)	31 (72.1)	7 (16.3)	43 (100)
Total		5 (10)	37 (74)	8 (16)	50 (100)

Tabla 4. Tipo de tratamiento según edad

Tabla cruzada para tipo de tratamiento según edad				
		Edad		Total
		<35 años	>35 años	
Tipo de tratamiento	Régimen pediátrico	2 (40)	3 (60)	5 (100)
	Institucional	22 (59.5)	15 (40.5)	37 (100)
	HyperCVAD	8 (100)	0 (0)	8 (100)
Total		32 (64)	18 (36)	50 (100)

18.2. Impacto de las variables clínicas sobre el tipo de recaída

El tiempo promedio desde el inicio del primer esquema hasta la recaída fue de 686 días (30-6090 días), al dividir en cuanto al tiempo el 50% (n=25) recayeron durante el primer año del tratamiento, el 28% (n=14) durante los primeros 2 años y el 22% (n=11) posterior a 2 años de tratamiento. Al **analizar la recaída acorde al sitio**, el 47.8% (n=11) de los pacientes que recayeron a médula ósea lo hicieron durante el primer año, el 21.7% (n=5) lo presentaron durante los dos primeros años y el 30.4% (n=7) posterior a los 2 años de tratamiento. Para la recaída a sistema nervioso central, el 47.4% (n=9) lo presentó el primer año, el 42.1% en los dos primeros años (n=8) y el 10.5% (n=2) posterior a los 2 años de tratamiento. En la recaída combinada el 71.4% (n=5) la presentaron en el primer año, mientras que solo dos pacientes la presentaron entre los dos años (14.3%) de tratamiento y posterior a la finalización del esquema de tratamiento (14.3%). Al comparar la media de tiempo hasta la recaída no existió una diferencia significativa entre los diferentes tipos de recaída (médula ósea, sistema nervioso, combinada), siendo el valor de $p=0.347$ (95% IC).



Se analizó el impacto de las diferentes variables clínicas sobre el tipo de recaída (temprana o tardía). El tipo de riesgo de recaída no mostró un impacto significativo sobre el tipo de recaída ($p=.209$, 95%IC), situación que fue constante con la edad superior a 35 años ($p=0.189$, 95%IC), la enfermedad mínima residual ($p=0.377$, 95% IC), pero no así los diferentes conteos de leucocitos, siendo significativo sobre la recaída temprana tanto el conteo superior a $30 \times 10^3/\text{mcl}$ ($p=0.021$, 95%IC) o superior a $100 \times 10^3/\text{mcl}$ ($p=0.021$, 95% IC). El riesgo calculado de las diferentes variables sobre el tipo de recaída se describe en la Tabla 2.0

Finalmente, al analizar el momento de la recaída, en general el 54% se encontraba en la etapa de consolidación del esquema institucional ($n=27$), el 14% ($n=7$) durante el esquema HyperCVAD en etapa intensiva, el 14% ($n=7$) durante el mantenimiento y el 18% ($n=9$) durante un esquema reducido o bajo tratamiento paliativo. En cuanto al sitio de recaída el 50% de los pacientes que recayeron a médula ósea ($n=12$) se encontraban durante la etapa de consolidación, el 25% ($n=6$) durante el esquema intensivo de HyperCVAD y el 25% ($n=6$) bajo un esquema de baja intensidad o reducción del régimen institucional. Para el sistema nervioso central el 57.9% ($n=11$) se encontraron durante la etapa de consolidación, el 5.3% ($n=1$) durante el esquema HyperCVAD, el 14% ($n=7$) durante la etapa de mantenimiento y finalmente para las recaídas combinadas el 57.1% ($n=4$) presentaron recaída en la etapa de consolidación, mientras que 6% ($n=3$) durante una etapa de baja intensidad o reducción del esquema previo.

Tabla 5. Variables clínicas sobre el tipo de recaída

VARIABLES		TOTAL
n (%)		n = 50 (100%)
Recaída	Primer esquema	686 (30-6090 días)
Tiempo de recaída por años p= 0347 (95% IC).	Primer año	25 (50)
	Segundo año	14 (28)
	>2 años año	11 (22)
Etapa de recaída	Consolidación	27 (54)
	HyperCVAD	7 (14)
	Mantenimiento	7 (14)
	Paliativo	9 (18)

Tabla 6. Tipo de recaída acorde al sitio y el tiempo

Tabla cruzada para recaída acorde al sitio

		Médula	SNC	Combinada	Extra	Total
Tiempo	1 año	11 (47.8)	9 (47.4)	5 (71.4)	0 (0)	25 (50)
	2 años	5 (21.7)	8 (42.1)	1 (14.3)	0 (0)	14(28)
	>2años	7 (30.4)	2 (10.5)	1 (14.3)	1 (100)	11 (22)
Total		23 (46)	19 (38)	7 (14)	1 (2)	50 (100)

Tabla 7. Sitio de recaída

Tabla cruzada para recaída según el Sitio

		Médula ósea	SNC	MO+SNC	Total
Etapas de recaída	Consolidación	12 (50)	11 (57.9)	4 (57.1)	27 (54)
	HyperCVAD	6 (25)	1 (5.3)	0 (0)	7 (14)
	Mantenimiento	0 (0)	7 (36.8)	0 (0)	7 (14)
	Paliativo	6 (25)	0 (0)	3 (42.9)	9 (18)
Total		24 (48)	19 (38)	7 (14)	50 (100)

18.3. Características clínicas de los pacientes en recaída

Se estudiaron 50 pacientes, en su mayoría (48%) con recaída a médula ósea diagnosticada mediante el análisis de médula ósea (más del 5% de blastos linfoides) en cualquier momento en cuanto al seguimiento. La recaída al sistema nervioso central se presentó en un 38% (n=19) de los casos, corroborado mediante morfología y complementado en solo pocos casos por citometría de flujo. La media de leucocitos al momento de la recaída fue de $25 \times 10^3/\text{mcl}$ ($0.3\text{-}381 \times 10^3/\text{mcl}$) con un conteo de plaquetas de $108.2 \times 10^3/\text{mcl}$ ($2\text{-}642 \times 10^3/\text{mcl}$). El conteo de neutrófilos al diagnóstico fue de $2.7 \times 10^3/\text{mcl}$ ($0.1\text{-}18.3 \times 10^3/\text{mcl}$) con un promedio de linfocitos de $0.992 \times 10^3/\text{mcl}$ ($0\text{-}6.0 \times 10^3/\text{mcl}$). La media de lactato deshidrogenasa al momento de la recaída fue de 480 UI/L ($141\text{-}2517$ UI/L). Al analizar la diferencia de medias entre los leucocitos al momento del diagnóstico ($48 \times 10^3/\text{mcl}$) con la cuenta de leucocitos al momento de la recaída ($25.0 \times 10^3/\text{mcl}$), siendo esta diferencia significativa ($p=0,014$, 95% IC).



18.4. Tratamiento primario de la recaída

Sistema Nervioso central. El tratamiento de la recaída primaria al sistema nervioso central se basó en diferentes estrategias. El 31.6% (n=6) recibió como esquema quimioterapia con triple droga, el 47.4% (n=9) se administró esquema HyperCVAD combinando las dosis del día +2 (15mg de Metotrexato) plus Citarabina en el día +8 (100mg), un 10.5% (n=2) continuó con su mismo esquema de tratamiento solo intensificando la quimioterapia intratecal y un 10.5% (n=2) se administró quimioterapia intratecal en conjunto con su esquema paliativo. En el caso de la recaída combinada, el 28.6% (n=2) recibió HyperCVAD, al igual que una quimioterapia triple inicial (n=2, 28.6%) o un esquema combinado de quimioterapia plus terapia intratecal (n=2, 28,6%), solo un paciente (14.3%) se administró su quimioterapia paliativa continuando con su dosis mensual de quimioterapia intratecal.

Médula ósea. En su mayoría 45.8% los pacientes continuaron con su esquema de tratamiento intensivo mediante HyperCVAD (n=11), el 25% (n=6) se trató con un esquema de intensidad moderada (CALGB) y un 29.2% (n=7) con un esquema de consolidación en conjunto con quimioterapia intratecal triple.

Respuesta al tratamiento. Al analizar la respuesta al tratamiento, el 54.2% de los pacientes (n=13) que mostraron una recaída a médula ósea integraron una 2da remisión completa, el 45.8% (n=11) se consideraron como falla terapéutica por refractariedad o muerte asociada al tratamiento. En cuanto al sistema nervioso central, el 52.6% (n=10) mostró una refractariedad a la estrategia inicial, con un 47.4% (n=9) de remisiones completas. En el caso de las recaídas combinadas el 85.7% (n=6) mostraron una refractariedad o muerte asociada al tratamiento, solo con un 14.3% (n=1) de remisiones completas.

Al analizar la respuesta al tratamiento de cada uno de las estrategias, aquellos pacientes que se inició un esquema paliativo o de baja intensidad presentaron una menor tasa de remisiones completas (33.3%, n=1) a diferencia del esquema

HyperCVAD (40.9%, n=9) el esquema intratecal triple (n=7, 50%) o la combinación de ambas estrategias de quimioterapia junto con el esquema intratecal (n=6, 54.5%). Al comparar el porcentaje de respuesta al tratamiento entre los individuos con una recaída temprana o una recaída tardía no se identificó una diferencia significativa sobre el porcentaje de respuestas ($p=0.285$, 95%IC).

18.5. Supervivencia

La media de supervivencia fue de 660 días (403-916 días) (Figura 1.0), al analizar la supervivencia acorde al sitio de recaída, los casos que presentaron una recaída aislada al SNC mostraron un mejor pronóstico en comparación con la recaída a Médula ósea o la recaída combinada (Log Rank.0.018) (Figura 2.0). Al comparar el tiempo de la recaída, no se identificó una diferencia en cuanto a la supervivencia entre los pacientes que recayeron durante su primer año de tratamiento o aquellos que recayeron posterior al año de seguimiento (Log Rank 0.968) (Figura 3.0). Al analizar la supervivencia acorde a los diferentes tipos de tratamiento, la supervivencia fue mayor en aquellos pacientes que se prefirió un esquema conservador pero que no influyó en el porcentaje de remisiones completas, a pesar de esto no existió una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia acorde a las diferentes estrategias terapéuticas (Log Rank 0.646) (Figura 4.0). Pero al analizar la supervivencia acorde al conteo de leucocitos al momento de la recaída si se mostró un impacto significativo (LogRank 0.000).

Al analizar en su conjunto las diferentes variables asociadas a la supervivencia posterior a una recaída, en el modelo multivariado, solo el conteo de leucocitos por encima de $20 \times 10^3/\text{ml}$, mostró un impacto con la supervivencia ($p=0.003$, 95% IC), tanto el género ($p=0.383$, 95%IC), el sitio de recaída ($p=0.718$, 95%IC), el tiempo a la recaída ($p=0.691$, 95%IC) como el conteo de leucocitos al diagnóstico no influyeron sobre el desenlace.

Figura 4. Supervivencia

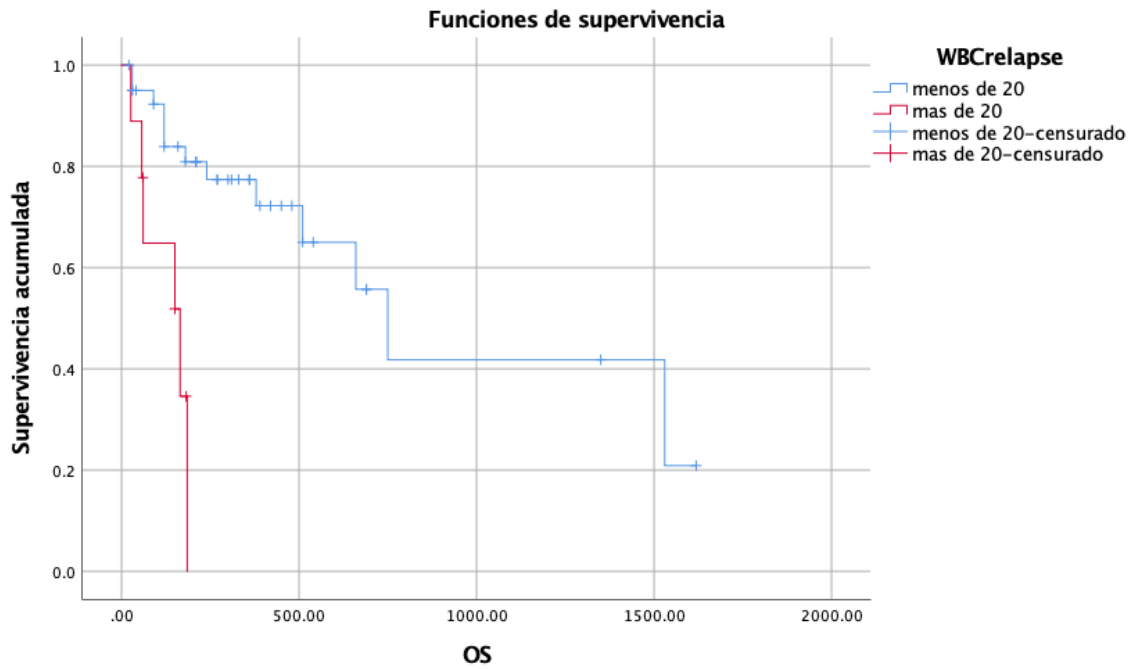
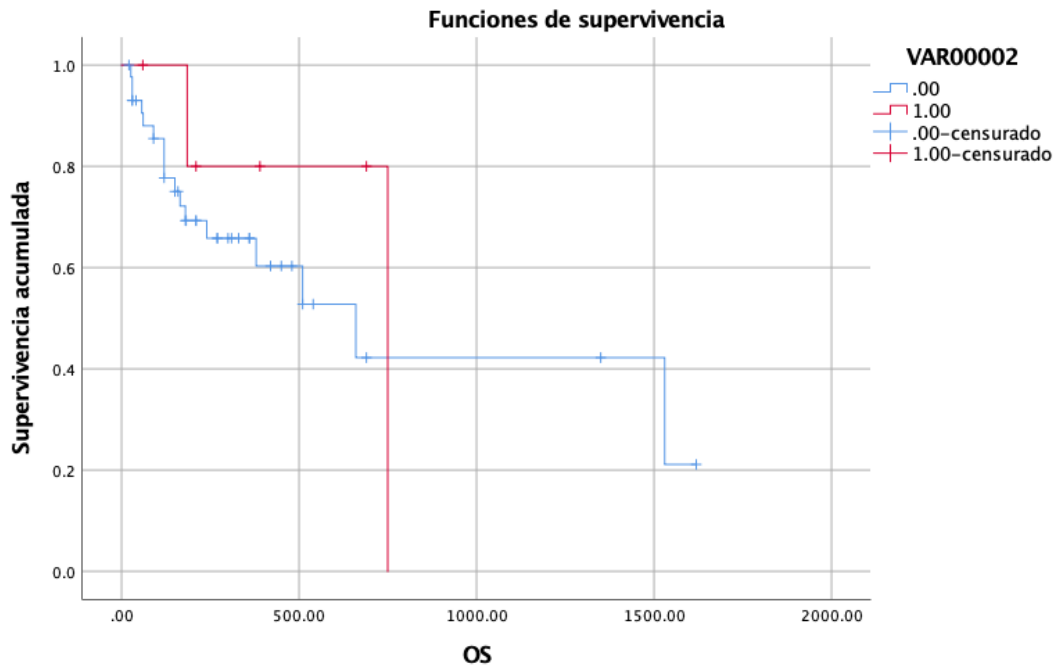


Figura 5. Supervivencia





18.6. Complicaciones asociadas al tratamiento

Un 47.1% de los pacientes no presentaron complicaciones asociadas al tratamiento (n=24), del porcentaje restante la principal complicación fue el cuadro de neutropenia febril (21.6%, n=11) seguido de la infección por COVID-19 (n=6, 11.8%). Posterior a esto la infección por herpes zoster se registró en 3 casos (5.9%), dos de ellos con herpes zoster y un cuadro de varicela. La toxicidad hematológica sin cuadro de neutropenia febril se registró solo en 2 casos (3.9%) al igual que un solo caso presento cuadro de colitis ulcerativa (2%). Dentro de otras complicaciones dos de los pacientes desarrollaron complicaciones neurológicas (n=2, 3.9%). La falla hepática se registró solo en uno de los casos (n=1, 2%).

Infección por COVID-19. Desde diciembre del 2019, el virus SARS-CoV2 se ha propagado desde la provincia China de Wuhan hasta el resto del mundo, siendo actualmente América el foco de la pandemia. Un 12% de los pacientes en recaída mostraron infección por COVID-19, siendo el principal sitio la médula ósea (66.7% n=4), seguido de la afectación a médula ósea y sistema nervioso central (n=1, 16.7%) y el sistema nervioso central (n=1, 16.7%). La mortalidad asociada a COVID-19 fue del 33.3% (n=2), pero desarrollando secuela respiratoria en 2 de los supervivientes. El tipo de infección se consideró de transmisión hospitalaria a excepción del paciente con infiltración al sistema nervioso que se consideró de tipo comunitaria.



Tabla 8. Complicaciones asociadas al tratamiento

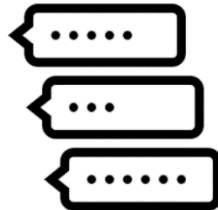
VARIABLES	TOTAL
N (%)	n = 50 (100%)
Colitis	1 (2)
Infección por COVID- 19	6 (11.8)
Toxicidad Hematológica	2 (3.9)
Falla Hepática	1 (2)
Herpes	2 (3.9)
Infección probable difteria	1 (2)
Neurológico	2 (3.9)
Neutropenia febril	11 (21.6)
Sin complicaciones	24 (47.1)
Varicela	1 (2)
Mortalidad por Covid-19	2 (33.3)

Tabla 9. Infección por COVID

		Médula ósea	SNC	MO+SNC	Total
Infección por COVID-19	No	20 (45.5)	18 (40.9)	6 (13.6)	44 (100)
	Si	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (100)
Total		24 (48)	19 (38)	7 (14)	50 100)



PARTE IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES





19. DISCUSIÓN

La LLA es una transformación y proliferación maligna de células progenitoras linfoides en la médula ósea, la sangre y los sitios extramedulares. Si bien el 80% de la LLA se presenta en niños, representa una enfermedad devastadora en los adultos. La LLA tiene una distribución bimodal con el primer pico que ocurre en individuos alrededor de los 5 años y el segundo pico alrededor de los 50 años. Se considera principalmente una leucemia pediátrica con 80% de los casos en niños y 20% en adultos. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 14 años y aproximadamente el 60% de los pacientes son diagnosticados antes de los 20 años, el 25% alrededor de los 45 años y el 11% alrededor de los 65 años (Terwilliger y Abdul-Hay 2017). En nuestro estudio observamos una incidencia en pacientes más jóvenes de lo reportado internacionalmente, con una media de edad para el género masculino fue de 34 años y la media de edad para el género femenino fue de 29 años.

Los pacientes mayores de 55 años tienen resultados particularmente desfavorables, con solo un 10-15% de supervivencia a largo plazo (Rowe et al. 2015). En la mayoría de los estudios, el punto de corte para la LLA de alto riesgo ha sido $30 \times 10^9 / L$ para la LLA de precursores de células B y $100 \times 10^9 / L$ para la LLA de precursores de células T, respectivamente.

De acuerdo con el perfil de marcadores de maduración medido por inmunofenotipificación, ambas entidades, LLA de precursores de células B y T, pueden clasificarse como LLA menos maduras, que se asocian con un pronóstico inferior en comparación con los subtipos más maduros. En la LLA de linaje B, los marcadores más importantes para la subclasificación son CD19, CD20, CD22, CD24 y CD79a. Los primeros marcadores del linaje B son CD19, CD22 (membrana y citoplasma) y CD79a. Una reacción positiva para dos de estos tres marcadores, sin más marcadores de diferenciación, identifica la LLA pro-B. La LLA precursora de células T temprana es un subtipo de LLA de alto riesgo definida por la expresión reducida de marcadores de células T (CD1a,

41



CD8 y CD5) y la expresión aberrante de marcadores de células madre o mieloides (Chiaretti et al. 2014). Todos nuestros pacientes contaron con citometría de flujo al momento del diagnóstico. El 92% (n=46) correspondió a una Leucemia Linfoblástica BII (B-común), seguida de la variante T con un 4% (n=2), variante BI (n=1,2%) y variante BIV (n=1, 2%).

La citogenética representa una parte importante de la clasificación de LLA. Probablemente la aberración más conocida en la leucemia aguda, asociada con una enfermedad de alto riesgo, es la LLA con cromosoma Filadelfia positivo. Esta aberración está presente en aproximadamente el 20% al 30% de los adultos con de acuerdo a lo publicado internacionalmente (Moorman et al. 2007). En nuestro estudio el 66% correspondió a un cariotipo normal (n=33), el 10% contó con el cromosoma Philadelphia (n=5), el 4% (n=2) curso con Hiperdiploidia o la t (2;16) y finalmente el 8% (n=4) contó con un cariotipo sin desarrollo. El 12% (n=6) no contó con envío de citogenética al momento del diagnóstico detectado mediante cariotipo convencional. La relevancia pronóstica de un cariotipo complejo (cinco o más aberraciones cromosómicas) en la LLA sigue siendo controvertida entre los diferentes grupos de estudio.

En cuanto al tratamiento previo a la recaída el 10% (n=5) recibieron un esquema de tipo pediátrico, el 74% (n=37) un esquema de intensidad intermedia (protocolo institucional, HGM-13) y el 16% (n=8) recibió un esquema de intensidad aumentada (HyperCVAD), según la estratificación de riesgo al momento del diagnóstico, con el objetivo de lograr la remisión de la RC, restaurar la hematopoyesis normal, proporcionar profilaxis a los "sitios santuario" y prevenir un aumento de clones resistentes que pueden provocar una recaída. En relación a la edad, el esquema HyperCVAD se administró exclusivamente a individuos menores de 35 años, a diferencia del esquema de inspiración pediátrica que se administró en su mayoría a individuos mayores de 35 años (n=3, 60%). Comparable a lo reportado en la literatura donde, en pacientes de mayor edad (p. Ej., > 45 años) son tratados con protocolos inspirados en





pediatría y se produce una tasa significativamente mayor de eventos relacionados con la quimioterapia en comparación con los pacientes más jóvenes, y las tasas de respuesta disminuyen.

En nuestro análisis del impacto de las variables clínicas sobre el tipo de recaída (temprana o tardía), el tipo de riesgo de recaída no mostró un impacto significativo sobre el tipo de recaída ($p=0.209$, 95%IC), situación que fue constante con la edad superior a 35 años ($p=0.189$, 95%IC), la enfermedad mínima residual ($p=0.377$, 95% IC), pero no así los diferentes conteos de leucocitos, siendo significativo sobre la recaída temprana tanto el conteo superior a $30 \times 10^3/\text{mcl}$ ($p=0.021$, 95%IC) o superior a $100 \times 10^3/\text{mcl}$ ($p=0.021$, 95% IC) y al analizar la diferencia de medias entre los leucocitos al momento del diagnóstico ($48 \times 10^3/\text{mcl}$) con la cuenta de leucocitos al momento de la recaída ($25.0 \times 10^3/\text{mcl}$), siendo esta diferencia significativa ($p=0.014$, 95% IC). Comparable a lo reportado en la literatura y establecido por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) donde el recuento alto de leucocitos al diagnóstico tuvo una tasa de RC significativamente más baja después del primer rescate. En nuestra cohorte al analizar en su conjunto las diferentes variables asociadas a la supervivencia posterior a una recaída, en el modelo multivariado, solo el conteo de leucocitos por encima de $20 \times 10^3/\text{ml}$, mostró un impacto con la supervivencia ($p=0.003$, 95% IC). Tanto el género ($p=0.383$, 95%IC), el sitio de recaída ($p=0.718$, 95%IC), como el tiempo a la recaída ($p=0.691$, 95%IC) no influyeron sobre el desenlace. A diferencia de los resultados observados en ensayos clínicos donde la duración de la primera RC si demostró utilidad para predecir la falla terapéutica temprana. Observación identificada por Tavernier et al. donde se analizó 421 adultos con LLA en recaída, donde se encontró como principal factor de supervivencia el tener una RC con duración de más de un año ($p=0.04$) y es también discordante con los resultados proporcionados por Nicola Gökbüget et al. en un análisis de referencia internacional de los resultados en adultos con LLA refractaria / recidivante Ph negativa de precursores B, donde el



tiempo transcurrido hasta la recaída después de la primera RC, como factor asociado con la SG en un análisis multivariado, se asoció significativamente con la supervivencia, y la mediana de SG aumento con cada 6 meses adicionales de remisión ($p < 0,001$).

Es importante mencionar que la mayoría de los casos de LLA albergan múltiples alteraciones genéticas somáticas además de alteraciones cromosómicas graves. Los reordenamientos cromosómicos y la aneuploidía son eventos tempranos en la leucemogénesis, con alteraciones del número de copias del ADN y mutaciones de secuencia adquiridas posteriormente. Los genes que codifican reguladores transcripcionales del desarrollo linfóide se encuentran entre los genes mutados con mayor frecuencia, en particular en la LLA de linaje B. Varias alteraciones genéticas clave pueden estar asociadas con un resultado inferior, por ejemplo, las alteraciones de IKZF1 con el fracaso del tratamiento (Dhedin et al. [2015](#)). Sin embargo, estos hallazgos deben verificarse en ensayos prospectivos adicionales en la población atendida en el Hospital General de México.

Según los resultados observados en los ensayos clínicos la persistencia de MRD después de la inducción de consolidación / temprano, entre las semanas 4 y 22 y con un nivel $\geq 10^{-4}$, indica la resistencia intrínseca del fármaco (Holowiecki et al. [2008](#)). Un nivel de MRD superior a 10^{-4} después de 2-3 meses de tratamiento es un indicador de una enfermedad de alto riesgo, mientras que un aumento por encima de 10^{-3} representa un riesgo muy alto de recaída (Bruggemann et al. [2010](#)). Resultados comparables con los obtenidos en nuestro análisis con la determinación de una EMR, el 28% mostraron positividad durante las diferentes etapas de tratamiento, el 72% ($n=36$) mostraron una EMR intermedia o negativa ya sea en etapa temprana del tratamiento (consolidación) o en etapa tardía (mantenimiento).

20. CONCLUSIÓN

Aunque los adultos tienen una RC inicial alta, aproximadamente del 40% al 50% experimenta una recaída, y el 66% se encuentra en la categoría de alto riesgo influenciadas por factores pronóstico que mejoran las tasas de supervivencia, incluyen una edad más joven, una mayor duración de la primera remisión y recuento más bajo de leucocitos en el momento del diagnóstico. Este conjunto de datos nos proporciona resultados de referencia para pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en recaída o refractaria de la población mexicana atendidos en el HGM. Las tasas de RC y SG fueron comparables con los de los estudios publicados, lo que no es inesperado ya que el presente estudio es una actualización de varios análisis publicados por separado.

Las tasas de respuesta general (ORR) después de la recaída son bajas y varían entre el 25% y el 50% según la duración de la primera remisión. En el entorno R / R, alloSCT ofrece menos del 30% de posibilidades de curación, pero menos del 10% de los pacientes pueden someterse a este procedimiento. La inmunoterapia en forma de anticuerpos monoclonales dirigidos a CD19 y CD22 ha permitido una mejor gestión de la LLA R / R. Actualmente, los anticuerpos monoclonales con datos más maduros y resultados prometedores son blinatumomab e inotuzumab ozogamicina.

Los datos obtenidos subrayan la necesidad de analizar de cerca los subgrupos de LLA en recaída / refractarios en ensayos clínicos con nuevos fármacos para que los resultados publicados sean comparables y estos datos observados en nuestro estudio como el del "mundo real" no son equivalentes a los datos de ensayos clínicos que son entornos controlados con pacientes generalmente más aptos.

21. REFERENCIAS

1. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin. Proc.* 2005;80(11):1517-27. doi:10.4065/80.11.1517.
2. Larson S, Stock W. Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 2008;15(4):400-7. doi:10.1097/MOH.0b013e3283034697.
3. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin. Hematol.* 2009;46(1):64-75. doi:10.1053/j.seminhematol.2008.09.003.
4. Portell CA, Advani AS. Antibody therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2012;7(2):153-9. doi:10.1007/s11899-012-0120-7.
5. Ai J, Advani A. Current status of antibody therapy in ALL. *Br. J. Haematol.* 2015;168(4):471-80. doi:10.1111/bjh.13205.
6. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Ganser A, Heimpel H, Büchner T, et al. Risk groups in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematol. Blood Transfus.* 1987;30:104-10.
7. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106(12):3760-7. doi:10.1182/blood-2005-04-1623.
8. Wang H, Chen X-Q, Geng Q-R, Liu P-P, Lin G-N, Xia Z-J, et al. Induction therapy using the MRC UKALLXII/ECOG E2993 protocol in Chinese adults with acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Hematol.* 2011;94(2):163-8. doi:10.1007/s12185-011-0891-y.
9. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study



8811. *Blood* 1995;85(8):2025-37.

10. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007;109(3):944-50. doi:10.1182/blood-2006-05-018192.

11. Ramos-Peñafiel CO, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Castellanos-Sinco H, Martínez-Murillo C, León-González G, et al. Experiencia del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en recaída en el Hospital General de México. *Rev. Médica del Hosp. Gen. México* 2010;73(04):263-267.

12. Enciso LJ, Carreño JA, Suárez ML, Bermúdez CD, Arango M, Samudio I, et al. Tratamiento de rescate de leucemia aguda refractaria o en recaída con el régimen IDA-FLAG: experiencia en la rutina de los servicios. *Rev. Colomb. Cancerol.* 2014;18(2):53-61. doi:10.1016/j.rccan.2014.04.001.

13. Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, O'Brien S, Rios MB, Kornblau S, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997;11(12):2039-44.

14. Fleischhack G, Hasan C, Graf N, Mann G, Bode U. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br. J. Haematol.* 1998;102(3):647-55.

15. Ramos-Peñafiel CO, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Castellanos-Sinco H, Martínez-Murillo C, León-González G, et al. Experiencia del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en recaída en el Hospital General de México. *Rev. Médica del Hosp. Gen. México* 2010;73(04):263-267.

16. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, Hogge DE, Klasa RJ, Nantel SH, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995;86(2):451-



- 6.
17. Rowe JM. Reasons for optimism in the therapy of acute leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2015;28(2-3):69-72. doi:10.1016/j.beha.2015.10.002.
18. Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood* 2013;121(7):1077-82. doi:10.1182/blood-2012-08-234492.
19. Tavernier E, Boiron J-M, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007;21(9):1907-14. doi:10.1038/sj.leu.2404824.
20. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas J-M, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 2010;95(4):589-96. doi:10.3324/haematol.2009.014274.
21. Paydas S, Yavuz S, Disel U. Feasibility of FLAG-IDA regimen in cases with relapsed/refractory acute leukemia cases. *Ann. Hematol.* 2006;85(1):63. doi:10.1007/s00277-005-0015-y.
22. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann. Hematol.* 2005;84(12):792-5. doi:10.1007/s00277-005-1090-9.
23. Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ, Younes A. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015;13(1):25-40. doi:10.1038/nrclinonc.2015.187.
24. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(26):4010-6. doi:10.1182/blood-2014-08-596403.
25. Buie LW, Pecoraro JJ, Horvat TZ, Daley RJ. Blinatumomab: A First-in-



Class Bispecific T-Cell Engager for Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann. Pharmacother.* 2015;49(9):1057-67. doi:10.1177/1060028015588555.

26. Magee MS, Snook AE. Challenges to chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy for cancer. *Discov. Med.* 2014;18(100):265-71.

27. Dahl J, Mace M, Kantarjian H, Jabbour E. Blinatumomab for the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Drugs Today (Barc)*. 2015;51(4):231-41. doi:10.1358/dot.2015.51.4.2291051.

28. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(36):4134-40. doi:10.1200/JCO.2014.56.3247.

29. Daver N, Bumber Y, Kantarjian H, Ravandi F, Cortes J, Rytting ME, et al. A Phase I/II Study of the mTOR Inhibitor Everolimus in Combination with HyperCVAD Chemotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(12):2704-14. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2888.

30. Tania J, Mark R. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial. *the Blood Advances and Hematology 2018 American society of hematology Education Program editors for concurrent subcommission to Blood advances and hematology 2018. volumen 2, 2018;25-34.*

31. Nicola Gökbuget, Daniel Stanze; en nombre del Grupo de estudio multicéntrico alemán para la leucemia linfoblástica aguda adulta, el resultado de la leucemia linfoblástica adulta recurrente depende de la respuesta a la quimioterapia de rescate, los factores pronósticos y el rendimiento del trasplante de células madre. *Blood* 2012; 120 (10): 2032-2041. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287>



32. Sun L, Kwok E, Gopaluni B, Vahidi O. Pharmacokinetic-pharmacodynamic Modeling of Metformin for the treatment of Type II Diabetes. *Open Biomed Eng J.* 2011;5 : 1-7
33. Stumvoll M, Häring HU, Matthaei S. Metformin. *Endocr Res.*2007; 32 (1-2): 39-57
34. Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 ;17 (S1):45-49
35. Russo GL, RUusso M, Ungaro P. AMP-activated protein kinase: a target for old drugs against diabetes and cancer. *Biochem Pharmacol.*2013; 86 (3): 339 -350
36. Monami M, Colombi C, Balzi D, Dicembrini I, Giannini S, Melani C, et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(1):129-31
37. Liao KF, Lai SW, Li CI. The impact of anti-diabetic drug son colorrectal cancer risk in a large cohorte of women with diabetes. *Libyan J Med.*2012;7.17532
38. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):620-6
39. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case-control analysis. *Gynecol Oncol.* 2011;123(2):200-4
40. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care.* 2006;29(2):254-8
41. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia.* 2010;53(8):1631-7
42. Gallagher EJ, Leroith D. Diabetes, antihyperglycemic medications and cancer risk: smoke or fire? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20(5): 485-494
43. Tankova T. Current indications for metformin therapy. *Ro J Intern Med.*2003; 41(3): 215 - 225



44. Serrano M. Metformin and reprogramming into Ipsos. *Cell Cycle*. 2012;11(6):1058
45. Feng YH, Wu CL, Shiau AL, Lee JC, Chang JG, Lu PJ, et al. microRNA-21-mediated regulation of Sprouty2 protein expression enhances the cytotoxic effect of 5-fluorouracil and metformin in colon cancer cells. *Int J Mol Med*. 2012;29(5):920-6.
46. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenger. *J Mol Endocrinol*. 2012;48(3):R31-43
47. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO, de Vries EG. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2369-80.
48. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Cufí S, Martin-Castillo B, Menendez JA. Metformin and energy metabolism in breast cancer: from insulin physiology to tumour-initiating stem cells. *Curr Mol Med*. 2010;10(7):674-91
49. Memmott RM, Mercado JR, Maier CR, Kawabata S, Fox SD, Dennis PA. Metformin prevents tobacco carcinogen--induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(9):1066-76
50. Xie Y, Wang YL, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y, Liao QP. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;126(3-5):113-20
51. Engelman J, Cantley L. Chemoprevention meets glucose control. *Cancer Prev Res*. 2010;3: 1049-52
52. Micic D, Cvijovic G, Trajkovic V, Duntas LH, Polovina S. Metformin: its emerging role in oncology. *Hormones (Athens)*. 2011;10(1):5-15
53. Rozengurt E, Sinnott-Smith J, Kisfalvi K. Crosstalk between insulin/insulin-like growth factor-1 receptors and G protein-coupled receptor signaling systems: a novel target for the antidiabetic drug metformin in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(9):2505-11
54. Petrushev B, Tomuleasa C, Soritau O, Aldea M, Pop T, Susman S, et al. Metformin plus pif combination chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Exp Oncol*. 2012;34(1):17-24



55. Soritau O, Tomuleasa C, Aldea M, Petrushev B, Susman S, Gheban D et al. Metformin plus temozolomide-based chemotherapy as adjuvant treatment for WHO grade III and IV malignant gliomas. *J BUON*. 2011;16(2):282-9
56. Ramos-Peñafiel C, Castellanos-Sinco H, Martínez-Murillo C, Martínez- Tovar A, Olarte-Carrillo I, Zamora –Domínguez J. Favorable steroid response in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Frequency and prognostic significance. *Rev Med Hosp Gen Mex*.2010;73 (4): 231-36
57. McCubrey JA, Steelman LS, ChappellWH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth , malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta*.2007; 1773 (8): 1263-1284
58. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, Long-term followup results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004 Dec 15;101(12):2788-2801
59. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet Oncol*.2013; 14 (6): e205-e217
60. Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*.2013; 121 (7): 1077-1082
- Harned TM, Gaynon P. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: current status and future opportunities. *Curr Oncol Res*.2008; 10(6): 453 – 458
61. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM,, Heras I, Rivas C, Bethencourt C, Moscardó F, Bueno J, Grande C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*.2010; 95 (4): 589 – 596
62. van der Tweel I, Askie L, Vandermeer B, Ellenberg S, Fernandes RM, Saloojee H, et al. Standard 4. Determining adequate sample sizes. *Pediatrics*.2012;129 (S3):S138-S145
63. Dumville JC, Hahn S, Miles JN, Togerson DJ. The use of unequal randomization ratios in clinical trials: a review. *Contemp Clin Trials*.2006;27 (1): 1-12
64. Cornell RF, Palmer J. Adult acute leukemia. *Dis Mon*.2012; 58 (4): 219-238
- Delucchi K. The use and misuse of Chi-Square: Lewis and Burke Revisited. *Psychological Bulletin*.1983;94(1): 166-176



65. Soranna D, Scotti L, Zambon A et al. Cancer risk associated with the use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes. A meta-analytis. The Oncologist.2012;17:813-822
66. La Vecchia C, Bosetti C. Metformin: Are Potencial Benefits on Cancer Risk Extended to Cancer Survival. The Oncologist.2013;18: 1245-1247
67. Bonini MG, Ganther BN. The multifaceted activities of AMPK in tumor progression-why the "one size fits all" definition does not fit at all? IUBMB Life. 2013; 65(11): 889-896
68. Jeon SM, Chandel NS, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. Nature.2012; 485 (7400): 661-665
69. Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2002;95(3):581-587.
70. Camera A, Annino L, Chiurazzi F, et al. GIMEMA ALL - Rescue 97: a salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2004;89(2):145-153.
71. Rosen PJ, Rankin C, Head DR, et al. A phase II study of high dose ARA-C and mitoxantrone for treatment of relapsed or refractory adult acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res. 2000;24(3): 183-187
72. Raanani P, Shpilberg O, Gillis S, et al. Salvage therapy of refractory and relapsed acute leukemia with high dose mitoxantrone and high dose cytarabine. Leuk Res. 1999;23(8):695-700.
73. Reman O, Buzyn A, Lh ´eritier V, et al; Groupe d'Etude et de Traitement de la Leuc ´emie Aigu `e Lymphoblastique de l'Adulte. Rescue therapy combining intermediate-dose cytarabine with amsacrine and etoposide in relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. Hematol J. 2004;5(2): 123-129.
74. Montillo M, Tedeschi A, Centurioni R, Leoni P. Treatment of relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with fludarabine and cytosine arabinoside followed by granulocyte colonystimulating factor (FLAG-GCSF). Leuk Lymphoma. 1997;25(5-6):579-583.



75. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. FLAGIDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol.* 2005;84(12):792-795.
76. Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther.* 2006;13(5):389-393.
77. Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1997;11(12):2039-2044.
78. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):54-59.
79. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood.* 2003;102(7):2379-2386.
80. Barba P, Sampol A, Calbacho M, et al. Clofarabine-based chemotherapy for relapsed/refractory adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. The Spanish experience. *Am J Hematol.* 2012;87(6):631-634.
81. Advani AS, Gundacker HM, Sala-Torra O, et al. Southwest Oncology Group Study S0530: a phase 2 trial of clofarabine and cytarabine for relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2010;151(5):430-434.
82. Abbi KK, Rybka W, Ehmann WC, Claxton DF. Phase I/II study of clofarabine, etoposide, and mitoxantrone in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(1):41-46.
83. Aldoss I, Pullarkat V, Patel R, et al. An effective reinduction regimen for first relapse of adult acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol.* 2013;30(4):744.



84. Schiller G, Lee M, Territo M, Gajewski J, Nimer S. Phase II study of etoposide, ifosfamide, and mitoxantrone for the treatment of resistant adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 1993;43(3):195-199.
85. Martino R, Bellido M, Brunet S, et al. Intensive salvage chemotherapy for primary refractory or first relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: results of a prospective trial. *Haematologica.* 1999;84(6):505-510.
86. O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(6): 676-683.
87. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood.* 2007;109(12):5136-5142.
88. Gökbuğet N, Basara N, Baurmann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood.* 2011;118(13):3504-3511.
89. Topp MS, Gökbuğet N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):57-66
90. Gökbuğet N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018;131(14):1522-1531.
91. Kantarjian H, Stein A, Gökbuğet N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(9):836-847
92. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia



chromosomepositive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1795-1802.

93. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calceamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):403-411.

94. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2013;119(15):2728-2736.

95. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375(8):740-753.

96. Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, et al. Salvage chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD for patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):230-234.

97. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):240-248.

98. Jain N, Cortes JE, Ravandi R, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with bosutinib for patients with relapsed or refractory Ph+ ALL or CML in lymphoid blast phase [ASH abstract 143]. *Blood.* 2017;130(1)(suppl).

32. Arranon [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline

99. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1507-1517.

100. Maude SL, Teachey DT, Rheingold SR, et al. Sustained remissions with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children



with relapsed/refractory ALL [ASCO abstract 3011]. J Clin Oncol. 2016;34(15)(suppl).

101. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):449-459.

102. Wierda WG, Bishop MR, Oluwole OO, et al. Updated phase 1 results of ZUMA-3: KTE-C19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) [ASH abstract 897]. Blood. 2018;132(1)(suppl).

103. Rev Colomb Cancerol. 2016;20(4):159---166

22. ANEXOS

Tabla N°1. Selección de regímenes de rescate utilizados en la LLA Ph – Negativa en recaída / refractaria

Quimioterapia	Régimen	Pacientes	Resultados	Referencia
Basado en dosis altas de citarabina + antraciclina	Citarabina: 3g/m2 en los días 1-5 Idarubicina: 40mg/m2 en el día 3	N = 29 (edad >15 años) n = 21 recaída n = 8 refractario	RC = 38%; 14% a SCT; TRM = 3%	69
	Citarabina: 3g/m2 en los días 1-5 Idarubicina: 40mg/m2 en el día 3	N = 135 (edad media 30 años) Recaída y refractaria	RC = 55%; 40% a SCT; TRM = 12%	70
	Citarabina: 3g/m2 en los días 1-5 Mitoxantrona: 80mg/m2 en el día 1	N = 31 (edad >16 años) Sin citarabina previa	CR = 23%; 1 paciente a SCT; TRM = 16%	71
	Citarabina: 3g/m2 en los días 1-5 Mitoxantrona: 40-60mg/m2 en el día 1	N= 11	CR = 53%; TRM = 6%	72
	Citarabina: 1g/m2 cada 12 h en los días 1-5 Etopósido: 100mg/m2 en los días 1-5 Amsacrina 120mg/m2 en los días 1-3	N = 40 Todos en recaída	CR = 40%; 10% a SCT	73
Basado en FLAG	FLAG (1-2 ciclos) Fludarabina: 30mg/m2 los días 1-5 Citarabina: 2g/m2 los días 1-5 FSC-G	N = 12 En primera recaída	CR = 83%; TRM = 8%	74
	FLAG - IDA (2 ciclos) Fludarabina: 30mg/m2 los días 1-5 Citarabina: 2g/m2 los días 1-5 Idarubicina: 10mg/m2 en los días 1-5 FSC-G	N = 23 Recaída / Refractario	CR = 39%; 30% SCT; TRM = 4%	75
	FLAG – IDA	N = 22	CR = 42%	76



	Fludarabina: 25mg/m2 x 5d Citarabina: 2g/m2 x 5d Idarubicina 12mg/m2 x 3d FSC-G	Recaída / Refractario		
Basado en Hyper-CVAD	Hyper-CVAD (8 ciclos alternando A y B) A: Cy, vincristina, doxurrubicina, dexametasona B: dosis altas de Metrotexato y citarabina	N = 66 n = 10 refractarios n = 56 en recaída	CR = 44%	77
	Hyper-CVAD aumentada (8 ciclos alternando A y B) Incorpora L-Asparaginasa * o peg-asparaginasa y dosis adicionales de dexametasona vincristina en ciclos	N = 88 (mediana de edad 34 años) n = 10 refractarios n = 78 en recaída	CR = 47%; 32% SCT; TRM = 9%	78
A base de Clofarabina	Clofarabina: 40mg/m2 en los días 1-5	N = 12 (mediana de edad 54 años) Recaída / Refractarios	CR = 17%	79
	Basado en Clofarabina (PETHEMA) n = 5 Clofarabina sola n = 12 clofarabina + Cy n = 8 clofarabina + Cy + etopósido n = 6 clofarabina + citarabina	N = 31 (mediana de edad 33 años) Recaída / Refractarios	CR = 31%; 19% SCT; TRM = 23%	80
	Clofarabina: 40mg/m2 en los días 1-5 Citarabina: 1g/m2 en los días 1-5	N = 37 (mediana de edad 41 años) Recaída / Refractarios	CR = 17%; 21% SCT; TRM = 19%	81
	Clofarabina: 20-25mg/m2 en los días 1-5 Etopósido: 100mg/m2 en los días 1-5	N = 4 Recaída / Refractarios	CR = 50% (LLA); TRM = 9% (AML-LLA)	82



	Mitoxantrona: 8mg/m2 en los días 1-3			
Otras combinaciones	Berlin-Frankfurt- Munster-like	N = 50 (edad 18-53 años)	CR = 58%	83
	Mitoxantrona: 8mg/m2 x 3 Etopósido: 100mg/m2 x 5 Ifosfamida: 1,5g/m2 x 5	N = 11	CR = 73%	84
	5 Días de inducción Vindesina, mitoxantrona, ciclofosfamida, citarabina, metrotexato, prednisona	N = 45 n = 17 refractarios n = 18 en recaída	CR = 74%; 31% a SCT; TRM: 4%	85
Vincristina Liposomal	Vincristina liposomal: 2.25mg/m2 semanalmente	N = 65 Recaída Muy Pre- tratado	CR = 20%; PR = 15%; 19% SCT	86
Nelaravina	Nelaravina: 1.5g/m2 los días 1,3,5	N = 26 (16 a 64 años) LLA de células T, sin enfermedad del SNC	CR = 31%; PR = 10%	87
	Nelaravina: 1.5g/m2 los días 1,3,5	N = 126 (18 a 81 años) LLA de células T, recaída / refractaria	CR = 36%; PR = 10%; 29% SCT; TRM < o = 1%	88



Tabla N° 2. Resultados de ensayos clínicos de Blinatumumab en LLA refractaria / recidivante

Ensayo clínico	Fase 2 ⁽⁸⁹⁾	BLAST ⁽⁹⁰⁾	TOWER ^{a, (91)}	ALCANTARA ⁽⁹²⁾
Nº de pacientes	189	116	271	45
Escenarios de tratamiento	R / R Ph - LLA	MRD + LLA	R / R Ph - LLA	R / R Ph + LLA
ORR	43 % ^b	NA	44%	36% ^b
Tasa de CR	33%	NA	34%	31%
Tasa de CRh	10%		10%	4%
Tasa de negatividad de MRD	82% ^b	78% ^c	76%	88% ^b
Mediana de OS (meses)	6.1	36.5	7.7	7.1

^a Brazo de tratamiento con Blinatumumab, ^b En dos ciclos, ^c Al final del ciclo 1

CR, remisión completa; CRh, remisión completa con parcial o incompleta recuperación hematológica; MDR, Enfermedad mínima residual; OS, supervivencia global; R / R, Recaída o refractario.

Tabla N° 3. Resultados de ensayos clínicos con Inotuzumab

Ensayo clínico	Monoterapia con Inotuzumab			Inotuzumab con QT de baja intensidad		Inotuzumab Plus Bosutinib (98)
	Fase 2 (93)	Fase 2 (94)	INO-VATE ^a , (95)	Fase 2 (96)	Fase 2 kantarjian ^b , (97)	Fase 1 / 2
N° de pacientes	49	41	109	59	52	16
Escenarios de tratamiento	R / R Ph-LLA	R / R Ph-LLA	R / R Ph-LLA	R / R Ph-LLA	Primera línea, Mayores R / R Ph-LLA	R / R Ph+LLA ^c
Esquema de tratamiento	1.8mg/m ² d 1	0.8mg/m ² d 1 0.5mg/m ² d 8, 15		1.8-1.3mg/m ² Ciclo 1 ^d 1.3-1.0mg/m ² ciclo 2-4 ^d		0.8mg/m ² d 1 0.5mg/m ² d 8, 15, 22
ORR	57%	59%	81%	78%	97%	81%
Tasa de CR	18%	20%	36%	59%	85%	50%
Tasa de CRp	29%	32%	NR	17%	10%	NR
Tasa de CRi	10%	7%	45%	2%	2%	NR
Tasa de negatividad de MRD	63%	72%	78%	82%	96%	NR
Mediana de OS, mo	5	9.5	7.7	11	No alcanzado	10.7

^a Brazo de tratamiento con Inotuzumab, ^b Dos pacientes con Leucemia mieloide crónica en crisis blástica linfóide, ^c Inotuzumab dosis reducidas luego de VOD ocurridos con la dosis inicial, ^d Resultados de fase 2 de *Lancet Oncology*

CR, remisión completa; CRi, respuesta completa con recuperación incompleta de la cuenta sanguínea periférica; CRp, respuesta completa sin recuperar plaquetas; MDR, Enfermedad mínima residual; OS, supervivencia global; R / R, Recaída o refractario; ORR, tasa de respuesta general; NR, no reportado.

Tabla N° 4. Resultados de ensayos clínicos de CAR T- Cell.

Dominio coestimulador	4 -1 BB (Maude 2014) ⁽⁹⁹⁾	4 – 1 BB (Maude 2018) ⁽¹⁰⁰⁾	CD 28 (Park 2018) ⁽¹⁰¹⁾	CD 28 (Zuma) ⁽¹⁰²⁾
N° de pacientes ^a	30	75	53	16
Escenario de tratamiento	R / R LLA y adultos pediátricos	R / R LLA y adultos pediátricos	R / R LLA adultos	R / R LLA adultos
Tasa de CR	90%	60%	83%	82%
Estimación de EFS				
6 mo	67%	73%	Mediana 6.1 mo	N/A
12 mo	NR	50%		
OS estimada				
6 mo	78%	90%	Mediana 12.9 mo	N/A
12 mo	NR	76%		

^a Pacientes quienes recibieron infusión

CAR, Receptor de antígeno quimérico; CR, remisión completa; EFS, Supervivencia libre de eventos; mo, meses; N/A, no viable; OS, supervivencia global; R / R, Recaída o refractario; ORR, tasa de respuesta general; NR, no reportado.



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO INSTITUCIONAL HGMLAL 07

			HGMLAL07	HGMLAL09
Inducción a la remisión (Fase I)				
Daunorrubicina	60 mg/ m ²	IV	1, 8, 15	1, 2, 3
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Prednisona	60 mg/m ²	IV	1-28	1-28
Citarabina	40 mg	IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Dexametasona	8 mg	IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Metotrexato	15 mg	IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Inducción a la remisión (Fase II)				
Ciclofosfamida	650 mg/m ²	IV	1, 8	1, 8
Citarabina	65 mg/m ²	IV	1-4, 8-11	1-4, 8 - 11
6- mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	1-15	1-15
Consolidación I				
Metotrexato	1,5 gr/m ²		1, 15, 45	1, 15, 45
Intensificación				
Doxorrubicina	30 mg/m ²	IV	1, 8, 15	1, 8, 15
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-28	1-28
Consolidación II				
Etoposido	100 mg/m ²	IV	1-5, 28-32	1-5, 28- 32
Citarabina	75 mg/m ²	IV	1-5, 28-32	1-5, 28-32
Mantenimiento (2 años)				
6-mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	Lunes- viernes	Lunes-viernes
Metotrexato	50 mg	IM	Semanal	Semanal

Superficie corporal: m², VO: vía oral, IM: intramuscular, IV: Intravenoso, IT: intratecal. Al final de cada ciclo de quimioterapia se administró quimioterapia intratecal, durante el mantenimiento se administró cada 2 meses. La médula ósea por aspiración se realizó al final de cada ciclo de quimioterapia.



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO INSTITUCIONAL HGMLAL13

Inducción a la Remisión

Preinducción

Medicamento	Vía	Dosis	Día
Prednisona	PO	25mg	-7, -6
Prednisona	PO	50mg	-5, -4
Prednisona	PO	75mg	-3, -2
Prednisona	PO	60mg/m ² Max 100mg	-1
Toma de biometría hemática con Frotis de sangre periférica			0
Metotrexate	IT	15mg	0
6-Mercaptopurina	PO	50mg	-7 a -1

La muestra de Líquido cefalorraquídeo

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología
- Estudio por citometría de flujo
- Conteo automatizado

Inducción a la Remisión

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
Prednisona	PO	60mg/m ² Max 100mg	+1 a +21
6-Mercaptopina	PO	50mg	+1 a +21
Alopurinol	PO	150mg	+1 a +21

Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
Vincristina (VCR)	IV	1.5mg/m ² Max 2mg	+1, +8 +15 * y +22 *
Daunorrubicina (DAU)	IV	45mg/ m ²	+1, +8 +15 *

Precauciones del uso de la Antraciclina

Administrar la Daunorrubicina protegida de la luz en infusión de 30 minutos
Realizar la toma de EKG previo a la primera infusión de la antraciclina midiendo el intervalo QTc, previo a la infusión medir K+, P+, Mg+ si hay anomalías realizar la reposición previo al inicio de DAU.
Administrar la antraciclina en vía central.
El día de la administración de la VCR no administrar Fluconazol

*En el día +8 de tratamiento realizar nuevo Aspirado de Médula ósea en caso de persistencia de actividad modificar el tratamiento por Hyper-CVAD y en caso de dilución o remisión temprana continuar con DAU (+15) y VCR (+15 y +21)

Día +8 (MO en actividad)	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida	IV	350mg cada 12hrs	1, 2, 3
MESNA	IV	Dosis equivalente de la CFM, iniciando 30min antes y monitoreando la presencia de sangre en orina cada 4hrs	
Doxorrubicina	IV	35mg	+4
Vincristina	IV	1.5mg/m ² Max 2mg	+4 y +11
Dexametasona	IV	40mg dosis total	+1 al +4 y del +11 al +14
Tomar medula ósea al final del día +21 de tratamiento para valorar Remisión completa Hematológica			Médula ósea en el día +28 de tratamiento para valorar RC

Muestras requeridas para la evaluación

Muestras previo al inicio del Bloque 2

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología



Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%

BLOQUE 2

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
6-Mercaptopina	PO	50mg	Del egreso – 24h previo al ingreso
Metotrexate	IM	50mg	Semanal

Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona

Esquema de Quimioterapia

BLOQUE 2 FASE IA	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida	IV	350mg cada 12hrs	1, 2, 3
MESNA	IV	Dosis equivalente de la CFM, iniciando 30min antes y monitoreando la presencia de sangre en orina cada 4hrs	
Doxorrubicina	IV	35mg	+4
Vincristina	IV	1.5mg/m ² Max 2mg	+4 y +11
Dexametasona	IV	40mg dosis total	+1 al +4 y del +11 al +14
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			

Si el paciente cuenta con >1500 neutrófilos totales en el día +10 al +15 de tratamiento iniciar con la Fase 2

Si el paciente cuenta con neutropenia febril durante la fase 1A o no muestra recuperación de la cifra de neutrófilos o plaquetas al día +15 de tratamiento aplazar la Fase 2 una semana e ingresar cuando muestre recuperación

BLOQUE 2 FASE IB	Vía	Dosis m2 SC	Día
Metotrexate (MTX)	IV	1.5gramos	1 Administrar en infusión de 24hrs
Ácido folínico	IV	50mg IV iniciando a las 12hrs del término del MTX por un total de 10 dosis	
L-Asparaginasa	IM	5000	2

Precauciones de la L-Asparaginasa: administrar previo a su dosis IM premedicación con difenhidramina en conjunto con paracetamol, administrar la dosis prueba de 1/10 de manera SC y verificar en 5 min si no existe reacción, continuar su monitoreo estricto y solicitar pruebas de funcionamiento hepático a las 12hrs de su administración, triglicéridos, Fibrinógeno
Tanto el día de su administración como hasta las 72hrs de la misma administrar heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 60MG SC cada 24hrs

Precauciones del Metotrexate: No administrar OMEPRAZOL o algún otro inhibidor de bomba de protones durante su administración, en pacientes con SX de Down reducir a un 25% la dosis total y administrar en 12hrs, si ha presentado un cuadro previo de mucositis reducir al 50% la siguiente dosis del siguiente ciclo.

Muestras al Término del BLOQUE 2 FASEA

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%
- DETERMINACION DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL en Médula ósea

Muestras requeridas para la evaluación

Muestras previo al inicio del Bloque 2 parte 2

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% para considerar en Remisión Hematológica





BLOQUE 2

BLOQUE 2 FASE 2	Vía	Dosis m2 SC	Día
Metotrexate (MTX)	IV	3.24gramos	1 y en el +10 Administrar en infusión de 24hrs
Ácido folínico	IV	50mg IV iniciando a las 12hrs del término del MTX por un total de 10 dosis	
L-Asparaginasa	IM	5000	2

Precauciones de la L-Asparaginasa: administrar previo a su dosis IM premedicación con difenhidramina en conjunto con paracetamol, administrar la dosis prueba de 1/10 de manera SC y verificar en 5 min si no existe reacción, continuar su monitoreo estricto y solicitar pruebas de funcionamiento hepático a las 12hrs de su administración, triglicéridos, Fibrinógeno
Tanto el día de su administración como hasta las 72hrs de la misma administrar heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 60MG SC cada 24hrs
Precauciones del Metotrexate: No administrar OMEPRAZOL o algún otro inhibidor de bomba de protones durante su administración, en pacientes con SX de Down reducir a un 25% la dosis total y administrar en 12hrs, si ha presentado un cuadro previo de mucositis reducir al 50% la siguiente dosis del siguiente ciclo.

BLOQUE 2 FASE 2	Vía	Dosis m2 SC	Día
Metotrexate (MTX)	IV	1.5gramos	15 Administrar en infusión de 24hrs
Ácido folínico	IV	50mg IV iniciando a las 12hrs del término del MTX por un total de 10 dosis	
L-Asparaginasa	IM	5000	2

Precauciones de la L-Asparaginasa: administrar previo a su dosis IM premedicación con difenhidramina en conjunto con paracetamol, administrar la dosis prueba de 1/10 de manera SC y verificar en 5 min si no existe reacción, continuar su monitoreo estricto y solicitar pruebas de funcionamiento hepático a las 12hrs de su administración, triglicéridos, Fibrinógeno
Tanto el día de su administración como hasta las 72hrs de la misma administrar heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 60MG SC cada 24hrs
Precauciones del Metotrexate: No administrar OMEPRAZOL o algún otro inhibidor de bomba de protones durante su administración, en pacientes con SX de Down reducir a un 25% la dosis total y administrar en 12hrs, si ha presentado un cuadro previo de mucositis reducir al 50% la siguiente dosis del siguiente ciclo.

Consideración de este bloque: Mantener con soporte con factores estimulantes de colonias 300mcg SC cada 24hr con monitoreo cada 72hrs de las pruebas de funcionamiento hepático y bilirrubinas totales.
Los pacientes ya tienen que contar con estudio de compatibilidad para posibilidad de envío a Trasplante de Células progenitoras Hematopoyéticas

Muestras al Término del BLOQUE 2 FASE 2

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a **

- Análisis de morfología
- Análisis por citometría de Flujo ***

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% de Blastos para considerar en Remisión Hematológica

Muestras requeridas para la evaluación

Muestras previo al inicio del Bloque 3

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% para considerar en Remisión Hematológica

BLOQUE 3

BLOQUE 3 FASE I	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida (CFM)	IV	350mg cada 12hrs	1, 2, 3





		Diluir en 500cc de SS al 0.9%	
MESNA	IV	Dosis equivalente de la CFM, iniciando 30min antes y monitoreando la presencia de sangre en orina cada 4hrs	
Doxorrubicina	IV	35mg Diluir en 250cc de SS a 0.9% en infusión de 30min	+4
Vincristina	IV	1.5mg/m ² Max 2mg en bolo	+4 y +11
Dexametasona	IV	40mg dosis total	+1 al +4 y del +11 al +14
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			

Si el paciente cuenta con >1500 neutrófilos totales en el día +10 al +15 de tratamiento iniciar con la Fase 2

Si el paciente cuenta con neutropenia febril durante la fase 1A o no muestra recuperación de la cifra de neutrófilos o plaquetas al día +15 de tratamiento aplazar la Fase 2 una semana e ingresar cuando muestre recuperación

BLOQUE 3 FASE 2	Vía	Dosis m ² SC	Día
Etopósido	IV	60mg Infusión de 3hr en SS a 0.9%	1-4
Cisplatino (CISP) Infusión continua de 24hrs Terapia antiemética específica Protocolo C+M+D+D	IV	25mg *Precauciones: Monitorear niveles de magnesio y suplementar en las soluciones endovenosas Terapia antiemética en pacientes con cisplatino Clonazepam 2mg PO 4 horas antes del inicio del CISP y continuar con una dosis a las 8hrs Metoclopramida 10mg IV iniciar al tiempo 0 de inicio del platino y a las 4 horas una segunda dosis Dexametasona 4mg iniciar 4 horas antes, al tiempo 0 y a las 4hrs del inicio del CISP Difenhidramina administrar 30mg PO cada 12hrs	1-4
Citarabina	IV	2gramos Infusión de 3hrs en SS al 0.9%	5
Dexametasona	OFT	Administrar 2 gotas en cada ojo iniciando 6hrs previo al inicio de la Citarabina y continuar hasta 48hrs del termino	
Metilprednisolona	IV	50mg	1-5
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			

Muestras al Término del BLOQUE 3 FASE 2

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a **

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% de Blastos para considerar en Remisión Hematológica

Muestras requeridas para la evaluación

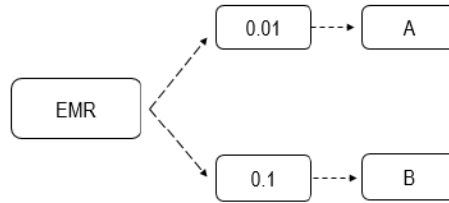
Muestras previo al inicio del Bloque 4

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% para considerar en Remisión Hematológica



BLOQUE

BLOQUE 4 (Variante A)	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida	IV	750	+5
Administrar la DOX y la VCR en la misma infusión y el VP16 (Etopósido) en infusión en Y			
Doxorrubicina	IV	10	+1 al +4
Vincristina	IV	0.4	+1 al +4
Prednisona	PO	60 (Max 100mg)	+1 al +5
Filgrastim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			+28 realizar MO para evaluar remisión hematológica

BLOQUE 4 (Variante B)	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ifosfamida (IF)	IV	5gramos en 1000cc de SS al 0.9% en infusión de 24rs	+2
MESNA, administrar la dosis equivalente de IF pero iniciar 30minutos antes monitoreando la sangre en orina			
Etopósido	IV	100 Administrar en una hora	+1 al +3
Carboplatino	IV	Calculado acorde al AUC administrar en 3 horas	2
Calcular el carboplatino acorde a la constante 5 del AUC (5 x 25+ CrI)			
Filgrastim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			+28 realizar MO para evaluar remisión hematológica

Consideraciones de la Ifosfamida: Verificar la ausencia de sangre en orina cada 6hrs, evitar la interacción con furosemida y en su caso forzar el flujo urinario mediante Manitol

Muestras al Término del BLOQUE 4

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a **

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5% de Blastos para considerar en Remisión Hematológica

Muestras requeridas para la evaluación

Muestras previo al inicio del Bloque 5

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%

BLOQUE 5

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
-----------------------	-----	-------	-----





6-Mercaptopina	PO	50mg	Del egreso – 24h previo al ingreso
Metotrexate	IM	50mg	Semanal

Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona

Esquema de Quimioterapia

BLOQUE 5 FASE IA	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida	IV	350mg cada 12hrs	1, 2, 3
MESNA	IV	Dosis equivalente de la CFM, iniciando 30min antes y monitoreando la presencia de sangre en orina cada 4hrs	
Doxorrubicina	IV	35mg	+4
Vincristina	IV	1.5mg/m ² Max 2mg	+4 y +11
Dexametasona	IV	40mg dosis total	+1 al +4 y del +11 al +14
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			

Si el paciente cuenta con >1500 neutrófilos totales en el día +10 al +15 de tratamiento iniciar con la Fase 2

Si el paciente cuenta con neutropenia febril durante la fase 1A o no muestra recuperación de la cifra de neutrófilos o plaquetas al día +15 de tratamiento aplazar la Fase 2 una semana e ingresar cuando muestre recuperación

BLOQUE 5 FASE IB	Vía	Dosis m2 SC	Día
Metotrexate (MTX)	IV	1.5gramos	1 Administrar en infusión de 24hrs
Ácido fólico	IV	50mg IV iniciando a las 12hrs del término del MTX por un total de 10 dosis	
L-Asparaginasa	IM	5000	2

Precauciones de la L-Asparaginasa: administrar previo a su dosis IM premedicación con difenhidramina en conjunto con paracetamol, administrar la dosis prueba de 1/10 de manera SC y verificar en 5 min si no existe reacción, continuar su monitoreo estricto y solicitar pruebas de funcionamiento hepático a las 12hrs de su administración, triglicéridos, Fibrinógeno
Tanto el día de su administración como hasta las 72hrs de la misma administrar heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 60MG SC cada 24hrs
Precauciones del Metotrexate: No administrar OMEPRAZOL o algún otro inhibidor de bomba de protones durante su administración, en pacientes con SX de Down reducir a un 25% la dosis total y administrar en 12hrs, si ha presentado un cuadro previo de mucositis reducir al 50% la siguiente dosis del siguiente ciclo.

Muestras al Término del BLOQUE 5 FASEA
La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a <ul style="list-style-type: none"> Análisis de morfología Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica <ul style="list-style-type: none"> Estudio morfológico <5% DETERMINACION DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL en Médula ósea

Muestras requeridas para la evaluación

Muestras previo al inicio del Bloque 6
La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a <ul style="list-style-type: none"> Análisis de morfología Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica <ul style="list-style-type: none"> Estudio morfológico <5%

BLOQUE 5

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
6-Mercaptopina	PO	50mg	Del egreso – 24h previo al inicio del Bloque 6





Metotrexate	IM	50mg	Semanal
Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona			

Esquema de Quimioterapia

BLOQUE 5 FASE IA	Vía	Dosis m2 SC	Día
Ciclofosfamida	IV	350mg cada 12hrs	1, 2, 3
MESNA	IV	Dosis equivalente de la CFM, iniciando 30min antes y monitoreando la presencia de sangre en orina cada 4hrs	
Doxorrubicina	IV	35mg	+4
Vincristina	IV	1.5mg/m ² Max 2mg	+4 y +11
Dexametasona	IV	40mg dosis total	+1 al +4 y del +11 al +14
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			

Si el paciente cuenta con >1500 neutrófilos totales en el día +10 al +15 de tratamiento iniciar con la Fase 2

Si el paciente cuenta con neutropenia febril durante la fase 1A o no muestra recuperación de la cifra de neutrófilos o plaquetas al día +15 de tratamiento aplazar la Fase 2 una semana e ingresar cuando muestre recuperación

BLOQUE 5 FASE IB	Vía	Dosis m2 SC	Día
Metotrexate (MTX)	IV	1.5gramos	1 Administrar en infusión de 24hrs
Ácido folínico	IV	50mg IV iniciando a las 12hrs del término del MTX por un total de 10 dosis	
L-Asparaginasa	IM	5000	2

Precauciones de la L-Asparaginasa: administrar previo a su dosis IM premedicación con difenhidramina en conjunto con paracetamol, administrar la dosis prueba de 1/10 de manera SC y verificar en 5 min si no existe reacción, continuar su monitoreo estricto y solicitar pruebas de funcionamiento hepático a las 12hrs de su administración, triglicéridos, Fibrinógeno
Tanto el día de su administración como hasta las 72hrs de la misma administrar heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 60MG SC cada 24hrs

Precauciones del Metotrexate: No administrar OMEPRAZOL o algún otro inhibidor de bomba de protones durante su administración, en pacientes con SX de Down reducir a un 25% la dosis total y administrar en 12hrs, si ha presentado un cuadro previo de mucositis reducir al 50% la siguiente dosis del siguiente ciclo.

Muestras al Término del BLOQUE 5 FASEA

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%
- DETERMINACION DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL en Médula ósea

Muestras requeridas para la evaluación

Muestras previo al inicio del Bloque 6

La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a

- Análisis de morfología

Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica

- Estudio morfológico <5%
- Determinación de enfermedad mínima residual

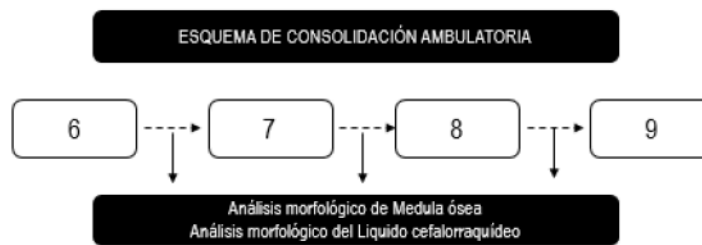
BLOQUE 6

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
6-Mercaptopina	PO	50mg	Del egreso – 24h previo al inicio del Bloque 6
Metotrexate	IM	50mg	Semanal
Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona			





Esquema de Consolidación **Bloque 6 al Bloque 9** (Ambulatorio)



BLOQUE 6	Vía	Dosis m2 SC	Día
Etopósido	IV	75	+1 al +5
Citarabina	IV	100	+1 al +5
Filgastim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días			Realizar toma de Médula ósea en el día +21 de tratamiento

Muestras previo al inicio del Bloque 7

- La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a
- Análisis de morfología
- Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica
- Estudio morfológico <5%

BLOQUE 7	Vía	Dosis m2 SC	Día
Doxorrubicina	IV	25mg Diluido en 250cc de SS al 0.9% a pasar en 30 minutos	+1 y +15
Vincristina	IV	0.6mg máximo 1mg** Administrar en bolo	+1 y +15
Bleomicina	IV	10mg/m ² Diluido en 250cc a administrarse en 10 minutos	+1 y +15
Dacarbazina	IV	375mg Diluir en 500cc de SS al 0.9% a pasar en infusión de 3hrs	+1 y +15
Pre-medicar la administración de la Dacarbazina con difenhidramina 30mg e hidrocortisona 50mg IV antes de su administración			Realizar toma de Médula ósea en el día +21 de tratamiento

Muestras previo al inicio del Bloque 8

- La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a
- Análisis de morfología
- Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica
- Estudio morfológico <5%
 - Determinación de enfermedad mínima residual

BLOQUE 8

Medicamentos vía oral	Vía	Dosis	Día
6-Mercaptopina	PO	50mg	Del egreso – 24h previo al inicio del Bloque 6
Melotrexate	IM	50mg	Semanal
Monitorizar las pruebas de funcionamiento hepático cada 72 hrs, la dosis de 6-mercaptopurina administrar durante la tarde en el mismo horario. Evitar la administración de lácteos y tener precaución con el uso de fármacos como cualquier fármaco antifúngico al igual que digitálicos y amiodarona			

Esquema de Consolidación **Bloque 6 al Bloque 9** (Ambulatorio)



ESQUEMA DE CONSOLIDACIÓN AMBULATORIA



BLOQUE 8	Vía	Dosis m2 SC	Día
Gemcitabina	IV	50	+1, +8, +15
Citarabina	IV	75	+1, +8, +15
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días Premedicar la Gemcitabina con difenhidramina 30mg Intravenoso Administrar Prednisona 50mg PO cada 24hrs x 5 días Realizar biometría hemática cada semana, en caso de que la cuenta de neutrófilos sea menor de 1500 suspender el esquema de quimioterapia			Realizar toma de Médula ósea en el día +21 de tratamiento

BLOQUE 9	Vía	Dosis m2 SC	Día
Gemcitabina	IV	50	+1, +8, +15
Ciclofosfamida	IV	350	+1, +8, +15
Filgastrim 300mcg SC cada 24hrs por 10 días Premedicar la Gemcitabina con difenhidramina 30mg Intravenoso Administrar Prednisona 50mg PO cada 24hrs x 5 días Realizar biometría hemática cada semana, en caso de que la cuenta de neutrófilos sea menor de 1500 suspender el esquema de quimioterapia			Realizar toma de Médula ósea en el día +21 de tratamiento

Muestras al Término del BLOQUE 9 (CONSOLIDACIÓN AMBULATORIA)
La muestra de LCR al final de la preinducción enviar a <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de morfología • Citometría de Flujo Toma de Médula ósea para valorar Remisión Hematológica <ul style="list-style-type: none"> • Estudio morfológico <5% • DETERMINACION DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL en Médula ósea