



PETHEMA

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

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

Apoyo Clínico

Dr Pere Barba
Servicio de Hematología
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
pebarba@vhebron.net

Dr Rodrigo Martino
Servicio de Hematología
Hospital de Sant Pau. Barcelona
rmartino@hsp.santpau.es

Dr José M^a Ribera
Servicio de Hematología Clínica
ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona
jribera@iconcologia.net

**Este documento es simplemente una guía para el tratamiento de los pacientes con LAL
sin cromosoma Filadelfia en situación de recaída o refractariedad**

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



INDICE

1. Introducción
2. Objetivos
3. Criterios de inclusión **de los pacientes en la guía**
4. Criterios de exclusión
5. Pruebas iniciales
 - 5.1. Recomendadas
 - 5.2. Recomendables
6. Definiciones empleadas en el estudio
7. Diseño de la guía clínica y tratamiento
 - 7.1. Normas generales
 - 7.1.1. Casos particulares
 - 7.2. Prefase
 - 7.3. Quimioterapia de inducción
 - 7.4. Evaluación al final de la inducción-1
 - 7.5. Quimioterapia de reinducción
 - 7.6. Evaluación al final de la reinducción
 - 7.7. Tratamiento de consolidación
 - 7.8. Evaluación al final de la consolidación
- 7.9. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
 - 7.9.1. Trasplante alogénico mieloablativo
 - 7.9.1.1. Sangre periférica o médula ósea
 - 7.9.1.2. Sangre de cordón umbilical
 - 7.9.2. TPH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida
 - 7.9.2.1. Sangre periférica o médula ósea
 - 7.9.2.2. Sangre de cordón umbilical
8. Bibliografía
9. Figuras



1. INTRODUCCION

Los pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto que sufren una recaída tienen muy mal pronóstico, con una probabilidad de supervivencia global del 10-15%¹⁻³ (figura 1). En estos pacientes, el único tratamiento eficaz para lograr segundas remisiones completas (RC) prolongadas es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Existe evidencia suficientemente sólida del efecto *graft-versus-leukemia* en LAL con alo-TPH con acondicionamiento mieloablativo⁴⁻⁵ y, cada vez más, con el alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida⁶. La probabilidad de alcanzar una RC en la LAL refractaria o en recaída precoz parece situarse por encima del 40%, aunque la duración de la respuesta suele ser corta (inferior a 6 meses)⁷. Por ello, en caso de no disponer de donante familiar, parece razonable priorizar la rapidez de disponibilidad de un donante a esperar el donante ideal (compatibilidad completa a nivel de HLA, status serológico de donante y receptor y otras variables). Otra consideración importante viene dada por los resultados insatisfactorios que se obtienen con el alo-TPH como tratamiento único de los pacientes en recaída, especialmente en aquellos que presentan una recaída franca (>5% blastos en medula ósea). Por ello, resulta deseable que los pacientes se hallen en segunda RC y, a ser posible, sin enfermedad residual (ER) detectable.

En un estudio efectuado en el grupo PETHEMA los principales factores pronósticos para la supervivencia de los pacientes con LAL en recaída fueron la edad (mejor pronóstico si menos de 45-50 años) y el intervalo entre la RC y la recaída (mejor pronóstico si intervalo >2 años)³ (Figuras 2 y 3). Otros estudios han confirmado estos factores pronósticos^{7,8} y parecen demostrar que el tratamiento precoz o la baja masa tumoral en la recaída parecen tener un impacto en la supervivencia.

Cabe destacar que la mayoría de los pacientes en recaída habrán recibido una intensidad de tratamiento importante (algunos incluso un TPH previo), por lo que se deberá tener en cuenta la toxicidad del tratamiento de rescate,



de forma que dicho tratamiento no comprometa la viabilidad del futuro alo-TPH.

No existe una pauta establecida para el tratamiento de los pacientes con LAL en recaída, por lo que la presente guía clínica persigue homogeneizar y, si es posible, mejorar el tratamiento de estos pacientes de muy alto riesgo.



2. OBJETIVOS

2.1. General

Se pretende incentivar y facilitar, en el contexto de un grupo cooperativo, el tratamiento homogéneo de los pacientes adultos con LAL sin cromosoma Filadelfia en situación de recaída o refractariedad.

2.2. Específicos

1. Evaluar la tasa de RC tras el tratamiento de rescate en pacientes con LAL refractaria o en recaída.
2. Evaluar la aplicabilidad y los resultados del TPH alogénico en pacientes con LLA en recaída o refractaria con enfermedad quimiosensible.
3. Comparar los resultados de la presente guía terapéutica con los datos retrospectivos de pacientes con LLA refractaria o en recaída tratados con los protocolos PETHEMA (LLA-AR-93 y LLA-AR-2003) reportados al registro de PETHEMA.

3. CRITERIOS DE INCLUSION DE LOS PACIENTES EN LA GUIA

Todos los siguientes:

- LAL refractaria o en recaída
- Edad de 15-65 años (los pacientes de más de 65 años se incluirán a criterio del equipo médico que les atienda)
- Estado general adecuado (escala de ECOG 0-2), o >2 si es debido a LAL

4. PACIENTES A LOS QUE SE PUEDE APLICAR ESTA GUIA CLINICA

Pacientes con LAL con cualquiera de los siguientes características:

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



7. Estado general afectado (grados 3 y 4 de la escala de ECOG), no atribuible a la LAL.

5. PRUEBAS INICIALES

5.1.Recomendadas

- Anamnesis y exploración física completa
- Evaluación del estado general (escala de la OMS)
 - Grado 0: actividad normal
 - Grado 1: sintomático pero ambulatorio
 - Grado 2: encamado < 50% del tiempo
 - Grado 3: encamado > 50% del tiempo
 - Grado 4: encamado de forma permanente
- Hemograma completo
- Estudio básico de la coagulación (plaquetas, actividad de protrombina, TTP, fibrinógeno y PDF o dímeros de fibrina).
- Bioquímica sérica, con pruebas de la función hepática y renal, ionograma, glucemia, uricemia, proteinograma y LDH.
- Serologías frente a VHB, VHC y VIH
- Radiografía de tórax
- ECG
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica a los pacientes de más de 50 años o los que tengan antecedente de cardiopatía.
- Aspirado medular, con tinción de May-Grünwald—Giemsa
- Biopsia de médula ósea en caso de aspirado “seco”. Se recomienda efectuar improntas con estudio morfológico y por FISH si es posible
- Estudio inmunofenotípico de m.o (preferentemente) o s.p., con los siguientes marcadores:
 - Línea B: CD19, CD20, CD22, CD79a citoplasmático, CD38, cadenas μ intracitoplásmicas y slg.
 - Línea T: CD3 citoplasmático (cCD3), CD3 de superficie (sCD3), CD7, CD2, CD5, CD1a y CD4/CD8.
 - Otros: CD10, TdT, HLA-Dr, CD 34, CD45
 - Línea mielóide: CD13, CD14, CD15, CD33 y anti-mieloperoxidasa.

NOTA: el estudio inmunofenotípico a efectuar guardará correlación con el estudio efectuado al paciente en el momento del diagnóstico de la LLA. Así se podrán evaluar los fenotipos aberrantes, que servirán de base para la detección de la ER

- Citogenética: se aconseja cultivo corto de 24 horas y análisis según las normas internacionales ISCN 1995.
- Examen citológico del líquido cefalorraquídeo tras citocentrifugación.
- Biología molecular o FISH
 - Reordenamiento *BCR-ABL* en los enfermos con LAL de línea B,



- Reordenamiento *MLL (ALL1/AF4)* en las LAL con marcadores mieloides y en las alteraciones de 11q23.

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

- Biobanco: se aconseja guardar células, DNA o RNA. Disponer de muestras guardadas podría ser de gran utilidad de cara a incluir a los pacientes en futuros ensayos clínicos o en estudios de investigación.
- **5.2. Recomendables**
 - Determinación del índice mitótico (citometría de flujo)
 - Estudio de los reordenamientos de los genes que codifican la síntesis de cadenas pesadas y ligeras de Ig o del receptor T (TCR).
 - Otros estudios genéticos, a criterio del centro donde se atienda el paciente

6. DEFINICIONES EMPLEADAS EN LA GUIA

1. **LAL**. Presencia de >20% de linfoblastos en la medula ósea (OMS).
2. **Muerte en inducción**. Muerte durante el tratamiento de inducción independientemente de la causa y del estado de respuesta de la LAL.
3. **Remisión completa (RC)**
 - **Morfológica**. Desaparición de las manifestaciones clínicas atribuibles a la LAL, Hb >100 g/L con independencia transfusional, granulocitos >1x10⁹/L, plaquetas >100x10⁹/L (sin necesidad de soporte) y medula ósea normocelular (MO), con menos de un 5% de blastos y sin blastos en el LCR.
 - **Morfológica con recuperación incompleta**. Los anteriores criterios pero con neutropenia (<1x10⁹/L) o plaquetopenia (<100x10⁹/L) residuales.
 - **Citogenética**. RC morfológica con citogenética normal, en el caso de que se hubieran detectado alteraciones.
 - **Inmunofenotípica**: <0,1% células con inmunofenotipo leucémico.
4. **Enfermedad quimiosensible**: <10% de blastos en medula ósea tras la inducción.
5. **Fracaso**. Falta de obtención de RC morfológica o de enfermedad quimiosensible después del tratamiento de inducción.



6. **Recaída**. Detección de >5% de blastos en m.o. en un paciente que había alcanzado la RC, o demostración inequívoca de afección leucémica extramedular.
7. **Progresión incipiente**. Detección de una ER >0,1% en dos determinaciones consecutivas en pacientes en RC morfológica que habían presentado ER < 0,1% en algún momento previo.
8. **Supervivencia global**. Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la fecha de muerte por cualquier causa o la fecha del último control.
9. **Supervivencia libre de recaída/supervivencia libre de leucemia**. Intervalo de tiempo entre la fecha de la RC hasta la recaída, muerte por cualquier causa o último control.
10. **Duración de la RC**. Intervalo de tiempo entre la fecha de la RC y la de la recaída o último control en RC.
11. **Supervivencia libre de evento**. Intervalo de tiempo entre el diagnóstico hasta el fracaso terapéutico, recaída, muerte por cualquier causa o último control del paciente.

7. DISEÑO DE LA GUIA CLINICA Y TRATAMIENTO

7.1. Normas generales.

Es importante asegurarse que el paciente refractario o en recaída sea considerado candidato potencial a un alo-TPH. Al constatar la recaída, se realizará el **estudio HLA del paciente y sus hermanos** (si no se había practicado al diagnóstico). Si el paciente no dispone de familiares histocompatibles se procederá inmediatamente a una búsqueda de donante no emparentado (DNE) incluyendo progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical (SCU). En caso de que el centro tratante no realice alguna de estas modalidades de trasplante alogénico se recomienda contactar lo antes posible con el centro de referencia para agilizar los trámites del mismo. Cabe recordar, una vez más, que para estos pacientes es esencial poder proceder al alo-TPH en el mínimo tiempo posible una vez obtenida la respuesta al tratamiento.

Ante la sospecha de recaída y mientras se efectúan los estudios iniciales, se puede iniciar el **tratamiento de prefase** con dexametasona. Una vez confirmada la recaída se administrará el **tratamiento de inducción**. La reevaluación se practicará mediante aspirado medular en el día 28-35 o cuando se documente la recuperación hemoperiférica. Si no se constata enfermedad quimiosensible (<10% blastos) el enfermo no seguirá la presente guía terapéutica



y se efectuaran otros tratamientos alternativos, a criterio del equipo médico que atiende al enfermo.

En función de la disponibilidad de donante y del grado de respuesta se administrará el tratamiento de consolidación, una reinducción o se procederá directamente al alo-TPH.

- Los pacientes que presenten una **RC citológica tras la inducción, una ER < 0,1% y tengan opción de recibir un trasplante alogénico en < 30 días** no recibirán tratamiento de consolidación y se procederá directamente al alo-TPH.
- Los pacientes que **presenten RC citológica pero con ER > 0,1% o aquellos con ER < 0,1% a quienes no se prevé posible realizar un alo-TPH en un plazo < 30 días** recibirán el tratamiento de **consolidación**. El objetivo de dicho tratamiento es mantener la enfermedad estable (o reducir la ER si existe) con la mínima toxicidad previa al TPH.
- **Los pacientes con enfermedad quimiosensible (<10% de blastos) tras la inducción** recibirán el tratamiento de **reinducción (o segunda inducción)**.

Cabe recordar que para los pacientes con LLA refractaria o en recaída resulta muy importante poder proceder a un alo-TPH lo antes posible para evitar recaídas precoces. Como norma general, se priorizará un donante aceptable (DNE 9/10, SCU) a un donante excelente (HLA 10/10, con status serológico de infecciones ideal,...), aunque la elección final del donante se decidirá según los estándares de cada centro.

Al final de la guía figura el **esquema de tratamiento** (Figura 4)

7.1.1 Casos particulares

7.1.1.1 Detección de ER en pacientes en RC en el curso de tratamiento de primera línea o durante el seguimiento (**progresión incipiente**)

En los pacientes sin alo-TPH previo que presenten positivización de la ER durante el tratamiento de primera línea (p.ej. PETHEMA-LLA-AR-2011), se procederá a su recomprobación en 2-3 semanas. Si se confirma la positividad (> 0,1%) y el paciente persiste en remisión citológica (progresión incipiente) se procederá con el tratamiento de consolidación (ver más adelante y figura 4), al mismo tiempo que se busca un donante.

7.1.1.2 Recaída tardía (>2 años desde el diagnóstico)

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



7.1.1.3 Recaída o progresión en pacientes que hayan recibido FLAG-IDA durante el tratamiento de primera línea

En estos pacientes (p.ej los que hayan presentado una respuesta lenta tras tratamiento de inducción según PETHEMA-LLA-AR-2011) se recomienda **administrar directamente el tratamiento de reinducción** (punto 7.5)

7.2. Prefase

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

7.3. Quimioterapia de inducción

- Fludarabina 30mg/m² +1 al +5
 - ARA-C 1g/m²/12h +1 al +5
 - Idarubicina 12 mg/m² +1,+3,+5
 - PDN: 60 mg/m², i.v. o p.o., días +1 a +5, 30 mg/m², +6 a +10, 15mg/m² +11 a +15
 - Quimioterapia intratecal
 - *Profiláctica*: se administrará en los pacientes con SNC-1 o punción lumbar traumática sin blastos
 - Metotrexato (MTX): 12 mg días 1 y 22
 - Citarabina (ARA-C): 30 mg días 1 y 22
 - Hidrocortisona: 20 mg días 1 y 22
 - *Terapéutica*: se administrará en casos de SNC-2, SNC-3 o si punción lumbar traumática con blastos
 - Metotrexato (MTX): 12 mg
 - Citarabina (ARA-C): 30 mg
 - Hidrocortisona: 20 mg
- Frecuencia: cada 3-4 días, hasta desaparición de los blastos en el LCR, mas 2 administraciones adicionales. No deben administrarse menos de 5 dosis de tratamiento intratecal.

7.4 Evaluación al final de la inducción (día 28 o en el momento en que se constate la recuperación hemoperiférica).

Se efectuara un AMO con **estudio morfológico**, genético y molecular si se precisa, y con **determinación de la ER mediante citofluorometría**.

- Pacientes en RC y ER <0,1%: **Consolidación o alo-TPH directo en función de la disponibilidad de donante** (ver punto 7.1 y Figura 4).
- Pacientes en RC morfológica pero ER>0,1%: **consolidación**
- Pacientes sin RC morfológica con enfermedad quimiosensible: **Reinducción**



- Pacientes en refractariedad: saldrán del protocolo y se tratarán según criterio de cada centro. Si el paciente no es incluíble en un ensayo clínico se recomienda el siguiente esquema de tratamiento:
 - Clofarabina 40 mg/m²/d IV días 1, 2, 3, 4, 5 (2 horas antes de cada dosis de ciclofosfamida).
 - Ciclofosfamida 400 mg/m²/d IV en infusión de 2h. d 1, 2, 3, 4, 5.
 - Prednisona 40 mg/m²/d IV/PO días -1 a 5 (30 min antes de la clofarabina).

7.5 Tratamiento de reinducción

- DXM:
 - 20 mg/m² y día, p.o. o i.v. días 1-5
 - 10 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 6
 - 5 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 7
 - 2,5 mg/m² y día, p.o. o i.v., día 8
- VCR: 1,5 mg/m², i.v., días 1 y 8
- MTX: 3 g/m², i.v., en 24 horas, día 1 para LAL de línea B y 5 g/m² para LAL de línea T.
 - En pacientes de más de 50 años, reducir el MTX a 1,5 g/m² en ambos tipos de LAL.
 - Para su administración, y la del tratamiento de rescate, deben seguirse las normas que se especifican más adelante.

7.6. Evaluación del paciente tras la reinducción

Se efectuará un AMO con **estudio morfológico** y con **determinación de la ER mediante citofluorometría**. Los pacientes que presenten RC serán candidatos a recibir un alo-TPH. Aquellos que no alcancen RC después del tratamiento de reinducción saldrán del protocolo y se tratarán según criterio de cada centro.

7.7 Tratamiento de consolidación

Aquellos pacientes que alcancen una RC con ER > 0,1% o una RC independientemente de la EMR y no puedan recibir un alo-TPH en un plazo inferior a 30 días desde la RC recibirán tratamiento de consolidación.

- VCR: 1,5 mg/m², i.v., días 1, 8, 15 y 22
- PDN:
 - 60 mg/m², días 1-7
 - 40 mg/m², días 8-14
 - 20 mg/m², días 15-21
 - 10 mg/m², días 22-28
- Asparaginasa 10.000 UI/m², días 2-5 y 9-12



7.8. Evaluación del paciente tras la consolidación

Se efectuará un AMO con **estudio morfológico** y con **determinación de la ER mediante citofluorometría**. Los pacientes que presenten RC serán candidatos a recibir un alo-TPH. Aquellos que no alcancen RC después del tratamiento de reinducción saldrán del protocolo y se tratarán según criterio de cada centro.

7.9. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

7.9.1. TPH alogénico mieloablativo

La fuente de progenitores hematopoyéticos será la médula ósea, los progenitores de sangre periférica movilizados con G-CSF o los progenitores de SCU

7.9.1.1 Sangre periférica o médula ósea

1. *Indicaciones:*

- Edad \leq 50 años, no TPH previo, sin comorbidades que contraindiquen TPH mieloablativo[§].
- *Acondicionamiento recomendado*
 - Ciclofosfamida: 120 mg/kg, repartidos entre los días -6 y -5
 - Irradiación corporal total (ICT) fraccionada (dosis total 12 Gy) días -3 a -1
- *Acondicionamiento alternativo*
 Aquellos pacientes que hayan recibido ICT previa, o a los que no se pueda administrar radioterapia por cualquier motivo, se recomienda el siguiente esquema:
 - Busulfan (dosis original 3 mg/kg/d -7 a -4, total 12 mg/kg)
 - Ciclofosfamida (60 mg/kg/d, d -3 y -2, dosis total 120 mg/kg)
 - Thiotepa (dosis plena 4 mg/kg/d días -7, -6, dosis total 8 mg/kg)

En pacientes con una diferencia HLA (7/8 estudiando HLA A, -B, -C y DRB1) se recomienda la adición de ATG 2 mg/kg días -4, -3 y -2.

NOTA: recordar la administración de quimioterapia i.t. los días -7 y -3.

[§] A criterio de cada centro. Se recomienda usar el índice de comorbilidad del trasplante alogénico (HCT-CI)¹¹. Sin embargo, el umbral para no recomendar el TPH mieloablativo queda a criterio de cada centro, ya que no existe consenso ni evidencia clara en la bibliografía.



7.9.1.2 Sangre de cordón umbilical

Se aconseja incluir a los pacientes en los protocolos de ámbito nacional vigentes en la actualidad y seguir las especificaciones que figuran en los mismos en cuanto al acondicionamiento y manejo del TSCU

7.9.2. TPH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida

7.9.2.1 Sangre periférica o médula ósea

- *Indicaciones:*
 - A considerar en pacientes no candidatos a TPH mieloablativo.
- *Acondicionamiento*
 - *Acondicionamiento recomendado*
 - Fludarabina 30 mg/m² días -5, -4 y -3 (dosis total 150 mg/m²) en infusión de 1 hora
 - Thiotepa 5 mg/kg días -7, -6, (dosis total 10 mg/kg), en infusión de 2h, a administrar 2h después de acabar la fludarabina.
 - Busulfan 3,2mg/kg (iv) -4, -3
 - *Acondicionamiento alternativo*
 - Fludarabina: Se administrará en los días -8, -7, -6, -5 y -4 en dosis de 30 mg/m² en infusión IV de 30 minutos. Su dosificación se basará en el peso real.
 - Melfalán: Se administrará en dosis de 70 mg/m² los días -3 y -2, en bolus de 15 minutos. Se empleará la pauta de hidratación estándar que se emplea con el melfalán a dosis intermedias/altas.

En pacientes con una diferencia HLA (7/8 estudiando HLA A, -B, -C y DRB1) se recomienda la adición de ATG 2mg/kg días -4, -3 y -2.

NOTA: recordar la administración de quimioterapia i.t. los días -7 y -3.

7.9.2.2. A partir de progenitores de SCU

1. *Protocolo GETH alo-SCU-TIR [en preparación] (recomendado para TPH de sangre de cordón umbilical)*



8. BIBLIOGRAFIA

1. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer* 1999; 86:1216–1230.
2. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, 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;109:944-950
3. A Oriol, S Vives, JM Hernandez-Rivas, M Tormo, I Heras, C Rivas, C Bethencourt, F Moscardó, J Bueno, C Grande, E del Potro, R Guardia, S Brunet, J Bergua, T bernal, MJ Moreno, C Calvo, P Bastida, E Feliu, JM Ribera. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials from the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 2010; 95: 589-596.
4. Nishiwaki S, Inamoto Y, Sakamaki H, Kurokawa M, Iida H, Ogawa H, Fukuda T, Ozawa Y, Kobayashi N, Kasai M, Mori T, Iwato K, Yoshida T, Onizuka M, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia: comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete remission. *Blood*. 2010 Nov 18;116(20):4368-75.
5. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*. 2011;25(2):259-65
6. Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socié G, Esteve J, Tabrizi R, Nagler A, Rocha V; Acute Leukemia Working Party of EBMT. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2010;116:4439-43.



7. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): An MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*.2007.109:944-950
8. O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Cortes J, Borthakur G, Pierce S, Garcia-Manero G, Kantarjian HM. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. *Cancer*. 2008 Dec 1;113(11):3186-91.
9. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F, Garcia-Manero G, Borthakur G, Ferrajoli A, Verstovsek S, Ayoubi M, Rytting M, Feliu J, Kantarjian HM. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011 Feb 1;11(1):54-9.
10. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, Ravandi F, Verstovsek S, Jorgensen JL, Bueso-Ramos C, Andreeff M, Pierce S, Garris R, Keating MJ, Cortes J, Kantarjian HM. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3880-9
11. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106:2912-9



9. FIGURAS

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

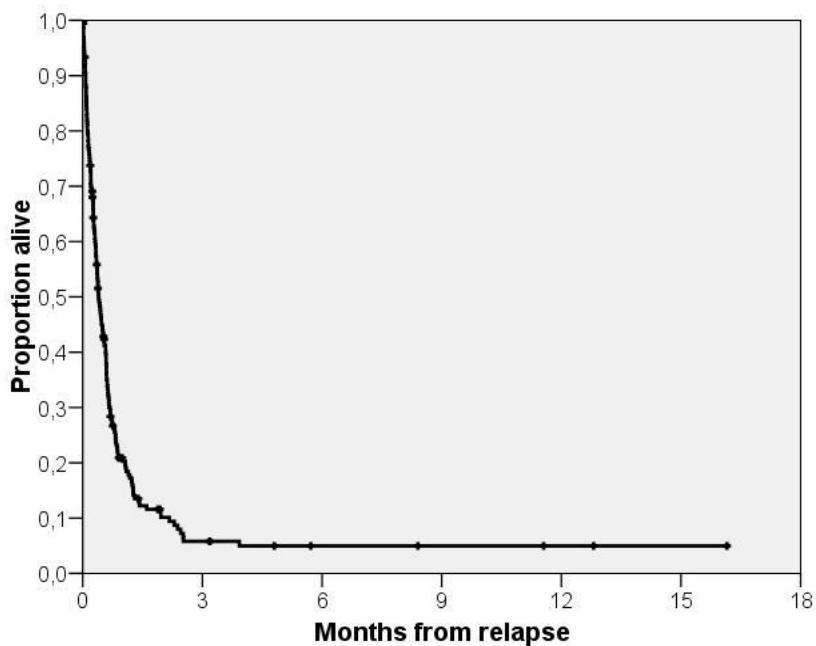


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad en función de la edad y del momento de la recaída.

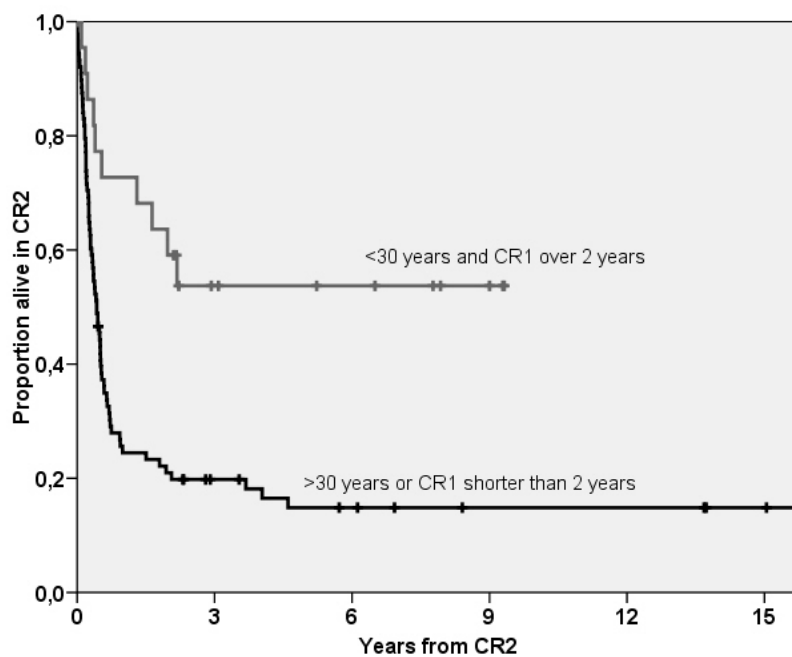




Figura 3. Supervivencia global en función de la edad y del momento de la recaída.

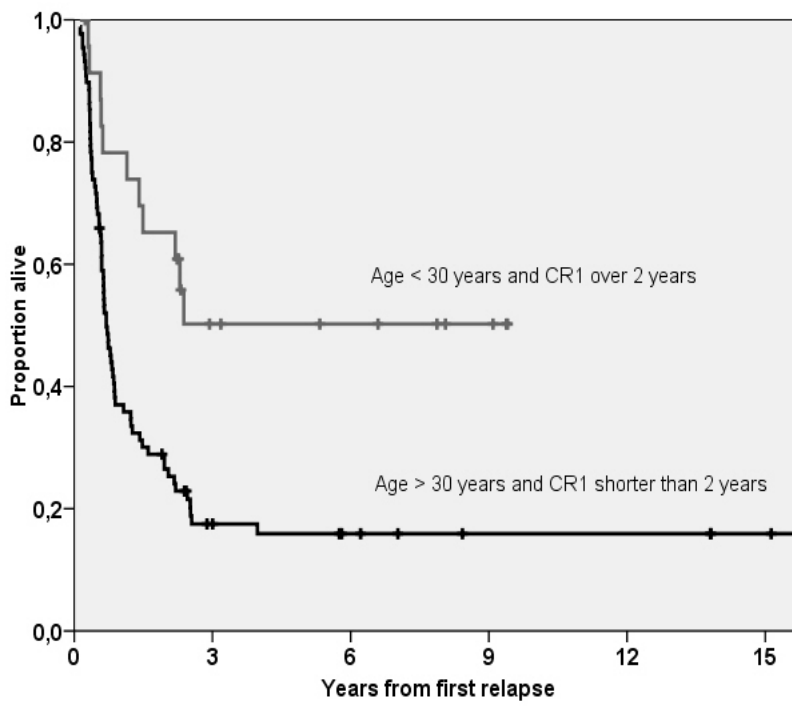




Figura 4. Esquema de tratamiento de la guía clínica para recaída de LLA

