



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y

TRATAMIENTO DE LA

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHHEM 2025

Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta julio 2024.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante de ser posteriormente discutida en forma periódica en la Sociedad Chilena de Hematología, y que deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

Dra. Marcela Espinoza Zelada
Dr. Rafael Benavente Aránguiz

El trabajo se realizó a partir de la versión anterior de la guía realizada por:

Dra. Carmen Cao Pochintesta
Dr. Javier Pilcante Sanhueza

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:

Dra. Carmen Cao Pochintesta
Dra. María de los Ángeles Rodríguez Siclari

Declaración de Conflicto de intereses

El desarrollo de esta guía de práctica clínica ha sido desarrollado por trabajo no remunerado de un grupo de médicos de la Sociedad Chilena de Hematología.

ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda o Linfoma Linfoblástico, candidatos a recibir quimioterapia. La Leucemia Linfoblástica Aguda es una enfermedad maligna que se clasifica según CIE-10, con el código C91.0.

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda mayores de 15 años, candidatos a recibir quimioterapia específica.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre las indicaciones principales de quimioterapia en pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda, basadas en la mejor evidencia científica disponible, en el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile de esta patología en particular, mejorando el conocimiento y la posibilidad de acceso a las terapias más actualizadas a los pacientes afectados.

TABLA DE CONTENIDOS

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADULTOS**
- 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO INICIAL**
- 4. TRATAMIENTO DE LA LLA EN ADULTOS**
- 5. TRATAMIENTO DE LA LLA REFRACTARIA/RECAÍDA**
- 6. TRATAMIENTO DE LA LLA PH (+)**
- 7. ALGORITMOS**
- 8. BIBLIOGRAFÍA**

1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una patología hematológica oncológica heterogénea, caracterizada por la proliferación y expansión clonal de células inmaduras de estirpes linfocitarias B o T [1]. En niños, la LLA es la leucemia más frecuente, siendo 5 veces más que LMA en número de casos, con una incidencia reportada de 3.4 / 100.000 habitantes en Estados Unidos [2].

En adultos (>15 años), la LLA corresponde al 20% del total de las leucemias, con una incidencia reportada de 1.47 /100.000 habitantes, que aumenta en mayores de 60 años [3]. En Latinoamérica no existen cifras precisas, pero se sospecha una incidencia mayor [4]. En el caso de nuestro país, no contamos con registro de incidencia, sin embargo, se han reportado algunas series locales [5–7]. Con tratamientos actuales, es posible lograr tasas de remisión completa (RC) cercanas al 80%, pero con supervivencia libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) a 3 años de sólo un 30-40% [8,9]. En adolescentes y adultos jóvenes, el panorama es más alentador con SG a 3 años de 73%, cuando se utilizan esquemas de inspiración pediátrica (ver más adelante) [10].

Los resultados con quimioterapia de rescate en el evento de la recaída de LLA en adultos siguen siendo pobres, con tasas de RC que no superan el 40% [11,12]. De éstos, muy pocos logran llegar al trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénico, la única alternativa potencialmente curativa. La llegada de nuevas drogas ha mejorado parcialmente esta situación, aumentando las tasas de respuesta y permitiendo que más pacientes accedan a trasplante.

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DE CLASIFICACIÓN

El diagnóstico y la clasificación de la LLA se basa en los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 1), revisados el 2022 [13]. Destaca el paso desde “entidades provisionales” a grupos definidos aquellos casos con características “BCR::ABL1-*like*” o con amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21); y la inclusión sólo de la alta hiperdiploidía (≥ 51 cromosomas) como entidad de buen pronóstico. Respecto a la LLA T, aquellos casos con características de célula T precursora temprana (*early T*) pasan a considerarse como una entidad definida, y se ha eliminado la entidad de LLA de células NK. Por otro lado, se encuentra publicada la clasificación internacional de consenso (ICC), la cual se sobrepone ampliamente a la de la WHO, agregando algunos grupos moleculares adicionales de menor relevancia clínica por el momento [14].

Tabla 1. Clasificación leucemias linfoblásticas agudas, OMS (2022) [13]

Leucemia/linfoma linfoblástico B
Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera
Leucemia/linfoma linfoblástico B con alta hiperdiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión BCR::ABL1
Leucemia/linfoma linfoblástico B, con características BCR::ABL1-like
Leucemia/linfoma linfoblástico B con reordenamiento KMT2A
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión ETV6::RUNX1
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión IGH::IL3
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión TCF3::PBX1
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión TCF3::HLF
Leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21
Leucemia/linfoma linfoblástico B con otras alteraciones genéticas definidas
Leucemia/linfoma linfoblástico T
Leucemia/linfoma linfoblástico T, no especificado de otra manera
Leucemia/ linfoma linfoblástico de células T precursoras tempranas

➤ Criterios morfológicos:

La muestra recomendada para el diagnóstico es el aspirado medular, aunque exista compromiso de sangre periférica (SP). En casos de “aspirado seco”, se recomienda la realización de una biopsia de médula ósea (MO).

Se define LLA como la presencia de blastos de estirpe linfoide (B o T) en un porcentaje igual o mayor al 25% en médula ósea (MO) o sangre periférica (SP). Aquellos casos con un porcentaje menor de blastos y compromiso tumoral de otros parénquimas (piel, ganglios, SNC, etc.), se clasifican arbitrariamente como linfoma linfoblástico (LL). Para efectos de la presente guía, se considera que LLA y LL corresponden a dos presentaciones de la misma enfermedad.

➤ Criterios inmunofenotípicos de la LLA:

Si bien la citología permite muchas veces diferenciar entre blastos linfoides y mieloides, es imprescindible el inmunofenotipo (IFT) mediante citometría de flujo para el diagnóstico de cualquier leucemia aguda y asignar su linaje. La clasificación WHO/ICC ha restado importancia a los clásicos subgrupos definidos por la EGIL [15] mediante inmunofenotipo (Tabla 2). Sin embargo, éstos siguen siendo utilizados ampliamente, ya que presentan un paralelo con la ontogenia linfoide normal. La antes llamada “LLA-B madura”, es clasificada actualmente como un linfoma B maduro con invasión de MO y SP, por lo que no es tratado en la presente guía.

Tabla 2. Clasificación inmunofenotípica de las leucemias agudas [13,15]

LLA línea B	LLA estirpe T
Pro-B: TdT+, CD19+, CD22+, CD79a+	Pro-T: TdT+, CD3c+, CD7+, CD2-, CD5-
Común: TdT+, CD19+, CD22, CD79a+, CD10+, Ig- (s y c)	Pre-T: TdT+, CD3c+, CD7+, CD2+ y/o CD5+, C1a-
Pre-B: TdT+, CD19+, CD22+, CD79a+, CD10+, clg+	Tímica cortical: TdT+, CD3c+/CD3s+, CD7+, CD2+, CD5±, CD1a+, CD4+, CD8±
Madura: slg+, CD19+, CD22+, CD79a+, CD20+/-	Madura: TdT+, CD3c+, CD3s+, CD7+, CD2+, CD5±, CD1a, CD4± CD8±
	<i>Early T-cell precursor</i> (WHO-22): CD5-/d, CD1a-, CD8-, asociado a uno o más marcadores mieloides o de célula troncal: CD117, CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, and CD65. Se sobrepone con grupo Pro-T de la EGIL.

➤ Marcadores citogenéticos y moleculares

Existen numerosas alteraciones moleculares y citogenéticas recurrentes en la LLA, las que actualmente requieren una combinación de métodos de citogenética convencional, FISH y biología molecular para su detección. Algunas de estas alteraciones definen distintos subgrupos y/o agregan información pronóstica [16]. La frecuencia relativa de las alteraciones son además edad-dependientes, concentrando los adultos, aquellas de pronóstico más desfavorable.

En un intento de sistematizar, las alteraciones mutacionales de la LLA-B (Tabla 3) pueden dividirse en:

- Alteraciones citogenéticas
 - Estructurales: reordenamientos que pueden dar origen a proteínas fusión (Ej.: BCR::ABL1) o alteraciones de la expresión (IGH::CRLF2).
 - Aneuploidías: hiper/hipodiploidías
- Mutaciones puntuales: vía RAS, vía JAK-STAT, TP53, etc.
- Alteraciones en el número de copias: deleciones o duplicaciones de un tamaño menor a la resolución habitual de la citogenética (iAMP21, IKZF1, etc.).
- Alteraciones en perfiles de expresión génica: son el producto de uno o más de los mecanismos anteriores. BCR::ABL1-like, ETV6::RUNX1-like, etc.

En el caso de las LLA-T, las alteraciones son también heterogéneas [17]. Destacan en este grupo traslocaciones que afectan a las regiones 14q11 (genes TRA y TRD) y 7q34 (TRB), yuxtaponiendo genes del receptor T a distintos a factores de transcripción; junto con mutaciones puntuales y alteraciones en el número de copias de los genes NOTCH1, FBXW7. Recientemente, se han descrito también mutaciones en el gen ABL,

relevantes por la posible adición de inhibidores de tirosina quinasa a los protocolos terapéuticos.

Tabla 3. Estudio genómico y su impacto pronóstico en 285 pacientes adultos con LLA-B BCR::ABL1 negativo, del ensayo clínico E2993 [16].

Subgrupo molecular	%	HR RFS	Método de detección
Ph-like	17	7.5*	Sin consenso, dado que no existe una lesión molecular única que las defina. En la práctica se buscan principalmente lesiones activantes de la vía JAK-STAT (70%) y reordenamientos en kinasas de clase ABL-1 (15%).
KMT2A-r	14.1	7.8*	FISH, NGS, OGM
Baja hipodiploidía/ Cercana haploide	12.1	7.6*	CC, CF (índice DNA), OGM
PAX5alt	9.6	4.6*	NGS
DUX4-r	7.8	1.0 (referencia)	FISH, NGS
Alta hiperdiploidía	5.7	2.4	CC, CF (índice DNA)
TCF3::PBX1	5.3	1.2	PCR, NGS
BCL2-r/MYC-r	4.3	36.4*	FISH, NGS
ZNF384-r/-like	3.9	4.0*	FISH, NGS
PAX P80R	3.5	1.5	PCR, NGS
MEF2D-r	2.1	5.9*	FISH, NGS
ETV6::RUNX1	1.8	2.0	PCR, FISH, NGS
ZEB2/CEBPE	1.4	-	NGS
iAMP21	1.1	-	FISH
Otros / sin mutaciones	11	-	

CC: citogenética convencional. CF: citometría de flujo. FISH: hibridación fluorescente in situ. OGM: mapeo genómico óptico. NGS: secuenciación masiva. *: p<0.05.

3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO INICIAL

➤ Manifestaciones clínicas:

Los síntomas son habitualmente constitucionales (cansancio, fatiga, baja de peso), sugerentes de insuficiencia medular (palidez, sangrado, púrpura) o determinados por el compromiso extramedular. Los pacientes con LL/LLA-T presentan con frecuencia masas mediastínicas que pueden dar origen al síndrome de vena cava superior. Al examen físico destaca fiebre (50% de los casos, la mayoría por infecciones), hepatomegalia (40%), esplenomegalia (60%), adenopatías (30%) [1]. El compromiso del SNC al debut puede verse en 5-10%, hecho con importantes implicancias terapéuticas (ver más adelante). Más infrecuente es la invasión de otros parénquimas como testículos, mamas, piel y mucosas.

➤ Laboratorio general y complementario:

El 90% de los casos de LLA demuestran alteración del hemograma (anemia, trombocitopenia), con mediana de leucocitos de 19.000/mm³ al debut (1). Sin embargo, el recuento de blancos también puede ser normal o bajo. La eosinofilia es infrecuente, pero puede verse en pacientes con el gen de fusión IGH::IL-3, o en los casos actualmente clasificados como neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones en los genes de tirosina quinasa (fuera del alcance de la presente guía). La LDH está habitualmente elevada, asociada a alteraciones electrolíticas del síndrome de lisis tumoral (hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalcemia). Los exámenes de coagulación habitualmente son normales al diagnóstico.

El estudio de laboratorio no hematológico sugerido se resume a continuación (Tabla 4):

Tabla 4. Estudio recomendado al diagnóstico

Exámenes de rutina:
➤ Hemograma/VHS
➤ Perfil bioquímico, función hepática y renal
➤ Marcadores de lisis tumoral: LDH, calcemia, ácido úrico, potasemia, fosfatemia
➤ Marcadores básicos de coagulopatía: TP, TTPA, fibrinógeno, dímero D
➤ Test de embarazo en mujeres en edad fértil
➤ Microbiológico: serologías virales (VIH, HTLV-1, VHC, HBsAg) y parasitarias (Chagas)
➤ En casos de potenciales candidatos a trasplante, son de utilidad también serologías de CMV, VEB y Toxoplasma
➤ En caso de fiebre al diagnóstico, deben agregarse hemocultivos, urocultivos y otros estudios dependiendo de la sospecha clínica
➤ Estudio de LCR al menos químico y citológico. El inmunofenotipo en LCR no se recomienda de rutina, excepto en caso de sospecha clínica de compromiso del SNC (ver “profilaxis del SNC” más adelante)
➤ Imágenes según sospecha de compromiso extramedular
Exámenes especiales:
➤ Estudio de HLA en pacientes candidatos a trasplante de células hematopoyéticas
➤ Estudio de función cardíaca en pacientes con sospecha de patología cardiovascular
➤ Evaluación odontológica completa
➤ Consejería de fertilidad en pacientes jóvenes en edad fértil

➤ Estudio medular:

La médula es hiper celular en casi todos los casos, con una evidente infiltración por leucemia, excepto en los casos de linfoma linfoblástico. Los linfoblastos pueden variar desde células pequeñas con escaso citoplasma, cromatina condensada y nucleolos poco llamativos, a células de mayor tamaño, con moderada cantidad de citoplasma,

cromatina laxa y múltiples nucléolos. Algunos blastos presentan vacuolas o bien gránulos azurófilos gruesos, pero no contienen bastones de Auer. En algunos casos pueden ser similares a las observadas en la invasión medular de linfomas de alto grado o linfoma de Burkitt.

Además del estudio para morfología, deben tomarse muestras para IF, citogenética y estudio molecular (Tabla 5). Como se mencionó previamente, en casos de “aspirado seco”, debe obtenerse una biopsia de médula ósea.

Tabla 5. Estudio medular recomendado

<p>➤ Citometría de flujo: para la confirmación diagnóstica de leucemia aguda y la asignación del linaje. Debe aplicarse un enfoque estandarizado (Ej.: EuroFlow)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Idealmente puede adicionarse estudio de DNA índice, con cierta utilidad para detectar hiper/hipodiploidías, en casos de cariotipo fallido (no reemplaza estudio CG) ○ Otros marcadores que pueden ser de utilidad: CD66c (frecuente en LLA-B Ph+) y CRLF2 (sobrepresado con frecuencia en LLA-B Ph-like)
<p>➤ Citogenética:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cariotipo convencional ○ Idealmente estudio de FISH para reordenamientos KMT2A y para t(9;22). Esto último para detectar casos con isoformas raras de BCR::ABL no detectadas por PCR
<p>➤ Biología molecular: estudio de genes fusión más importantes por PCR</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ BCR::ABL1: tanto en su isoforma p190 como p210. ○ Otras fusiones pueden ser relevantes en pacientes jóvenes (infrecuentes en > 40 años): KMT2A::AFF1, TCF3::PBX1, ETV6::RUNX1

➤ Factores pronósticos de la LLA en adultos:

No existe un modelo aceptado universalmente. Históricamente, se han descrito varios factores de riesgo del paciente y del tumor, dividiendo a los casos en dos grandes grupos: estándar (sin factores de riesgo) o adverso (uno o más factores). En la actualidad, la estratificación de riesgo ha migrado desde los clásicos criterios clínicos al debut, a la importancia de los hallazgos genéticos y de respuesta al tratamiento inicial (ver más adelante). Aquellos pacientes catalogados como de riesgo adverso son comúnmente seleccionados para intensificar la quimioterapia, uso de nuevas drogas o para participar en estudios clínicos. A continuación, se presenta la estratificación de riesgo propuesta por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (Tabla 5) [18].

Tabla 5. Factores de riesgo adverso en LLA

Factores pronósticos	Adverso
Edad	>35 años
Leucocitosis al debut	>30.000 / mm ³ (LLA-B) >100.000 /mm ³ (LLA-T)
Inmunofenotipo	LLA-T con características de célula T precursora temprana (<i>early T</i>)
Genotipo	<ul style="list-style-type: none"> • Hipodiploidía (<44 cromosomas) <ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones TP53 • Reordenamientos KMT2A, IGH, HLF, ZNF384, MEF2D, MYC <ul style="list-style-type: none"> • BCR::ABL1-like • Alteraciones en PAX5 • t (9;22) (q34; q11.2): BCR::ABL1 • Amplificación intracromosomal cromosoma 21 (iAMP21) <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones de IKZF1 • Cariotipo complejo (5 o más alteraciones)
Enfermedad mínima residual (EMR)	>0,01% post inducción

4.- TRATAMIENTO DE LA LLA EN ADULTOS

El tratamiento de la LLA puede dividirse en cuatro aspectos principales: la fase de inducción, el tratamiento post inducción, mantenimiento y el manejo de la recaída o refractariedad.

➤ Objetivos del tratamiento de **Inducción** de LLA

- ✓ Lograr rápida respuesta de la enfermedad, restaurando la función de la MO.
- ✓ Realizar profilaxis en el SNC, disminuyendo las recaídas en este territorio
- ✓ Alcanzar la remisión/respuesta completa, que se asocia a una menor mortalidad por la enfermedad.
- ✓ Actualmente se agrega reducir la carga de enfermedad bajo el umbral detectable por técnicas de mayor sensibilidad (enfermedad mínima residual).

➤ Quimioterapia de **inducción** en LLA

- ✓ Se utiliza poliquimioterapia buscando erradicar subclones resistentes.
- ✓ Existen diversos protocolos con escasa comparación entre sí, no existiendo un estándar mundial en la actualidad.
- ✓ La mayoría de los protocolos están basados en aquellos utilizados en la LLA infantil (protocolos de “inspiración pediátrica”), parcialmente adaptados para adolescentes y adultos jóvenes. No existe un acuerdo claro en lo que define a un protocolo de inspiración pediátrica, pero sus características generales se mencionan en la tabla 6 [19].
- ✓ En la población de adolescentes y adultos jóvenes (*adolescents and young adults*, AYA, en inglés) existe consenso que se logran mejores resultados utilizando protocolos pediátricos [20]. El límite de edad para este grupo tampoco

está bien definido, aunque suele ponerse en los 40 años. En la población mayor de 40 años, las toxicidades suelen ser excesivas y tiende a preferirse esquemas tradicionalmente “de adultos”.

- ✓ Independiente del protocolo utilizado, las tasas de remisión completa luego de la inducción se encuentran cercanas al 80%, siendo aún mayores en pacientes AYA y disminuyendo en adultos mayores.
- ✓ Nuevas drogas en inducción: aún no existe consenso en usarlas en primera línea en población AYA, ya que no existen estudios aleatorizados. En adultos mayores, un estudio fase II (SWOG 1318) evaluó el uso de blinatumomab en monoterapia seguido de mantenimiento [21]. Se observó RC de 66%, pero 37% de SG a los 3 años (ver más adelante nuevas drogas).

Tabla 5. Características de un esquema de QT de “inspiración pediátrica” [19]

	Esquema Pediátrico	Esquema Adultos
Asparraginas	Mayor dosis acumulada	Menor dosis acumulada o sin uso
Vincristina	Mayor dosis acumulada	Menor dosis acumulada
Intratecales	Mayor dosis acumulada	Menor dosis acumulada
Esteroides	Mayor o similar dosis acumulada	Menor dosis acumulada
Antraciclinas	Menor dosis acumulada	Mayor dosis acumulada
Ciclofosfamida	Menor dosis acumulada	Mayor dosis acumulada
Hospitalización	Solo inducción (variable)	Frecuentemente en cada ciclo
Efectos adversos	Más efectos adversos relacionados a asparraginas y esteroides	Más efectos adversos relacionados a la mielosupresión
Logística	Mayor complejidad, sobretodo ambulatoria	Menor complejidad
Ejemplos	CALGB 10403[10], DFCI 00-01 [22], GRAALL-2005 [23], PETHEMA LAL19 [24]	En la práctica clínica habitual, suele reducirse a HyperCVAD [9]

➤ Breve descripción de fármacos más usados en inducción en LLA

- ✓ **Corticoides:** en dosis altas, se unen a su receptor citoplasmático, migrando hacia el núcleo para activar secuencias específicas del ADN (elementos de respuesta a glucocorticoides) y luego a genes que inducen apoptosis en blastos linfoides. Existe aún controversia sobre la elección del mejor corticoide. Estudios en niños y adolescentes señalan que el uso de dexametasona está asociado a menor recaída (sobre todo en LLA-T) sin lograr mayor SG debido a complicaciones infecciosas, respecto de prednisona [25].

- ✓ **Vincristina:** Del grupo denominado “alcaloides de la vinca”, su mecanismo de acción es interrumpir la formación del huso mitótico, mediante unión a las subunidades α y β de la tubulina, especialmente en la fase M del ciclo celular (inhibición celular en metafase). Además, interfiere con la síntesis de DNA mediante el bloqueo de la utilización del ácido glutámico.
- ✓ **Antraciclinas:** Inhiben la topoisomerasa II, formando un complejo antraciclina-Topo II-DNA, inhibiendo la ligación de la doble hebra del DNA fraccionado, lo que gatilla la apoptosis celular. El año 1984 el grupo CALGB [26] evaluó la adición de daunorrubicina al tratamiento de inducción. Daunorrubicina logró aumentar considerablemente las tasas de RC y la mediana de SG (83% vs 47%, y 20 vs 15 meses respectivamente). Otras antraciclinas o análogos se han estudiado (doxorrubicina, mitoxantrona, amsacrina) con resultados similares [27,28].
- ✓ **Asparaginasa:** enzima bacteriana que cataliza la conversión de la asparragina en ácido aspártico, reduciendo los niveles de este aminoácido en el plasma. Los blastos linfoides carecen de la enzima asparagina sintetasa, por lo que su metabolismo y síntesis proteica se ve comprometida. En Chile se utilizan principalmente dos formas: nativa de *Escherichia Coli* (L-ASP, Spectrila®) y la forma pegilada de la misma bacteria (PEG-ASP, Oncaspar®). No está disponible en nuestro país la ASP obtenida de la bacteria *Erwinia chrysanthemi*, indicada en el caso de alergias a la ASP de E. Coli. En estudios pediátricos se ha demostrado de manera consistente que el uso de este fármaco mejora tanto las tasas de RC como la supervivencia libre de recaída [22,29,30]. En la población AYA, la evidencia a favor de ASP proviene de grandes ensayos no aleatorizados donde se observa beneficio al tratar a este grupo con esquemas pediátricos que incluyen dosis elevadas de ASP [10,23](NOPHO). En adultos mayores de 40 años, la evidencia es más indirecta, observándose beneficio en quienes logran depletar asparragina en plasma (vs quienes no) [31] y en quienes logran tolerar el fármaco (vs quienes no) [32]. Por lo anterior y dada la mayor toxicidad en adultos [33], el uso en la población mayor de 40 años es aún un tema debatible y que debe considerarse caso a caso.
- ✓ **Ciclofosfamida:** Alquilante de la familia de las mostazas nitrogenadas, cuyo mecanismo de acción es la realización de aductos con las hebras del DNA, favoreciendo el daño genético y la muerte celular. No está clara la utilidad de adicionar ciclofosfamida a la inducción, dado que el único ensayo aleatorizado al respecto [34] no mostró beneficio al adicionarla a prednisona, vincristina, daunorrubicina y L-ASP (RC 81 vs 83%, EFS 8 años 34 y 31%).
- ✓ **Rituximab:** Anticuerpo monoclonal anti CD20. El CD20 es una proteína transmembrana que funciona como canal de calcio, y cumple un rol en la mantención de la actividad celular proliferativa (vías NF-KB y ERK1/2) y en la

producción de proteínas antiapoptóticas (BCL-2, entre otras). Cuatro ensayos clínicos han evaluado específicamente el valor de este fármaco en el tratamiento de la LLA-B. En un estudio del MDACC, se agregaron 8 dosis de rituximab a 4 ciclos del protocolo Hyper-CVAD. Esta modificación aumento la tasa de RC a los 3 años (67% vs 40%) y la SG a 3 años en los menores de 60 años [35]. En pacientes mayores no se observó beneficio. El grupo alemán GMALL también agregó 8 dosis de rituximab a las fases de inducción y consolidación logrando mejorar las tasas de EMR negativa y la SG en pacientes de riesgo estándar [36]. Aquellos pacientes de riesgo alto recibieron menos dosis debido a que posteriormente se trasplantaron. Sin embargo, aquellos que recibieron rituximab sufrieron menos recaídas post trasplante. En el estudio del grupo GRAAL, la adición de 16-18 dosis de rituximab no mostró mayores tasas de CR ni de EMR negativa, pero sí una prolongación de la SLE [37]. Por último, en el estudio UKALL-14, los pacientes recibieron solo 4 dosis de rituximab durante la inducción, no observándose beneficio [38]. Es necesario notar que, a diferencia de los estudios mencionados anteriormente, el UKALL-14 agregó rituximab a todos los pacientes con LLA-B independiente de la expresión de CD20, lo que podría explicar en parte los resultados negativos.

➤ Profilaxis del SNC:

El objetivo de la profilaxis del SNC es prevenir la enfermedad o la recaída en este territorio, dada la menor concentración que alcanzan la mayoría de las drogas, por la barrera hemato-encefálica. El compromiso del SNC al debut de la enfermedad se encuentra en aproximadamente 5-10% de los pacientes, pero cerca de la mitad desarrollarán enfermedad en este territorio si no se realiza una adecuada profilaxis. Esto se logra combinando drogas sistémicas con acción en este territorio (dosis altas de metotrexato y citarabina, asparraginas), terapia intratecal o incluso radioterapia (rara vez de manera profiláctica en adultos). Todos los protocolos actualmente utilizados consideran este aspecto, a lo largo de todas las etapas del tratamiento.

La detección de la enfermedad en el SNC se realiza mediante punción lumbar, aprovechando este momento para administrar quimioterapia intratecal. El momento ideal para la primera punción lumbar aún es motivo de debate. Se recomienda realizarla en el momento de la primera QT intratecal según el protocolo de tratamiento elegido, y adelantarla sólo si hay sospecha clínica de compromiso del SNC. El estándar para el estudio del LCR sigue siendo la citomorfología y se utiliza la siguiente clasificación [39]:

- ✓ SNC1: ausencia de blastos en el LCR y sin evidencia clínica o de imágenes de leucemia en el SNC.
- ✓ SNC2: ≤ 5 células/ μ l con presencia de blastos y sin evidencia clínica o de imágenes de leucemia en el SNC.
- ✓ SNC3: > 5 células/ μ l con presencia de blastos o evidencia clínica o de imágenes de leucemia en el SNC

La definición tradicional de compromiso del SNC incluye solo a aquellos con SNC3. Sin embargo, el enfoque pragmático actual es considerar como SNC+ a todo paciente con presencia de blastos en el LCR (SNC2), sobre todo si el IFT apoya el diagnóstico.

Por último, es recomendable el uso de agujas de punción lumbar atraumáticas (“punta de lápiz”), las que se asocian con menores porcentajes realización de punciones lumbares post procedimiento [40].

➤ Evaluación de la respuesta a la inducción

Se realiza al finalizar la inducción. La definición actual de RC proviene del consenso pediátrico de Ponte di Legno y debe cumplir los siguientes criterios [39]:

- ✓ Médula ósea con <1% linfoblastos por inmunofenotipo y/o <5% por citomorfología (si no se cuenta con inmunofenotipo).
- ✓ Ausencia de blastos en el LCR (SNC1).
- ✓ En varones, examen testicular normal o biopsia negativa si los hallazgos clínicos son anormales.
- ✓ Sin evidencia de infiltración leucémica por clínica o imágenes. En caso de masas al diagnóstico (incluyendo mediastino), deben haberse reducido al menos a un tercio de su tamaño inicial.

➤ Enfermedad mínima residual

La medición de la enfermedad mínima (o “medible”) residual (EMR) se refiere a la detección y cuantificación de blastos bajo el límite que ofrece la citomorfología. El impacto de la EMR positiva post inducción ha sido evaluada en varios ensayos clínicos, impactando SG y SLR, aunque con diversas metodologías y puntos de corte [41–45].

Los métodos más utilizados en la clínica son la citometría de flujo y la RT-PCR del gen de las Ig o del TCR para las LLA-B o LLA-T respectivamente. El segundo se considera el estándar mundial, pero no está disponible de manera expedita en Chile. En una minoría de pacientes está también estandarizado el uso de RT-PCR para la detección de genes fusión específicos (BCR::ABL1 y KMT2A::AFF1). Los métodos basados en secuenciación masiva (NGS) no han sido implementados en la práctica clínica; sólo existe un test aprobado por la FDA (ClonoSEQ), no disponible en Chile.

Independiente del método elegido, aquellos pacientes con EMR+ al final de la inducción, deben ser clasificados como de alto riesgo y evaluar intensificar la terapia. El punto de corte más utilizado es 1×10^{-4} (0,01%) [46].

TERAPIA POST REMISIÓN EN LLA: ENFOQUE SEGÚN RIESGO

➤ Quimioterapia de consolidación (riesgo estándar):

Indicada en pacientes de riesgo estándar que luego la terapia de inducción ha alcanzado la RC con EMR negativa. En caso de otros factores genético-moleculares de

alto riesgo, debe evaluarse de manera individualizada tratar a estos pacientes como de alto riesgo, aun en presencia de EMR negativa [45].

No hay claridad en cuanto al mejor esquema, logrando remisiones prolongadas en el 40-60% de los pacientes, con mortalidad asociada a quimioterapia menor al 5%. En términos generales, se continua con el esquema elegido para la inducción, en sus siguientes etapas. Estos suelen incluir combinaciones de ciclofosfamida, 6-mercaptopurina/tioguanina, citarabina, vincristina y doxorubicina, asociada a profilaxis SNC. Es importante enfatizar en el correcto cumplimiento de dosis y tiempos del esquema utilizado, ya que tiene impacto pronóstico [47].

Un reciente estudio evaluó el uso de cuatro ciclos de blinatumomab en pacientes que alcanzaron EMR negativa luego de aproximadamente 15 semanas de tratamiento [48]. Los ciclos de blinatumomab se agregaron al régimen de quimioterapia en el grupo experimental, sumando 4 meses de terapia adicional. Luego de una mediana de seguimiento de 43 meses, los pacientes que recibieron blinatumomab mostraron una mayor SG y SLE a los 3 años (85% vs 68% y 80% vs 64%, respectivamente, ambos $p < 0.05$). La toxicidad fue similar excepto la neurológica, mayor en el grupo de blinatumomab (23% vs 5%, $p < 0.001$). Es aun prematuro estimar el impacto de esta estrategia en el mundo real, dado el momento del uso de blinatumomab y que solo un 72% de los pacientes que alcanzaron la remisión llegaron finalmente a aleatorizarse.

No hay estudios aleatorizados que comparen quimioterapia y TPH-Alo en este grupo. El TPH autólogo no tiene un rol en este contexto [49–52].

➤ Quimioterapia de mantención en LLA adultos (riesgo estándar)

Se refiere al uso de quimioterapia de baja intensidad durante un periodo prolongado de tiempo para disminuir el riesgo de recaídas, luego de la fase de QT intensiva. Esto permite a los pacientes retomar sus actividades normales hasta antes del diagnóstico. La mantención es estándar al completar los esquemas de QT, excepto en pacientes trasplantados y Ph+ (ver más adelante), con una duración de 2-3 años. En varones, suele preferirse 3 años debido al mayor riesgo de recaída en el sexo masculino.

- ✓ El esquema más utilizado de tratamiento es el llamado “POMP” (6-mercaptopurina, vincristina, metotrexato y prednisona). No hay ensayos aleatorizados en adultos que evalúen cabalmente la efectividad de la mantención en LLA. Sin embargo, dos ensayos no aleatorizados mostraron pobres resultados al omitir esta fase de la terapia [27,53].
- ✓ En niños, un metaanálisis que incluyó 12.000 pacientes con LLA provenientes de 42 ensayos clínicos, concluyó que una mantención de 3 años disminuye la recaída, comparado con una de 2 años. Mantenciones de más de 3 años no aportaron beneficio [54].

Recomendación de mantención: 2-3 años con esquema POMP. No hay claridad actualmente en el mejor intervalo de seguimiento con EMR ni cómo tratar la aparición de EMR+ sin una franca recaída durante la etapa de mantención. Luego de completar la fase mantención, se recomienda seguir periódicamente a los pacientes por al menos 5 años.

➤ Terapia post remisión en pacientes de riesgo alto

- ✓ En pacientes jóvenes de alto riesgo, sobre todo aquellos con EMR+ post inducción, el TPH-Alo ha mostrado mejorar los resultados y es considerado el estándar [55].
- ✓ En un metaanálisis de 2962 pacientes con LLA en RC1, aleatorizados por genética, se estudiaron para evaluar impacto de TPH-Alo con donante compatible. Se logró menor TR y mayor SG en los TPH-Alo, especialmente en pacientes <35 años, pero con mayor mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) (OR 2.36), especialmente en pacientes >35 años [52].
- ✓ El mejor momento del TPH-Alo es aún discutido, siendo habitual que los pacientes reciban 1-2 ciclos de QT adicionales para intentar profundizar la respuesta y alcanzar EMR negativa [56]. La elección del esquema va desde continuar con la consolidación planificada o utilizar esquemas de rescate (Ej. FLAGIDA). No existe evidencia para recomendar una u otra opción.
- ✓ Recientemente, blinatumomab (ver más adelante) ha mostrado en un estudio no controlado, ser eficaz en negativizar la EMR (78% luego del primer ciclo) [57]. Sin embargo, por el momento sigue siendo considerado un puente al TPH-Alo.
- ✓ En pacientes jóvenes, tanto la fuente de progenitores (MO vs SP), como el tipo de donante, no han mostrado impactar notoriamente los resultados [55]. Si está disponible, debe preferirse el uso de irradiación corporal total en el esquema de acondicionamiento, ya que se asocia a menor riesgo de recaída.
- ✓ Dada la alta tasa de mortalidad relacionada al trasplante, no es claro el beneficio del TPH-Alo en mayores de 60 años.

5.- TRATAMIENTO DE LA LLA REFRACTARIA/RECAÍDA

Tal como se ha mencionado previamente, un 80% de los pacientes responden a la terapia de inducción; sin embargo, un 40-60% de los casos recaerán posteriormente, sin considerar que aproximadamente el 20% va a tener enfermedad refractaria. El pronóstico de la LLA R/R es en general ominoso, con una SG a 3 años de solo un 10% [58].

Es posible distinguir dos situaciones principales:

- ✓ Recaída: reaparición de la enfermedad en médula ósea y/o sangre periférica, tras haber logrado RC.

- ✓ Refractoriedad: falla en obtención de la RC, luego de 1-2 ciclos estándares de terapia. En términos prácticos, un paciente que no alcanza RC luego de recibir prefase e inducción, debe considerarse refractario.

El sitio de recaída más frecuente es la MO, pero pueden verse recaídas aisladas en distintos territorios, destacando el SNC (ver más adelante) [59]. Otros sitios de recaída extramedular de relativa frecuencia son el testículo, piel y pleuras.

➤ Esquemas de QT en LLA recaída/ refractaria

Tradicionalmente, la elección del esquema de reinducción, para lograr alcanzar una segunda RC, puede variar entre repetir el mismo esquema de inducción utilizado previamente (recaídas posteriores a dos años) o privilegiar el uso de drogas no usadas previamente (recaídas más precoces). A continuación, se mencionan las principales alternativas:

- ✓ **HAM:** Citarabina en altas dosis + Mitoxantrona. En un estudio fase 2 (n=55 pacientes) se observó RC 23% y 100% mortalidad a los 23 meses [60].
- ✓ **FLAG-IDA:** Fludarabina, Citarabina, Idarrubicina, G-CSF. Posiblemente el esquema más utilizado, pese a la escasa evidencia publicada [61]. Specchia y colaboradores reportan 23 pacientes tratados (media 32 años), en los cuales se observó RC en 39,1% y una SLE de 6 meses, aumentando a 10 meses en pacientes que recibieron trasplante posteriormente.
- ✓ **HyperCVAD:** Puede ser una opción si no se utilizó en primera línea. La evidencia publicada por el grupo del MDACC [62] consiste en 66 pacientes, comparados con 66 controles históricos que recibieron HAM. HyperCVAD mostró mejores resultados en cuanto a RC (44% vs 38%), y SLE (42 vs 20 semanas).
- ✓ **ALL-REZ BFM:** esquema habitualmente usado en Chile por el grupo PANDA (“Altas Dosis”), con evidencia en población pediátrica [63]: 525 pacientes <19 años, RC 84% y 5% de mortalidad en inducción.
- ✓ **Esquemas con bortezomib:** asociado a corticoides, ASP, vincristina y doxorubicina [64–66] / mitoxantrona [67]. Tiene evidencia consistente de eficacia en pacientes pediátricos tanto en LLA-B como en LLA-T (>63% RC), y es factible de administrar en la población AYA.
- ✓ **Clofarabina:** análogo de purina (desoxiadenosina) aprobada por la FDA para el manejo de las recaídas en LLA pediátricos, que han fallado a 2 líneas previas de QT. En adultos existen estudios fase I/II, mostrando una escasa eficacia como monoterapia (TRG 17%) [68]. Al adicionar ciclofosfamida, la TRG aumenta a 57% [69].
- ✓ **Nelarabina:** recibió aprobación acelerada por la FDA para la LLA-T R/R en adultos, basado en un estudio fase 2 que mostró 36% de RC luego de 1-2 ciclos, permitiendo proceder a trasplante en estos pacientes [70]. Ha sido también combinada con ciclofosfamida y etopósido, en una pequeña serie [71]. Al momento de la redacción de esta guía, nelarabina no está disponible comercialmente en Chile y debe ser importado.

➤ **Nuevas Terapias en LLA refractaria/recaída:**

Dado que la LLA refractaria tiene muy mal pronóstico, se han desarrollado nuevas drogas como inotuzumab [72] y anticuerpos biespecíficos (BiTE) como blinatumomab [73]. Por último, se han incorporado también terapias CAR-T para esta indicación, que por el momento no están disponibles en Chile.

- ✓ **Inotuzumab:** El estudio INO-VATE [72] demostró que el anticuerpo monoclonal Inotuzumab ozogamicin, un conjugado de anticuerpo anti-CD22 y caliqueamicina, resulta en mejores resultados que la quimioterapia convencional en cuanto a RC (80,7% vs 29,5%), EMR negativa (80,7% vs 28,1%) y SG (mediana 7.7 meses vs 6,7 meses). Es importante mencionar que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar enfermedad venooclusiva hepática (11% en el ensayo INO-VATE).
 - ✓ **Blinatumomab:** Anticuerpo bi-específico monoclonal que pone en contacto a linfocitos T CD3+ con blastos leucémicos CD19+ para facilitar su eliminación. En el ensayo TOWER [73], los pacientes que recibieron blinatumomab obtuvieron mejores resultados que aquellos que recibieron QT convencional en cuanto a TRG (44% vs 25%), RC (34% vs 16%), y SG (mediana 7,7 meses vs 4,0). Un total de 24% pudo acceder a un trasplante alogénico. Efectos adversos importantes para considerar son el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS en inglés).
 - ✓ **Combinaciones Ino/Blinatumomab:** no existen estudios aleatorizados que evalúen la combinación de estas nuevas drogas, pero un estudio fase 2 evaluó el uso de “mini-HyperCVAD” + inotuzumab +/- blinatumomab en adultos mayores de 60 años con LLA-B en debut [74]. Los autores reportaron una sobrevida libre progresión a dos y cinco años de 58% y 44% respectivamente.
 - ✓ **CAR – T Cell:** consiste en la modificación de linfocitos T o células NK autólogas, mediante técnicas de ingeniería genética *ex-vivo*, para reconocer moléculas en la superficie de las células tumorales y proceder a su eliminación. Dos productos comerciales anti-CD19 han recibido la aprobación FDA/EMA para LLA-B: tisagenlecleucel (tisa-cel) en <26 años [75] y brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) en adultos [76]. También están en desarrollo CAR-T con actividad contra la LLA-T [77]. Si bien los resultados son prometedores para este contexto (altas tasas de respuesta), las recaídas son frecuentes y los pacientes pueden presentar efectos adversos severos (CRS, ICANS).
- **Compromiso del SNC:** 20-30% de los pacientes que recaen de LLA lo harán en el SNC. Las recaídas en SNC deben ser tratadas agresivamente, habitualmente combinando QT IT, RT, reinducción sistémica (incluso en ausencia de recaída

medular) y posterior TPH alogénico. Adicionalmente a los citotóxicos tradicionales, se ha reportado también el uso de rituximab intratecal en esta situación [78].

➤ **Trasplante en recaída o refractariedad en LLA**

- ✓ Cerca del 40% de los pacientes recaídos lograrán nuevamente RC2 con alguno de los esquemas descritos, pero la mayoría morirá de la leucemia. El trasplante alogénico en RC2 reporta 33% de recaída y 47% de SG a los 2 años [55].
- ✓ Con todas estas limitaciones, el TPH alogénico sigue siendo en la práctica la única alternativa potencialmente curativa en este grupo de pacientes. Desgraciadamente, muchos de ellos no alcanzarán a trasplantarse debido a la toxicidad de la reinducción y/o a la recaída precoz.
- ✓ El TPH-Auto no tiene indicación en este contexto, debido a sus malos resultados [79].
- ✓ En pacientes que han recibido Inotuzumab Ozogamicin, debe considerarse el riesgo de Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (SOS). En un estudio de 236 pacientes tratados con Inotuzumab Ozogamicin, 45% alcanzaron TPH-Alo, pero la mortalidad no relacionada con la recaída a los 100 días fue de 21% versus 6% en los que no recibieron Ino. La tasa de SOS fue de un 18%. Los factores de riesgo asociados fueron: edad mayor, trasplante previo, LDH elevada (>970 IU/L), bilirrubina elevada pre HCT, falla en alcanzar MRD negativa y uso de Tiotepa en condicionamiento [80].

6.- TRATAMIENTO DE LA LLA PH (+)

➤ Tratamiento de primera línea: QT asociado a ITK

Históricamente la LLA-B Ph (+) se asociaba a un pronóstico ominoso, con bajas tasas de RC, recaídas precoces y medias de supervivencia de 9 meses. La adición de inhibidores de tirosinkinasa (ITK) a la QT ha cambiado notoriamente esta situación, logrando RC del 90%-95% (80,81) y es el estándar actual.

- ✓ El estudio UKALL XII/ECOG 2993 [81] analizó 441 pacientes con LLA Phi+: 266 tratados en la era pre-imatinib, 86 tratados con imatinib de forma tardía y 89 tratados con imatinib durante la reinducción; todos trasplantados posteriormente. Imatinib logró > RC (92% vs 82%), mayor cantidad de pacientes candidatos a TPH (41% vs 31%) y > SG a 4 años (38% vs 22%)

En pacientes adultos, la mortalidad durante la inducción es cercana al 5%, lo que ha motivado intentos de disminuir la intensidad de la QT cuando se agregan ITK.

- ✓ Un estudio fase 3 aleatorizado comparó HyperCVAD+Imatinib vs. un esquema similar sin antraciclinas ni ciclofosfamida. Los autores reportaron menos muertes tempranas sin comprometer la SG [82]

- ✓ En pacientes mayores o frágiles, que no tolerarán QT intensiva, puede plantearse incluso el tratamiento sólo con ITK y corticoides. Un estudio Fase II del grupo italiano (GIMEMA) demostró en 30 adultos > de 60 años con LLA Phi+, que la inducción con prednisona como prefase (40 mg/m² por 10 días) seguido de imatinib (800 mg/d. vo) adicionado a prednisona (40 mg/m² al día por 45 días), logró RC en casi todos los pacientes y una media de supervivencia de 20 meses (83).

En la práctica, el ITK más utilizado y estudiado es Imatinib. Existe menos evidencia con otros ITK.

- ✓ En un ensayo pediátrico aleatorizado (32% pacientes >10 años) dasatinib mostró mejor SLE y SG que dasatinib [83]
 - ✓ Un estudio fase II (n=72) del MDACC evaluó la adición de dasatinib a HyperCVAD. Los autores reportaron RC en 96% de los pacientes y medianas de SLE y SG de 31 y 47 meses respectivamente [84]
 - ✓ Por último, se han comunicado recientemente los resultados preliminares del estudio fase 3 Ph-ALL-Con, donde ponatinib muestra ser superior a imatinib respecto de las respuestas moleculares, aunque el seguimiento actual no permite sacar conclusiones sobre el impacto en SLE y SG (abstract ASCO)
- Uso de Blinatumomab asociado a ITK:
- ✓ Dasatinib más blinatumomab: Estudio Fase 2 demostró uso de Dasatinib más corticoide seguido de dos ciclos de Blinatumomab. Sin límite de edad. Al final de la inducción 29% de respuesta molecular, se incrementa a 60% luego de los dos ciclos del BiTE. SLP a 18 meses 88% y sobrevida global 95%. Ésta fue más baja en los pacientes con alteraciones de IKZF1 [82]. Otro estudio del grupo GIMEMA mostró que el tratamiento de 63 pacientes con dasatinib más glucocorticoides más dos ciclos de blinatumomab mostró remisión completa en 98% [85]
 - ✓ Ponatinib más Blinatumomab: Un estudio fase 2 de MD Anderson Cancer Center mostró que la combinación Ponatinib 30 mg más blinatumomab 28 mcg por 24 horas por 28 días cada ciclo, por cinco ciclos, seguido de ponatinib como monoterapia: 96% RC y 85% RM [86]

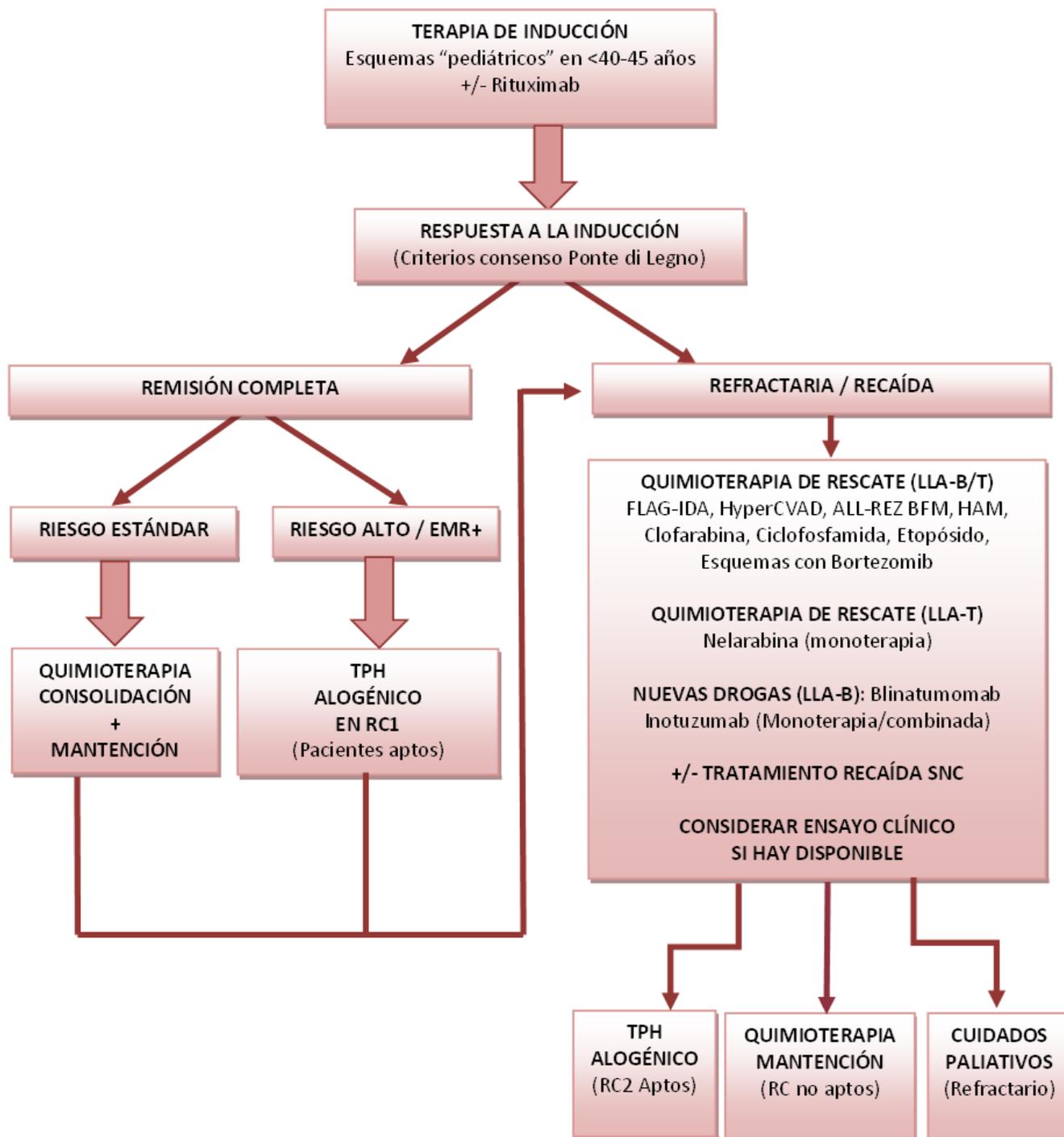
➤ Terapia post remisión en LLA Ph+:

Al igual que en la LLA Ph (-), la mayoría de los pacientes recaerán a pesar del uso de ITK durante los siguientes meses a semanas, de no mediar más tratamiento. Con la terapia postremisión, se logra una supervivencia a 5 años de 40%-60%. Existen 3 opciones de terapia postremisión:

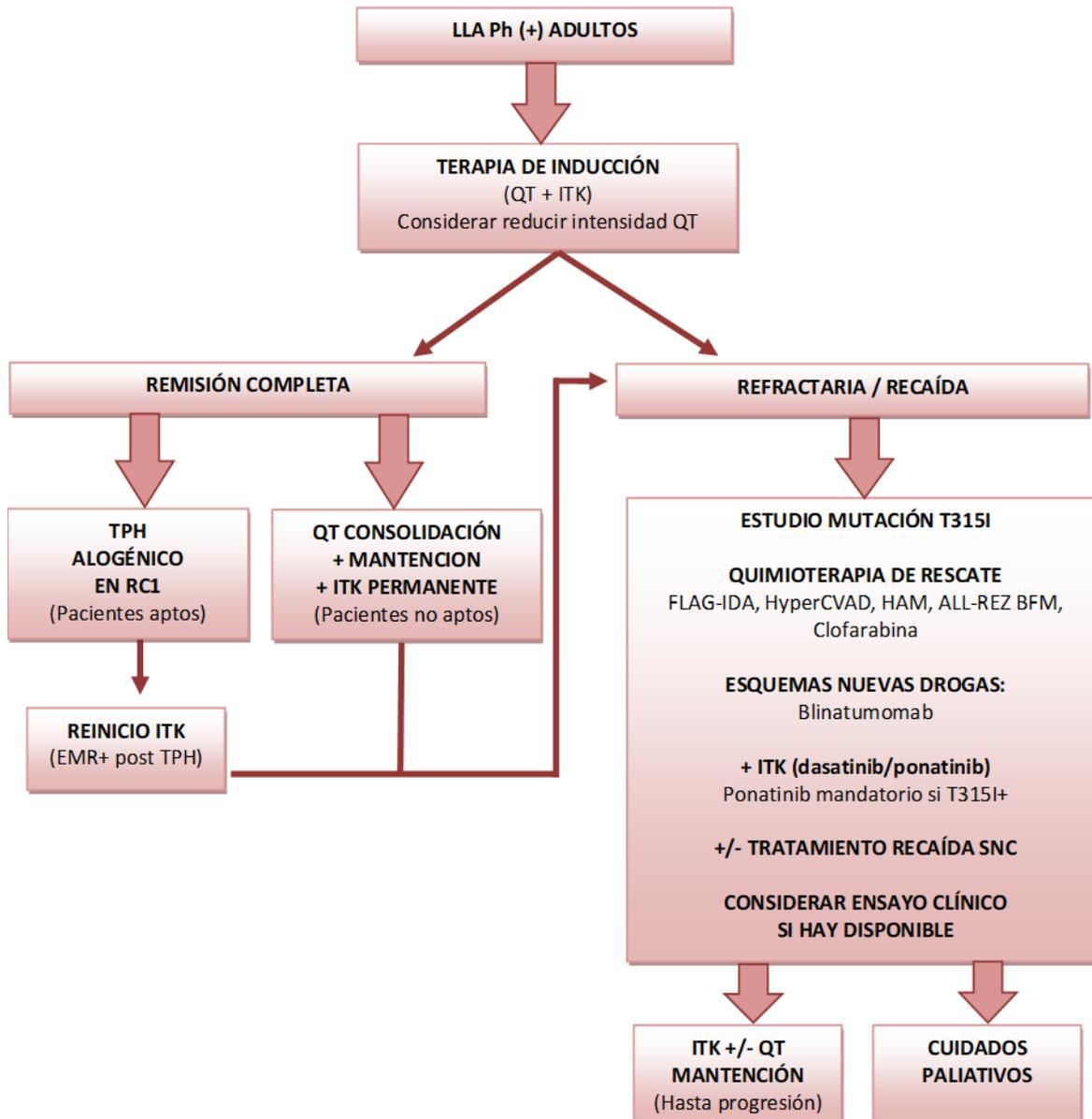
- ✓ TPH-Alo: de elección en pacientes candidatos. Las recomendaciones respecto de donantes y regímenes de acondicionamiento no son distintas a las de la LLA-B Ph (-)

- ✓ Quimioterapia de consolidación y mantención: en pacientes no candidatos a TPH-Alo
- ✓ TPH-Auto: no recomendado de rutina, tanto en las guías clínicas de la EBMT como en la de la ASTCT
- Evaluación de la respuesta y terapia de mantención en LLA Ph+
 - ✓ Se prefiere seguir el transcripto BCR::ABL1 por métodos de biología molecular (RT-PCR), y a pesar de que con el tratamiento se logre negativizar el transcripto, este hecho no asegura que el paciente no recaerá de su leucemia, por lo cual la terapia debe ser continuada (ver “mantención”)
 - ✓ La mantención con QT postTPH no se recomienda de rutina. Respecto del uso de ITK postTPH, no existe por el momento un claro consenso [85]; pudiendo plantearse el uso “profiláctico” o sólo ante la persistencia o aparición de EMR (estrategia “*preemptive*”). El principal problema para su uso suele ser la mala tolerancia post TPH. Todavía hay estudios en curso que tratarán de determinar en qué momento se benefician los pacientes postTPH para iniciar ITK como mantención; algunos estudios lo recomiendan por 2 años post TPH
- La **mantención** postQT de consolidación standard es igual a los pacientes con LLA Ph-, con la diferencia que se recomienda el uso de ITK junto con el esquema clásico de terapia. Aún no está claro si el ITK se debe suspender con el término de la quimioterapia o permanecer indefinido, por lo que la decisión de suspender un ITK es individual y analizada caso a caso.

7.- ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA Ph (-) EN ADULTOS



7.- ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA Ph (+) EN ADULTOS



8.- BIBLIOGRAFÍA

- [1] Dinner S, Gurbuxani S, Jain N, Stock W. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Hematology: Basic Principles and Practice* 2017;1029-1054.e2. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00066-4>.
- [2] Ward e, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* n.d.; 64:83–103.
- [3] Dias A, Kenderian SJ, Westin GF, Litzow MR. Novel Therapeutic Strategies in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11:253–64. <https://doi.org/10.1007/s11899-016-0326-1>.
- [4] Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012; 120:4795–801. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-440073>.
- [5] Puga B, Guerra C, Molina J, Cabrera ME, Pilleux L, Calderón S, et al. Leucemia linfoblástica aguda estirpe B Philadelphia negativa en adolescentes y adultos jóvenes: Resultados del Protocolo Terapéutico LLA 15-30, Programa Nacional de Cáncer del Adulto (PANDA), Ministerio de Salud, Chile. *Rev Med Chil* 2014; 142:707–15. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000600004>.
- [6] Benavente R, Cid F, Puga B, Molina J, Bass F, Andrade A, et al. Quimioterapia intensiva asociada a imatinib en leucemia linfoblástica aguda del adulto, Philadelphia positivo. Experiencia en un hospital público. *Rev Med Chil* 2021; 149:1249–57. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872021000901249>.
- [7] Jerez J, Goldschmidt V, Guerra MC, Briones JL, Torres C, Hidalgo S, et al. Epidemiological and clinical characteristics of adult acute lymphoblastic leukemia patients in Chile: A single-center analysis. *Leuk Res Rep* 2024; 21:100405. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2023.100405>.
- [8] Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998; 92:1556–64.
- [9] Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 101:2788–801. <https://doi.org/10.1002/cncr.20668>.
- [10] Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of CALGB 10403. *Blood* 2019; 133:1548–59. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-881961>.
- [11] Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, Cortes J, O'Brien S, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: Characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer* 1999; 86:1216–30. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19991001\)86:7<1216:AID-CNCR17>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19991001)86:7<1216:AID-CNCR17>3.0.CO;2-O).
- [12] Tavernier E, Boiron JM, Huguet F. GET-LALA Group, Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK, Australasian Leukemia and Lymphoma Group, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* n.d.; 21:1907–14.

- [13] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36:1720–48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- [14] Arber D, Wang S, Branford S, Foucar K, Gotlib J, Hobbs G, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood* 2022; 140:1200–28.
- [15] Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9:1783–6.
- [16] Paietta E, Roberts KG, Wang V, Gu Z, Buck GAN, Pei D, et al. Molecular classification improves risk assessment in adult BCR-ABL1–negative B-ALL. *Blood* 2021; 138:948–58. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010144>.
- [17] Bardelli V, Arniani S, Pierini V, Di Giacomo D, Pierini T, Gorello P, et al. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biomarkers and Their Clinical Usefulness. *Genes (Basel)* 2021; 12:1118. <https://doi.org/10.3390/genes12081118>.
- [18] Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* n.d.;20;19(9):1.
- [19] Muffly L, Curran E. Pediatric-inspired protocols in adult acute lymphoblastic leukemia: Are the results bearing fruit? *Hematology (United States)* 2019; 2019:17–23. <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000009>.
- [20] Siegel SE, Stock W, Johnson RH, Advani A, Muffly L, Douer D, et al. Pediatric-inspired treatment regimens for adolescents and young adults with philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia: A review. *JAMA Oncol* 2018; 4:725–34. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5305>.
- [21] Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, Wood BL, Fang M, Wieduwilt MJ, et al. SWOG 1318: A Phase II Trial of Blinatumomab Followed by POMP Maintenance in Older Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome–Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40:1574–82. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01766>.
- [22] Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, O'Brien J, Dahlberg SE, Asselin BL, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia coli l-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: Results from a randomized study - Dana-Farber Cancer Institute ALL. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31:1202–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2070>.
- [23] Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:911–8.
- [24] Ribera J, Granada I, González T, Morgades M, Sánchez R, Such E, et al. ALL-268 Genetic Classification of B-Cell Precursor Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Enrolled in LAL19 Trial from the

- Pethema Group: Response to Treatment and Survival. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22:S199. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(22\)01193-4](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(22)01193-4).
- [25] Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 2016; 127:2101–12. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-670729>.
- [26] Gottlieb AJ, Weinberg V, Ellison RR, Henderson ES, Terebelo H, Rafla S, et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by cancer and leukemia group B. *Blood* 1984;64:267–74.
- [27] Cuttner J, Mick R, Budman DR, Mayer RJ, Lee EJ, Henderson ES, et al. Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphocytic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone: A CALGB study. *Leukemia* 1991; 5:425–31.
- [28] Linkesch W, Michlmayr G, Gerhartz H, Illinger H, König H, Düllmann J, et al. Amsacrine, Cytarabine and Thioguanine (AAT) versus Daunorubicin, Cytarabine, Thioguanine (DAT) in Adults with Untreated Acute Non-Lymphoblastic Leukemia (ANLL). *Oncol Res Treat* 1989; 12:8–10. <https://doi.org/10.1159/000216587>.
- [29] Pession A, Valsecchi MG, Maserà G, Kamps WA, magyarosy E, Rizzari C, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high-dose L-asparaginase for standard risk Childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* n.d.; 23:7161–7.
- [30] Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: A Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 1999; 13:335–42. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401310>.
- [31] Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, DeOliveira D, Frankel SR, Powell BL, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 9511. *Blood* 2007; 109:4164–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-045351>.
- [32] Aldoss I, Yin J, Wall A, Mrózek K, Liedtke M, Claxton DF, et al. The impact of early PEG-asparaginase discontinuation in young adults with ALL: a post hoc analysis of the CALGB 10403 study. *Blood Adv* 2023;7:196–204. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007791>.
- [33] Rank CU, Wolthers BO, Grell K, Albertsen BK, Frandsen TL, Overgaard UM, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in acute lymphoblastic leukemia: Results from the NOPHO ALL2008 treatment of patients 1-45 years of age. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:145–54. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02208>.
- [34] Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99:863–71. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.3.863>.
- [35] Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia

- chromosome - Negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:3880–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9456>.
- [36] Hoelzer D, Huettmann A, Kaul F, Irmer S, Jaekel N, Mohren M, et al. Immunochemotherapy with Rituximab Improves Molecular CR Rate and Outcome In CD20+ B-Lineage Standard and High Risk Patients; Results of 263 CD20+ Patients Studied Prospectively In GMALL Study 07/2003. *Blood* 2010; 116:170–170. <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.170.170>.
- [37] Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* n.d.; 375:1044–53.
- [38] Marks DI, Kirkwood AA, Rowntree CJ, Aguiar M, Bailey KE, Beaton B, et al. Addition of four doses of rituximab to standard induction chemotherapy in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia (UKALL14): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e262–75. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00038-2).
- [39] Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood* 2022; 139:1785–93. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012328>.
- [40] Rochweg B, Almenawer SA, Siemieniuk RAC, Vandvik PO, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Atraumatic (pencil-point) versus conventional needles for lumbar puncture: A clinical practice guideline. *BMJ (Online)* 2018; 361:4–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1920>.
- [41] Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107:1116–23. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2708>.
- [42] Vidriales MB, Pérez JJ, López-Berges MC, Gutiérrez N, Ciudad J, Lucio P, et al. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukemia leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value. *Blood* n.d.; 101:4695.
- [43] Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, Stella-Holowiecka B, Piatkowska-Jakubas B, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD study. *Br J Haematol* 2008; 142:227–37. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07185.x>.
- [44] Cimino G, Elia L, Rapanotti MC, Sprovieri T, Mancini M, Cuneo A, et al. prospective study of minimal-disease monitoring of the ALL1/AF4 transcript in patients with t(4;11) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 95:1.
- [45] Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguet F, Boulland ML, Leguay T, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* n.d.; 123:3739–49.
- [46] Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. *Haematologica* 2022; 107:2783–93. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280638>.

- [47] Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL2008-comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2016; 96:160–9. <https://doi.org/10.1111/ejh.12562>.
- [48] Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *New England Journal of Medicine* 2024; 391:320–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312948>.
- [49] Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Hugué FR, Reiffiers J, Sebban C, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am* n.d.;14:1353–66.
- [50] Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the international ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 1827;2008:4.
- [51] Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Kulkarni S, Tait D, Singhal S, et al. The role of posttransplantation maintenance chemotherapy in improving the outcome of autotransplantation in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:1641–7.
- [52] Gupta V, Richards S, Rowe J. Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual pa. *Blood* n.d.;121:339–50.
- [53] Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, McGlave P, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1988;6:583–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.4.583>.
- [54] Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children. *The Lancet* 1996;347:1783–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)91615-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91615-3).
- [55] Stelljes M, Marks DI, Giebel S. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *The EBMT Handbook*, Cham: Springer International Publishing; 2024, p. 649–58. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_71.
- [56] Eckert C, Hagedorn N, Sramkova L, Mann G, Panzer-Grümayer R, Peters C, et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: Prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia* 2015;29:1648–55. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.59>.
- [57] Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131:1522–31. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>.
- [58] Gokbuget N, Dombret H, Ribera J-M, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101:1524–33. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144311>.

- [59] Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, O'Brien S, Giles FJ, Koller C, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002;94:773–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.10265>.
- [60] Rosen PJ, Rankin C, Head DR, Boldt DH, Luthardt FW, Pugh RP, et al. phase II study of high dose ARA-C and mitoxantrone for treatment of relapsed or refractory adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2000;24:183–7.
- [61] 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 n.d.*;84:792–5.
- [62] 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;11:2039–44. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2400861>.
- [63] Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: Results of trial ALL-REZ BFM 90. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:2339–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1983>.
- [64] Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, Van Der Giessen J, Eckroth E, Malvar J, et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Blood* 2012;120:285–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-418640>.
- [65] Bertaina A, Vinti L, Strocchio L, Gaspari S, Caruso R, Algeri M, et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 2017;176:629–36. <https://doi.org/10.1111/bjh.14505>.
- [66] Horton TM, Whitlock JA, Lu X, O'Brien MM, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 2019;186:274–85. <https://doi.org/10.1111/bjh.15919>.
- [67] August KJ, Guest EM, Lewing K, Hays JA, Gamis AS. Treatment of children with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia with mitoxantrone, vincristine, pegaspargase, dexamethasone, and bortezomib. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:1–5. <https://doi.org/10.1002/pbc.28062>.
- [68] Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, Verstovsek S, Du M, Garcia-Manero G, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood* 2003;102:2379–86. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-03-0925>.
- [69] Bassan R, Fumagalli M, Chiaretti S, Audisio E, Cascavilla N, Paolini S, et al. Phase II trial with sequential clofarabine and cyclophosphamide for refractory and relapsed philadelphia-negative adult acute lymphoblastic leukemia. Results of the GIMEMA LAL 1610 protocol. *Leuk Lymphoma* 2019;60:3482–92. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1639170>.
- [70] Gökbüget N, Basara N, Baurmann H, Beck J, Brüggemann M, Diedrich 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;118:3504–11. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-329441>.

- [71] Luskin MR, Ganetsky A, Landsburg DJ, Loren AW, Porter DL, Nasta SD, et al. Nelarabine, cyclophosphamide and etoposide for adults with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174:332–4. <https://doi.org/10.1111/bjh.13771>.
- [72] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer* 2019;125:2474–87. <https://doi.org/10.1002/cncr.32116>.
- [73] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2017;376:836–47. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609783>.
- [74] Jabbour E, Short NJ, Senapati J, Jain N, Huang X, Daver N, et al. Mini-hyper-CVD plus inotuzumab ozogamicin, with or without blinatumomab, in the subgroup of older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: long-term results of an open-label phase 2 trial. *Lancet Haematol* n.d.;1;10(6):e4.
- [75] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2018;378:439–48. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709866>.
- [76] Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet* 2021;398:491–502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01222-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01222-8).
- [77] Chiesa R, Georgiadis C, Syed F, Zhan H, Etuk A, Gkazi SA, et al. Base-Edited CAR7 T Cells for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2023;389:899–910. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2300709>.
- [78] Jaime-Perez JC, Rodriguez-Romo LN, Gonzalez-Llano O, Chapa-Rodriguez A, Gomez-Almaguer D. Effectiveness of intrathecal rituximab in patients with acute lymphoblastic leukaemia relapsed to the CNS and resistant to conventional therapy. *Br J Haematol* 2009;144:794–5.
- [79] Weisdorf DJ, Billett AL, Hannan P, Ritz J, Sallan SE, Steinbuch M, et al. Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997;90:2962–8. <https://doi.org/10.1182/blood.v90.8.2962>.
- [80] Marks DI, Kebriaei P, Stelljes M, Gökbuget N, Kantarjian H, Advani AS, et al. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation after Inotuzumab Ozogamicin Treatment for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019;25:1720–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.04.020>.
- [81] Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123:843–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-529008>.

- [82] Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela J-M, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:3711–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-627935>.
- [83] Shen S, Chen X, Cai J, Yu J, Gao J, Hu S, et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6:358–66. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5868>.
- [84] Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015;121:4158–64. <https://doi.org/10.1002/cncr.29646>.
- [85] Giebel S, Czyz A, Ottmann O, Baron F, Brissot E, Ciceri F, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2016;122:2941–51. <https://doi.org/10.1002/cncr.30130>.