**TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA**

**Curso Virtual de Leucemia Linfoblástica Aguda**

*Dr. Bonell Patiño Escobar*

*Médico especialista en Medicina interna*

*Sub-Especialista en Hematología*

*Hematólogo Instituto Nacional de Cancerología E.S.E – Hospital Universitario Clínica San Rafael*

*Miembro del grupo de Leucemias Agudas Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.*

**OBJETIVOS DEL MÓDULO**

* Identificar los factores de riesgo adversos tanto clínicos como citogenéticos de la leucemia linfoblástica agudas y su implicación terapéutica.
* Reconocer las indicaciones de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.
* Reconocer las nuevas estrategias de tratamiento en leucemia linfoblástica actualmente utilizadas alrededor del mundo.

**INTRODUCCIÓN**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una transformación y proliferación neoplásica de las células progenitoras linfoides B, T o NK en la médula ósea, sangre y tejidos extra-medulares. En adultos, la LLA de células B es la de mayor incidencia siendo la leucemia de células T solo el 25% de los casos presentados. Si bien la mayoría de casos de leucemia linfoblástica aguda se da en niños, esta afecta a los adultos con un comportamiento más agresivo. La incidencia de esta enfermedad está estimada en 1,6 por 100.000 habitantes en Estados Unidos, con 1400 muertes en 2016 con un estimado de 6590 casos nuevos(1–3).

En Colombia según los datos de la situación del cáncer 2016, la prevalencia de la Leucemia linfoblástica aguda estuvo ubicada en el vigésimo primer lugar de la población total de pacientes con diagnóstico de cáncer, además de ser la cuarta neoplasia hematológica en pacientes mayores de 18 años, afectando principalmente a los pacientes entre 18 y 29 años. Aunque esta enfermedad tiene una prevalencia mayor en niños y adultos jóvenes, la incidencia tiene un doble pico, el primero ya mencionado y el segundo alrededor de los 50 años, con un pronóstico muy malo para los pacientes mayores. Según la cuenta de alto costo, para 2015 la prevalencia de esta enfermedad en mayores de 18 años se situó en 1,8 casos por cada 100.000 habitantes y en 2016 en 2,2 casos por cada 100.000 habitantes. La morbimortalidad en los dos periodos de análisis presentó un aumento en la prevalencia, mientras la mortalidad permaneció estable, sin embargo la mortalidad superó la incidencia para ambos periodos analizados, lo que pone de manifiesto la alta agresividad de esta neoplasia(2,4).

El pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda ha mejorado en las últimas décadas, particularmente para pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Actualmente la terapia de alta intensidad basada en esquemas de quimioterapia con combinación de agentes citotóxicos alcanza tasas de respuesta mayores o iguales al 90%. A pesar de las altas tasas de respuesta a la inducción con quimioterapia, solo un 30 a 40% de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda alcanzan remisiones a 5 años. Sin embargo la mayoría de pacientes presentan recaídas requiriendo protocolos de rescate con un pronóstico incierto con tasas de respuesta que varían entre un 18 a 45%, siendo este grupo de pacientes (recaídos/refractarios) quienes tienen un pronóstico más adverso, con supervivencia a 5 años de aproximadamente un 10% (2,5–7).

Es por esto que la leucemia linfoblástica aguda continúa siendo un reto diagnóstico y terapéutico a pesar de los avances alcanzados en los últimos años. Teniendo en cuenta que el cuadro clínico inicial se deriva de un síndrome de fallo medular como consecuencia de la infiltración de la médula ósea por células tumorales que impiden una adecuada hematopoyesis y génesis de los componentes celulares normales de la sangre, la hemorragia, infección y anemia severa, requieren de una identificación e intervención urgente para evitar complicaciones y mortalidad temprana. La agresividad de la enfermedad nos obliga a realizar un adecuado diagnóstico y tratamiento de la mano de los avances diagnósticos y terapéuticos con los nuevos agentes que día a día aparecen de forma vertiginosa, con lo que esperamos se pueda a futuro corto mejorar el pronóstico de este tipo de entidades.

**CLASIFICACIÓN Y FACTORES DE RIESGO**

La clasificación de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) ha evolucionado en el tiempo: La clasificación inicial, conocida como la clasificación Franco-Americano-Británica (FAB - French American British), propuesta en 1976 estaba basada netamente en la morfología celular, estableciendo el tamaño celular, características del citoplasma, nucléolo, presencia o no de vacuolización y basofilia. De esta manera se clasificaba la leucemia como L1, L2 y L3(8). Sin embargo solo hasta 21 años después, en 1997, se hizo la primera propuesta por parte de la Organización mundial de la salud (OMS) de establecer una clasificación basada en la morfología y perfil citogenético de las células tumorales(9). Posteriormente en el 2008, se clasificó la LLA en dos sub tipos grandes: LLA de células B con anormalidades genéticas recurrentes y LLA-B no especificada, eliminándose la leucemia de Burkitt, entidad descrita en la clasificación de 1997, incluyéndose dentro de una misma entidad conjuntamente con el linfoma de Burkitt(10). En el 2016, dos entidades provisionales adicionales se enlistaron en la clasificación de la OMS, caracterizadas por hipodiploidia o hiperdiploidia con mutaciones del TP53(1,2,11). Tabla 1.

|  |
| --- |
| ***Tabla 1.*** *Clasificación de tumores hematopoyéticos y tejidos linfoides - OMS 2016 / Neoplasias de precursores linfoides*(1) |
| Leucemia / Linfoma Linfoblástico de células B no especificado |
| Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B con anormalidades genéticas recurrentes |
| *Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1* |
| *Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B con t(v;11q23.3);re-arreglos de KMT2A* |
| *Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B con t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1* |
| *Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B con hiperdiploidia (entidad provisional)* |
| *Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B con hipodiploidia (entidad provisional)* |
| *Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B con t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3* |
| *Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B con t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1* |
| *Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B, BCR-ABL1-like (entidad provisional)* |
| *Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B con iAMP21 (entidad provisional)* |
| Leucemia / Linfoma linfoblástico de células T |
| *Leucemia linfoblástica de precursores tempranos de células T (entidad provisional)* |
| Leucemia / Linfoma linfoblástico de células NK (entidad provisional) |

Tradicionalmente se han tenido en cuenta algunas características clínicas, como factores pronósticos al momento del diagnóstico, como son la edad y el recuento de leucocitos. El estudio del MRC UKALL XII/ECOG E2993 clasificó la enfermedad dependiendo de la presencia de los factores adversos al momento del debut de la enfermedad: Edad > 35 años, el recuento de leucocitos > 30 x 109 en LLA-B y > 100 x 109 para LLA-T. La clasificación se hacía en tres grupos dependiendo el riesgo: Estándar (sin factores de riesgo), riesgo intermedio (edad > 35 años o recuento de leucocitos elevado) y alto riesgo (edad > 35 años y leucocitos elevados). Además se encontró que estos eran factores independientes para definir la supervivencia libre de enfermedad y global(2,12).

Aunque estas características clínicas juegan un rol importante en la definición del pronóstico y guía la terapia, la clasificación clínica dejaba un rango amplio de pacientes por fuera de su categoría: un 40 a 50% de pacientes de riesgo estándar presentaban recaídas tempranas de la enfermedad con una supervivencia global a 5 años del 50% aproximadamente; mientras que en el grupo de pacientes de alto riesgo, entre un 20 - 25% de los pacientes no experimentaban recaídas, por lo que fue necesario establecer formas de clasificación más precisas(13).

Por otra parte, las alteraciones citogenéticas demostraron tener un mayor impacto en pronóstico y tratamiento, sobre todo la presencia de cromosoma filadelfia, t (9;22) (q34,1;q11,2). La prevalencia de esta alteración citogenética aberrante varía de acuerdo con la edad, incrementándose a medida que la población envejece, documentándose en LLA en un 15-50% de los casos. Si bien, tener cromosoma filadelfia t(9;22) era considerada una mutación de alto riesgo, con sobrevida global a un año del 10%, el desarrollo de inhibidores de tirosina quinasa (ITQ) ha mejorado considerablemente el pronóstico en este grupo de pacientes, por lo que su identificación al momento del diagnóstico tiene un rol vital en definir la adición de ITQ como parte de la estrategia de tratamiento (14).

Por lo demás, el cariotipo, ha demostrado predecir pronóstico cuando documenta otras alteraciones citogenéticas recurrentes en LLA filadelfia negativo, que están contempladas en la clasificación de la OMS han demostrado establecer otros subgrupos con resultados adversos, considerándose estas mutaciones como factores de riesgo citogenético de alto riesgo. Estás comprenden la t(4;11), KMT2A, t(8;14), cario tipo complejo (> 5 anormalidades cromosómicas), hipodiploidia (30-39 cromosomas) / cercanía a la triploidia (60-78 cromosomas)(2,15,16).

Por otra parte, pacientes con hiperdiploidia (> 50 cromosomas, pero <60), t(12;21) TEL-AML1 , t(1;19) E2A-PXB1 y del(9p) tienen un pronóstico mucho mejor. Varios grupos han demostrado que tener un perfil citogenético establecido desde el diagnóstico tienen un valor mucho más relevante que el recuento de leucocitos al diagnóstico(15–17).

En lo últimos años, varios grupos han demostrado la presencia de un perfil genético similar a las LLA filadelfia positivas, por lo que han sido llamadas LLA filadelfia – Like (Ph-Like), y están asociadas a una pobre respuesta a los agentes de quimioterapia, con la documentación de enfermedad mínima residual (EMR) positiva elevada y una pobre supervivencia(18). Si bien estos pacientes pueden tener un cariotipo normal en el estudio de citogenética convencional, el comportamiento clínico de la enfermedad en los pacientes Ph-Like es sumamente agresivo. La incidencia de Ph-Like parece incrementarse con la edad en las dos primeras décadas(19). Se calcula una incidencia aproximada de Ph-Like entre los pacientes con LLA del 12% entre las edades de 1 a 15 años, 21% entre las edades de 16 a 20 años, y hasta el 27% de las LLA en pacientes de 21 a 39 años, con una frecuencia aparentemente mayor entre los pacientes hispanos, lo que explicaría la alta refractariedad al tratamiento en los pacientes latinoamericanos (20).

Las alteraciones en la activación de quinasas se han identificado en un 91% de pacientes con LLA Ph-Like, con compromiso de ABL1, ABL2, CRLF2, CSF1R, EPOR, JAK2, NTRK3, PDGFRB, PTK2B, TSLP o TYK2, Mutación de secuencias de FLT3, IL7R o SH2B3. Las mutaciones de ABL1, ABL2, CSF1R, JAK2 y PDGFRB parecen producir proliferación independiente de citoquinas y activación por vía de fosforilación STAT5. Sin embargo, a la fecha no existe una alternativa terapéutica clara que muestre beneficio en este tipo de pacientes. Pacientes con LLA Ph-Like con mutaciones de ABL1, ABL2, CSF1R y PDGFRB han demostrado sensibilidad in vitro a Dasatinib; mutaciones de EPOR y JAK2 son sensibles a inhibidos de JAK como Ruxolitinib y mutaciones de ETV6-NTRK3 son sensible a Crizotinib(21).

Por otra parte, también se ha demostrado que la respuesta inicial a la terapia de inducción establece un factor pronóstico importante en la LLA. A lo largo de los años, se ha determinado la respuesta con la morfología y la identificación de blastos tumorales mediante microscopia de luz, considerándose repuesta morfológica la presencia de < 5% de blastos en la médula ósea. En los últimos años se ha vuelto rutinaria la identificación de la EMR mediante técnicas moleculares o citometría de flujo y/o reacción en cadena de polimerasa (PCR). La detección de enfermedad mediante técnicas que permitan una mayor profundidad en la identificación de enfermedad tumoral, ha permitido la introducción del concepto de EMR, la cual se define como la presencia de enfermedad molecularmente medible, con una técnica que permita identificación de material tumoral con una sensibilidad de 1 x10-4.

La presencia de EMR fue el factor de riesgo de mayor importancia para determinar una recaída, independiente del riesgo clínico, con un Hazard ratio de 5,22(13). Un meta-análisis publicado recientemente demostró el efecto pronóstico importante de la detección de la EMR. Un total de 23 artículos fueron incluidos para el análisis, de trabajos publicados entre 2012 y 2016, que incluían los datos de 5979 pacientes con datos disponibles sobre el estado de la EMR. El análisis primario revelo mejoría en la sobrevida libre de recaída a través de todos los estudios para pacientes que alcanzaron EMR negativa (Hazard ratio, 2,34; IC 95% 1,91-2,86). También se observó mejoría en la sobrevida global para pacientes que alcanzaron EMR negativa (Hazard ratio 2,19; IC 95% 1,63 – 2,94). No se observó diferencia en el impacto del estado de EMR en subgrupos basado en el estadío de la enfermedad, sensibilidad de la técnica utilizada para la detección de la EMR, umbral de detección de EMR, presencia o no de cromosoma Filadelfia, fenotipo histológico, grupo de riesgo, locación donde fue realizado el análisis de la EMR (laboratorio local o central), momento de análisis de EMR después de la inducción, método utilizado para la detección de EMR. A pesar de la heterogeneidad de los diseños de los estudios analizados, estos datos proveen un argumento de peso para establecer el estado de la EMR como una herramienta sumamente importante para determinar pronóstico y guiar la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con LLA-B (22).

Teniendo claro estos factores de riesgo y pronósticos, que son útiles en la toma de decisiones de tratamiento en LLA, es necesario aclarar el enfoque terapéutico de esta enfermedad en adultos y entender porque es diferente al de los niños. El tratamiento de la LLA en población pediátrica tiene tasas de cura mayores al 90%, con una diferencia significativamente menor en recaídas comparada a la población adulta. Si bien las tasas de respuesta a la inducción con quimioterapia en población adulta pueden alcanzar el 90%, es pertinente aclarar el concepto de “cura” en el cual no existe evidencia de enfermedad activa, ni recaídas, con periodos prolongados libres de enfermedad. Remisión en este caso hace referencia a alcanzar un grado de respuesta con tratamiento, en el que se identifican menos de 5% de población tumoral (bastos) en médula ósea(19).

Algunos de los elementos que se han identificado que justifican una peor respuesta en los adultos pueden incluir una mayor incidencia de genética de alto riesgo, tratamientos con una menor tasa de respuesta, incumplimiento con el tratamiento, intolerancia a tratamiento, poca estandarización de regímenes entre adultos, inclusión de una poca proporción de adultos diagnosticados con LLA en ensayos clínicos a diferencia de los pacientes pediátricos, en quienes un mayor ingreso a ensayos clínicos ha permitido obtener datos valiosos que han mejorado progresivamente el enfoque y tratamiento de pacientes con LLA en este grupo etario(16,19).

Además, se ha documentado de forma clara, que el mejor pronóstico de la LLA en niños va de la mano con una mayor identificación en factores de buen pronóstico dentro de la población pediátrica como la Hiperdiploidia, t(12;21) TEL-AML1; a diferencia de los adultos que presentan de forma más frecuente mutaciones de alto riesgo, como re-arreglos del gen MLL: t(4;11), t(11;19), t(9;11), t(9;11) (16) . Figura 1.

***Figura 1.*** *Porcentajes de frecuencia de alteraciones citogenéticas recurrentes de riesgo adverso y favorable entre niños y adultos con LLA-B*(16)*.*

Sin embargo, la mejoría progresiva del pronóstico de los pacientes adultos con LLA se ha observado entre otros, con la adaptación de regímenes de quimioterapia inspirados en protocolos pediátricos, mejor selección e identificación de los casos de alto riesgo citogenético lo que ha permitido una remisión temprana de estos pacientes para trasplante alogénico de progenitores hemapoyéticos como estrategia de consolidación, aumento en la disponibilidad de donantes disponibles, identificación y análisis de EMR en la toma de decisiones terapéuticas en este grupo de pacientes(16,19).

**TRATAMIENTO DE LLA-B FILADELFIA NEGATIVO**

El tratamiento de la LLA sigue siendo un reto terapéutico para la población adulta. Si bien, la gran mayoría de publicaciones e investigaciones concernientes a LLA está enfocada a la población pediátrica con tasas de cura muy altas, desafortunadamente no sucede lo mismo en los adultos. Cerca del 40% de los pacientes afectados con LLA tienen más de 20 años. Es por esto, que múltiples esfuerzos tratando de adaptar las terapias pediátricas a la población adulta se han realizado, sin embargo, las dosis de quimioterapia multi-agente infantil utilizada en adultos puede resultar muy tóxica. Varios análisis retrospectivos han procurado comparar los resultados entre los adolescentes y adultos jóvenes (AYA por las siglas en inglés de Adolescent and Young Adults) con LLA tratados con regímenes inspirados en protocolos pediátricos demostrando una clara superioridad de los esquemas de niños entre los AYA a diferencia de los regímenes de adultos.

El tratamiento con quimioterapia multi-agente en pacientes adultos con LLA está basado tradicionalmente en una inducción, consolidación, mantenimiento, con profilaxis de sistema nervioso central en intervalos durante la duración del tratamiento. La meta del tratamiento de inducción es restablecer la hematopoyesis normal, reduciendo de forma suficiente la infiltración tumoral y permitiendo a las células precursoras reiniciar la génesis de células hematopoyéticas. El eje principal del tratamiento de estas quimioterapias multi-agente están basadas en vincristina, corticosteroides y antraciclinas. La adición de agentes alquilantes como ciclofosfamida también ha sido pilar de algunos regímenes de quimioterapia con tasas de respuesta superiores (2,5,23).

Actualmente, los regímenes modernos de LLA inspirados en protocolos pediátricos están casi todos basados en Asparaginasa. El objetivo primario de estos regímenes están enfocados en mantener una depleción de asparagina por tiempos prolongados durante la terapia, enfocándose en la administración concomitante de otros medicamentos no aplasiantes como los esteroides o la vincristina, además de la profilaxis continua de sistema nervioso central con dosis escaladas de metotrexate y administración de quimioterapia intratecal, evitando la utilización de regímenes mieloablativos frecuentemente utilizada en regímenes de adultos(6,24–27).

Si bien, las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que son las más ampliamente utilizadas alrededor del mundo, recomiendan enfocar la terapia para LLA basado en el grupo de edad (AYA Vs Adulto), continúan haciendo la recomendación del protocolo de quimioterapia multi-agente con la que cada institución esté más familiarizada (28). Sin embargo, definir un punto de corte para establecer a que edad un paciente debe considerarse AYA o adulto ha sido complicada. Algunos estudios han propuesto una definición de AYA como adultos mayores de 18 años, hasta los 30, algunos hasta los 40, 45, e incluso otros autores han ido hasta edades de 50 y 60 años (6,24–28).

Sin embargo, estudios como el GRAALL2003, han demostrado que los pacientes con edad mayor a 45 años pueden exponerse a una toxicidad mayor de los agentes de quimioterapia, en particular la Asparaginasa(6,28). Para eliminar esta barrera, en el año 2006, el centro nacional de cáncer de los Estados Unidos (NCI – National CancerInstitute) y la fundación Lance Armstrong (Lance Armstrong Fundation), condujeron un grupo y programa de revisión sobre los problemas de cáncer en los AYA, con el ánimo de clarificar recomendaciones, enfocadas a establecer programas de prevención / control, epidemiología, riesgo, biología, acceso, seguridad en salud, modelos de cuidado médico, ensayos clínicos, investigación entre otros, en las que se definió como AYA los pacientes hasta los 40 años, definición adoptada de la misma forma por las guías de NCCN y por supuesto por el NCI. (28,29).

Una comunicación oral de la Asociación Colombiana de Hemato-Oncología (ACHO) en 2019, indica que los protocolos de quimioterapia más ampliamente utilizados en Colombia para tratamiento de LLA en adultos son: HyperCVAD, GRAALL 2003, PETHEMA ALL. Tabla 2.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 2.Protocolos de quimioterapia más frecuentemente utilizados en Colombia*** | | | | | |
| **Régimen** | **Nº pacientes** | **Edad** | **% Respuestas** | **Mortalidad a la inducción** | **Supervivencia global** |
| HyperCVAD (5) | 288 | 40 (15-92) | 92% | 5% | 38% a 5 años |
| PETHEMA ALL-93(30) | 222 | 27 (15-50) | 82% | 6% | 34% a 5 años |
| GRALL2003(6) | 225 | 31 (15-60) | 93% | 6% | 60% a 42 meses |
| BFM Aumentado(31) | 85 | 21 (13-39) | 94% | 2% | 73% a 3 años |
| CALGB9111(32) | 198 | 35 (16-83) | 85% | 8% | 40% a 5 años |
| FRALLE93(33) | 177 | 15 (15-19) | 94% | 5% | 78% a 5 años |

La Guía Colombiana para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años, realizada en el año 2017 por un panel de expertos en LLA de Colombia, enfoco las recomendaciones de tratamiento basada en los grupos de edad, enfocándose en la mejor evidencia disponible estableciendo 3 grupos de pacientes:

1. Pacientes jóvenes (18 a 21 años): La evidencia sugiere beneficio en el uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica, en términos de disminución de la mortalidad, aumento de la supervivencia libre de evento y de las tasas de remisión completa.
2. Adultos menores de 60 años: Se sugiere utilización de protocolo basado en la experiencia que tenga el centro de referencia en hematología, siendo los esquemas Hyper-CVAD, GRAALL-2003, MRC UKALL XII/ECOG E2993; GMALL y PETHEMA los que se han utilizado con mayor frecuencia y con los que se cuenta con mayor experiencia en Colombia. En los estudios encontrados, los resultados reportados en referencia a las tasas de remisión, supervivencia y mortalidad asociada al tratamiento son similares, sin poder definir un único protocolo de quimioterapia para esta población.
3. Adultos mayores de 60 años: Se debe determinar el manejo después de un análisis del riesgo beneficio, basados en alguna escala funcional validada para leucemias y/o teniendo en consideración el estado funcional y las comorbilidades presentes, más que la edad cronológica en sí misma, debido a la alta tasa de complicaciones derivadas de la toxicidad de los regímenes en este grupo de edad(34).

En Colombia existen datos disponibles sobre tratamiento de LLA. Un análisis retrospectivo, realizado en el Instituto nacional de cancerología en el 2007, obtuvo los datos de 83 pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de LLA de Novo tratados con protocolo HyperCVAD. La media de edad fue 24 años. La tasa de respuestas completas fue del 61%, con una mediana de supervivencia global de 11,3 meses (35). Otro análisis retrospectivo realizado en la clínica FOSCAL de Bucaramanga realizado por Sossa y cols, analizó 73 pacientes mayores de 18 años tratados con protocolo PETHEMA ALL entre 2013 y 2017, con un promedio de edad de 39 años. El 80% de los pacientes fueron clasificados como LLA de alto riesgo, con una supervivencia del 61,5% a un año y 22,9% a 3 años (36) .

Otros análisis en proceso de publicación con datos aportados amablemente por el autor, realizado en el Instituto Nacional de cancerología E.S.E, de Bogotá en el año 2019, por Valdés-Enciso y cols, compararon mediante un análisis retrospectivo por score de propensión, el resultado de la efectividad de los esquemas de quimioterapia HyperCVAD y GRALL2003. Fueron analizados los datos de pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de LLA de Novo. 177 pacientes fueron analizados (HyperCVAD = 137 y GRAALL2003 = 40). Después del aparejamiento se identificaron unas tasas de respuesta del 72,8% para HyperCVAD y 91,8% para GRAALL2003, con una mediana de supervivencia global de 14,5 vs 29,5 meses respectivamente (p=0,18). Si bien los datos muestran beneficio en el protocolo GRALL2003, las diferencias no fueron estadísticamente significativas y en el análisis multivariado, no fue posible demostrar que GRAALL2003 haya sido un factor pronóstico independiente de supervivencia (p=0.289, HR: 0.71).

Varios expertos nacionales e internacionales consideran que la inferioridad en los resultados en LLA en Colombia puede deberse bien a varios factores como una alta prevalencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo como Ph-like en Latinoamérica comparado con otro tipo de poblaciones. Desafortunadamente a la fecha no pueden ser identificados en Colombia los pacientes ph-like debido a la falta de acceso a pruebas de nueva generación para detección de estas alteraciones citogenéticas y moleculares(20). Otras barreras que podrían afectar dramáticamente los resultados en LLA en Colombia son la dificultad para acceso temprano a terapia, problemas administrativos y dificultad a ingreso a unidades de trasplante de médula ósea.

**TRATAMIENTO DE LLA-B FILADELFIA POSITIVO**

La identificación del cromosoma filadelfia se ha considerado tradicionalmente como una alteración citogenética de alto riesgo y por lo tanto de pronóstico adverso. Sin embargo, a la fecha, esta es la única alteración citogenética que una vez documentada se traduce en un cambio de conducta terapéutica. Antes del advenimiento de los inhibidores de tirosina quinasa (ITQ), la supervivencia entre los pacientes con LLA Ph+ a 5 años era de aproximadamente 5 a 20%, con una incidencia de Ph+ que aumenta acorde con la edad. La administración de los ITQ, de forma conjunta con la quimioterapia de alta intensidad, ha demostrado una mejoría muy notoria en los resultados en los pacientes con LLA Ph+(37).

Uno de los primeros reportes de quimioterapia + ITQ, fueron realizados con HyperCVAD + Imatinib. Este ensayo clínico comparó los resultados de pacientes con diagnóstico de LLA pH+ que fueron tratados con quimioterapia VAD, HyperCVAD (con o sin rituximab) e HyperCVAD + Imatinib, con tasas de respuesta de 52%, 66% y 93% respectivamente, después de un solo ciclo de quimioterapia (p=0,01). Además, la adición de Imatinib al tradicional HyperCVAD se tradujo en una mejoría de la supervivencia global de 54 vs 15% a 3 años (38).

Después de conocerse resultados de este tipo, con un impacto notorio en supervivencia global, era claro que los ITQ debían convertirse en parte fundamental de los protocolos de quimioterapia en pacientes con LLA Ph+.

Estudios con la implementación de ITQ de segunda generación como el dasatinib se realizaron, bajo la perspectiva de un ITQ con un perfil de resistencia superior al Imatinib, además de su conocida penetración a sistema nervioso central por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefalica. En el análisis de pacientes con HyperCVAD + Dasatinib, 72 pacientes fueron analizados, con una mediana de 55 años de edad. Se documentó 96% de respuestas completas, de los cuales el 83% habían alcanzado también una respuesta citogenética después de un solo ciclo, y el 93% alcanzaron una respuesta molecular mayor a las 4 semanas. Importante, saber que el 94% de los pacientes alcanzaron EMR negativa (evaluada por citometría de flujo) con una mediana de 3 semanas. La mediana de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fueron 31 y 47 meses respectivamente(39). A pesar que las respuestas son muy buenas con la adición del Dasatinib al protocolo HyperCVAD, el perfil de toxicidad de Dasatinib, se ve reflejado en los eventos adversos asociados en este protocolo, los cuales fueron sangrado por inhibición de la agregación plaquetaria, derrame pleural y pericárdico y elevación de transaminasas, evidente también en los estudios de leucemia mieloide crónica (2,40–42).

El grupo francés, realizó estudios prospectivos evaluando la eficacia de los protocolos GRAALL, con la adición de ITQ al régimen de quimioterapia para establecer tasas de respuesta y perfil de seguridad. El estudio GRAAPH2003 evaluó los resultados de la adición de Imatinib + GRAALL2003, en 45 pacientes con LLA Ph+ de Novo, demostrando una superioridad en supervivencia global comparado a cohortes previas como las evaluadas en el LALA-94, de 52% vs 20% a 4 años respectivamente (p=0,001). Sin embargo lo más llamativo de este análisis es que dentro de los pacientes que fueron llevados a trasplante de médula ósea(con la indicación del “alto riesgo” conferido por la presencia del cromosoma filadelfia), el 50% de los llevados a trasplante alogénico, 33% sin trasplante y 80% de los pacientes con trasplante Autólogo permanecían vivos al momento de último contacto (43).

El estudio, también del grupo francés, conocido como GRAAPH2005, demostró como un régimen de quimioterapia de intensidad reducida, con la adición del Imatinib, podría igualar las respuestas en los pacientes con quimioterapia de alta intensidad + ITQ, con una menor toxicidad y complicaciones. En este estudio, compararon altas dosis de Imatinib + Quimioterapia de intensidad reducida Vs HyperCVAD + Imatinib. 268 pacientes fueron evaluados. Se encontró un 98% Vs 91% de respuestas completas, en el brazo de GRAAPH Vs HyperCVAD + Imatinib (p= 0,006), dado por una menor mortalidad en la inducción. Las tasas de respuesta molecular mayor fueron similares (66% vs 54%), se encontró una supervivencia global muy similar también a 5 años del 45,6%. Si bien, en este estudio se encontró un beneficio claro del trasplante alogénico traducido en una mejoría del periodo libre de enfermedad y supervivencia global, es interesante recalcar que dentro del grupo de pacientes que alcanzaron respuesta molecular mayor, que no disponían de donante para ser llevados a trasplante alogénico, fueron llevados a trasplante Autólogo. El análisis realizado en los pacientes con respuesta molecular mayor que fueron llevados ya sea a trasplante Autólogo o alogénico, el resultado en términos de supervivencia global y periodo libre de enfermedad dentro de estos dos grupos fue el mismo. Este resultado podría atribuirse a una menor mortalidad NO asociada a recaída, del trasplante Autólogo(44).

Las tasas de respuesta de los protocolos de quimioterapia para LLA Ph+, con la adición de Imatinib o Dasatinib documentadas en los estudios clínicos, demostraron una eficacia nunca antes evidenciada, igualando los resultados de LLA Ph+ a los reportados con los protocolos para LLA Ph-, considerando que el riesgo adverso generado por la presencia de Ph+, podría revertirse con el advenimiento de los ITQ. Sin embargo, existe un grupo de pacientes con resistencia a los ITQ que no responden ni a Imatinib ni dasatinib. En el estudio HyperCVAD + Dasatinib, también se documentó la mutación T315I del BCR/ABL en este grupo de pacientes, como factor de resistencia a los ITQ (40).

El Ponatinib, es un potente ITQ de tercera generación, con actividad demostrada en leucemias Ph+ tanto para BCR/ABL1 “wild type” como para aquellos con mutación T315I (39,45). Un estudio fase 2 realizado por el MD Anderson Cáncer center, en Houston, Texas, analizó 76 pacientes con diagnóstico de Novo de LLA Ph+, tratados con HyperCVAD + Ponatinib. Con una mediana de 47 años fueron evaluados para tratamiento con HyperCVAD + Ponatinib, siendo este último dado a una dosis de 45 mg al día por los primeros 14 días de cada ciclo, y posteriormente 45 mg diarios por los demás ciclos. Sin embargo, después de haber tratado 37 pacientes, se hizo un enmiendo en el protocolo, cambiando la dosis a 30 mg diarios desde el ciclo 2, con una reducción adicional a 15 mg una vez el paciente alcanzara respuesta molecular completa (definida como una ausencia de cuantificación de BCR/ABL1). La supervivencia libre de eventos a 3 años fue del 70%. Los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes, fueron la infección en un 86%, elevación de transaminasas en 70%, incremento de bilirrubina 17%, hipertensión 16%, sangrado 13%, rash cutáneo 12%. Sin embargo hubo 2 fallecimientos por infarto agudo del miocardio al parecer como consecuencia del uso temprano de Ponatinib, ya que después de la revisión del protocolo, en el que se ajustó la dosis de Ponatinib, no se presentó ningún otro fallecimiento (45).

**ENFERMEDAD RECAIDA / REFRACTARIA**

Aproximadamente un 85 – 90% de pacientes van a remisión completa después de una quimioterapia de inducción de las anteriormente expuestas, tanto para LLA Ph+ como LLA Ph-. Sin embargo, un grupo grande de pacientes recaen. Múltiples regímenes de quimioterapia han sido analizados en enfermedad recaída / refractaria, demostrando tasas de respuesta variables. Sin embargo, los pacientes con LLA recaída / refractaria tienen un pronóstico mucho más sombrío. La supervivencia global para este tipo de pacientes a 3 años es de apenas el 11%. Cuando se realiza un sub-análisis por grupos, tanto los pacientes que han sido primarios refractarios (que no han demostrado respuesta alguna al tratamiento con quimioterapia multi agente), o aquellos que han respondido con una posterior recaída ya sea con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o sin ellos, exhiben una supervivencia a 3 años del 10 - 11%. Dentro del grupo de pacientes que respondieron al tratamiento, pero recayeron, y tuvieron una recaída temprana (menor a 6 meses), la supervivencia a 3 años es del 8%. Si la recaída fue tardía (más de 24 meses), la supervivencia en este mismo periodo de tiempo fue superior: 24%. Aquellos que se encuentran en una primera, segunda o tercera línea de rescate por enfermedad recaída / refractaria, tienen supervivencias a 3 años del 11%, 5% y 4% respectivamente(7,46).

En Colombia, uno de los protocolos más utilizados para enfermedad recaída / refractaria en LLA Ph-es el conocido IDA-FLAG. Existe un trabajo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E de Bogotá, en el que se analizaron 64 pacientes que fueron llevados a tratamiento de rescate con este protocolo, de los cuales 50 tenían diagnóstico de LLA recaída / refractaria. Se documentó una tasa de respuestas del 67%, con una mediana de supervivencia global: Si remisión: 270 días: No remisión: 98 días. P (log-rank) < 0,001. La supervivencia en función de: Recaídos: mediana de 275 días: Refractarios: 173 días. P (log-rank): 0,294)(47).

En pacientes con múltiples recaídas, la toxicidad es una limitante y las tasas de respuestas no son buenas. Bajo esta perspectiva, esquemas de rescate en monoterapia han sido contemplados como Vinorelbine, Clofarabina, Nelarabine, Topotecan, vincristina liposomal, con tasas de respuesta que no superan el 20%(2,48).

La proporción de mutación T315I del BCR/ABL1 en LLA Ph+ es cercana al 75% en los pacientes que recaen después de haber sido tratados con protocolos basados en dasatinib(40,45). El PACE trial, es un ensayo clínico fase 2, publicado en 2018 que buscaba evaluar la eficacia del Ponatinib en leucemias Ph+ (tanto leucemia mieloide crónica, como LLA Ph+), resistentes o intolerantes a dasatinib, o nilotinib, o pacientes con mutación de BCR/ABL1 T315I. Dentro de los pacientes incluidos, se analizaron los datos de 32 pacientes con LLA Ph+, de los cuales 10 habían sido intolerantes a los ITQ en mención y 22 tenían documentada la mutación T315I. La mediana de periodo libre de enfermedad fue de 3,0 meses, y la supervivencia global a 3 años fue del 12%. La respuesta citogenética mayor y respuesta citogenética completa se alcanzaron en el 47% y 38% respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los pacientes intolerantes, resistentes o portadores de la mutación T315Ien términos de respuesta (49).

A pesar de la modesta actividad de los agentes citotóxicos para alcanzar respuesta completa y por ende mejorar la supervivencia, la esperanza de los pacientes recaídos / refractarios continúa siendo el trasplante alogénico. Sin embargo, el advenimiento de los anticuerpos monoclonales y la terapia celular han surgido como una luz al final del túnel para este tipo de pacientes.

El antígeno de superficie CD19, se expresa en más del 90% de los blastos linfoides de precursores B (11) . El Blinatumomab es un anticuerpo bi-específico de célula T (BiTE: bispecific T cell–engager). El Blinatumomab se une simultáneamente a los linfocitos T citotóxicos CD3 positivos y a la célula B tumoral blástica CD19 positiva, lo que le permite a la célula T endógena reconocer y eliminar los blastos CD19 positivos, a través de la liberación de gránulos de granzima y perforinas de la célula T, produciendo un daño de membrana a la célula tumoral. Mediante este mecanismo, los BiTE, pueden activar las células T citotóxicas del paciente para producir lisis de las células tumorales (50).

Los primeros ensayos clínicos con Blinatumomab, mostraron resultados prometedores. Uno de los estudios iniciales, publicado en 2014, con 36 pacientes, demostró una tasa de respuesta del 69% en pacientes recaídos / refractarios, con una mediana de supervivencia global de 9,8 meses y supervivencia libre de recaída de 7,6 meses, permitiéndole al 52% de los pacientes ser llevados a trasplante alogénico (51). Entre 2012 y 2013, 189 pacientes fueron analizados con LLA Ph-, recaídos / refractarios para recibir Blinatumomab. Después de 2 ciclos de tratamiento, el 43% de los pacientes había alcanzado respuesta completa(52).

El estudio TOWER, fase III de Blinatumomab Vs quimioterapia estándar de elección dependiendo de cada centro evaluó la respuesta en más de 400 pacientes estudiados con LLA Ph- altamente tratados. Dentro de las características de los pacientes tratados con Blinatumomab en este estudio, el 42% de los pacientes habían tenido enfermedad refractaria a la primera terapia o a la terapia de rescate, un 28% estaban en recaída con una duración menor a 12 meses de la respuesta inicial, 42,1% se encontraban en su primer rescate, 33% en el segundo y 16% en la tercera línea de tratamiento. El 17% se encontraba en recaída después de trasplante alogénico. Se encontró un claro beneficio de Blinatumomab en todos los aspectos: Respuesta global: 44% vs. 25%; (P = <0.001). Supervivencia global 45% Vs 30% (p = 0,007). EMR negativa en las primeras 12 semanas fue 75% vs 48%. La mediana de sobrevida fue de 7,7 meses Vs 4,0 meses (HR 0,71; p = 0,012) (53).

Un análisis retrospectivo realizado por Enciso y cols, en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E, en Bogotá, que está en proceso de publicación analizó los resultados de Blinatumomab en 14 pacientes con LLA Ph-, recaidos / refractarios, con un promedio de 3 líneas de tratamiento con quimioterapia previamente recibidos. De ellos, el 50% había tenido compromiso de sistema nervioso central en algún momento de la enfermedad, por lo que fueron llevados a tratamiento con quimioterapia intratecal o radioterapia hasta documentar ausencia de enfermedad activa en liquido cefalorraquídeo previo inicio de Blinatumomab. enfermedad. Se documentó una tasa de respuesta completa del 71,4% después del primer ciclo de tratamiento con Blinatumomab.

El síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxícidad son los eventos adversos más frecuentes con la administración de blinatumomab diferentes a la toxicidad hematológica e infección. El síndrome de liberación de citoquinas severo esta descrito en aproximadamente el 5% de los pacientes. La toxicidad neurológica esta descrita en aproximadamente el 30% de los casos, siendo los eventos severos aproximadamente un 10%, con resolución del trastorno neurológico en casi todos los pacientes después de su suspensión. Los síntomas neurológicos más frecuentemente presentados relacionados con la toxicidad del Blinatumomabson, tremor, afasia, somnolencia, estado confusional, encefalopatía, convulsiones tónico crónicas generalizadas, desorientación y deterioro del estado de consciencia(46,50–60). El estudio TOWER reportó un 4,9% de síndrome de liberación de citoquinas y toxicidad neurológica 9,4% grado 3 y 4(53,55).

Un estudio evaluando los eventos neurológicos asociados a blinatumomab estableció que la mayoría de estos ocurrieron durante el primer ciclo, con una mediana de aparición a los 9 días y fueron usualmente grado 1 y 2. Los eventos grado 3 o mayores tuvieron una incidencia entre el 13 y 17%, que fueron manejadas satisfactoriamente con interrupciones de la infusión de blinatumomab y tratamiento con dexametasona. Los eventos neurológicos si fueron claramente más frecuentes en pacientes mayores de 65 años a diferencia de los menores (72 vs 49%). En el análisis multivariado, una raza diferente a la blanca (hazard ratio [HR], 2.11; P = 0.009), más de 2 terapias de rescate previas (HR, 2.48; P = 0.006), y previos eventos neurológicos (HR, 1.65; P = 0.020), fueron los factores de riesgo más importantes a tener en cuenta para el desarrollo de neurotoxicidad.

No parece existir una relación lineal entre la aparición de síndrome de liberación de citoquinas con la presencia de eventos neurológicos asociados a Blinatumomab. Aunque los mecanismos subyacentes a la neurotoxicidad aún no son claros, parecen estar asociados a la irritación del neuroendotelio como consecuencia de la liberación de citoquinas inflamatorias producidas por la activación de las células T por parte del Blinatumomab en el camino hacia el sistema nervioso central. Todos los eventos han sido reversibles con dexametasona y la suspensión de la infusión, sin detectarse cambios en las resonancias nucleares magnéticas de los pacientes afectados (50,58).

Otro anticuerpo monoclonal estudiado para LLA recaída / Refractaria es el Inotuzumab Ozogamicin (molécula actualmente no aprobada en Colombia). El antígeno CD22 se expresa en el 95% de las LLA-B(1). Inotuzumab Ozogamicin es un inmunoconjugado con actividad de anticuerpo anti-CD22 unido a una molécula de caliceamicina. El Complejo de Anticuerpo-Quimioterapia es internalizado dentro del tumor a través de la unión con el antígeno de superficie de la célula CD22 y la caliceamicina, que es una citotoxina es liberada al interior de la célula más potente que otro agente citotóxico quimioterapéutico. La caliceamicina se une al DNA induciendo ruptura de la doble cadena generando apoptosis de la célula(61).Varios estudios han sido realizados demostrando beneficio del Inotuzumab Ozogamicin en LLA Ph- recaída / refractaria. Sin embargo, un punto sobre el que existe particular preocupación con esta terapia es la aparición de enfermedad veno – oclusiva como complicación en aproximadamente el 10% de los pacientes, siendo más frecuente en pacientes que son llevados a trasplante con acondicionamientos basados en agentes alquilantes y en pacientes mayores lo que ha condicionado el ajuste de dosis sobre el tiempo. Tabla 3.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 3.** Régimen de tratamiento con Inotuzumab Ozogamicin | | | | | |
| **Ensayo clínico** | **Nº de pacientes** | **Dosis y esquema** | **Respuesta completa** | **% EMR negativa** | **Supervivencia global en meses** |
| Dosis única (Fase II)(62) | 49 | 1,8 mg/m2. Día 1 c/ 3-4 semanas | 18% | 68% | 5 |
| Dosis semanal (Fase II)(63) | 41 | 0,8 mg/m2 día 1 y 0,5 mg/m2 día 8 y 15. | 20% | 71% | 7,3 |
| INO-VATE (Fase III)(64) | 109 | 0,8 mg/m2 día 1 y 0,5 mg/m2 día 8 y 15. | 36% | 78% | 7,7 |
| INO+Mini-HyperCVD recaído/refractario(65) | 59 | 1,3-1,8 mg/m2 en el ciclo 1, luego 1,0-1,3 mg/m2 para ciclos 2 a 4 | 59% | 82% | 11 |
| INO + Mini-HyperCVD. Primera línea en pacientes mayores(66) | 52 | 1,3-1,8 mg/m2 en el ciclo 1, luego 1,0-1,3 mg/m2 para ciclos 2 a 4 | 80% | 96% | Mediana No alcanzada a 29 meses |

La terapia celular es otro esquema terapéutico que ha tomado fuerza en los últimos años. Las células T modificadas con receptor antígeno quimérico (CAR T-Cells: Chimericantigen receptor –modified T cells – molécula actualmente no aprobada en Colombia -) son células T modificadas mediante ingeniería genética para expresar un dominio de inmunoglobulina para unión a un antígeno,ligado a un dominio transmembrana con capacidad de señalización intracelular en la célula T. Esto permite a estas reconocer los antígenos y activar el complejo mayor de histocompatibilidad de una forma independiente. Las CAR-T de primera generación contienen una señalización intracelular derivada solo del complejo de receptor de célula T-CD3. Por otra parte, las CAR-T de segunda generación, incluyen factores co-estimulatorias en los constructos genéticos del receptor antígeno quimérico. Más recientemente una cuarta generación de CAR-T han sido diseñadas para incluir la expresión de cassette de citoquinas.

El procesamiento de las CAR-T requiere de colectar las células T del paciente, introducir el constructo del receptor de antígeno quimérico y luego retornar las células al propio paciente (trasplante autólogo de células T modificadas). Las opciones para la modificación genética incluyen vectores virales, generalmente virus RNA (retrovirus / lentivirus). Usando un vector viral, se obtiene el beneficio de introducir de forma permanente la expresión génica y ofrecer una actividad anti tumoral permanente, mientras persistan las células T modificadas. El target de blastos linfoides tumorales más frecuentemente utilizado en las CAR-T es el CD19. Los datos sugieren por ahora que el principal rol de las CAR-T, está en el tratamiento de la LLA recaída refractaria, como puente a trasplante alogénico para poder alcanzar remisiones duraderas. Las limitaciones incluyen la expansión de las clonas CD19 negativas de los blastos tumorales, la pérdida de persistencia de CAR-T in vivo con una sola infusión y el síndrome de liberación de citoquinas. Las tasas de respuesta globales son del 61% aproximadamente, con respuestas completas de 42% en pacientes con LLA recaída / refractaria. Los eventos adversos más frecuentemente presentados con las CAR-T son, síndrome de liberación de citoquinas 33%, neurotoxicidad 33% y aplasia de células B en un 54% (2,68).

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es el resultado de una producción masiva de citoquinas que excede los niveles fisiológicos y esta propiciada por la activación de las células T efectoras y su interacción con los blancos terapéuticos. Es una complicación frecuente con las nuevas terapias disponibles para LLA, como Blinatumomab o CAR-T cells. La Interleucina 6 (IL-6) es el pilar central en el SLC, sin embargo, otras citoquinas se encuentran elevadas durante el SLC como IL-2, Interferon-ɣ, factor de necrosis tumoral, factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), IL-5, IL-8 e IL-10. Además de esto los pacientes con SLC severo tienen coagulopatía de consumo, trombocitopenia. La reducción en la incidencia de SLC se ha logrado la introducción de dosis escalonadas de Blinatumomab en el primer ciclo cuando el paciente tiene enfermedad activa.

Además, la pre-medicación con dexametasona, previo inicio de Blinatumomab es otra intervención que ha permitido la disminución de aparición de SLC severo.

No se ha demostrado que la dexametasona limite la acción de las células T efectos y que reduzca la eficacia del Blinatumomab. En los CAR-T el ajuste en la intensidad de la linfodepleción en relación a la carga tumoral ha permitido disminuir la incidencia de SLC severo. El tratamiento de SLC en Blinatumomab inicia por la suspensión de la infusión. La vida media del Blinatumomab de aproximadamente 2 horas, lo que permite una rápida resolución del síndrome con o sin intervenciones adicionales. Sin embargo, con las CAR-T no ocurre lo mismo. Una vez infundidas las células no pueden retirarse, por lo que en los casos de SLC leves, antipiréticos, antibióticos o vasopresores y/o flujos de oxígeno pueden ser utilizados según sea el caso. El Tocilizumab un anti IL-6, es usualmente requerido en casos de SLC severos, como en casos de hipotensión refractaria o pacientes con alto requerimiento de vasopresor(2,19,50,69).

**TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS**

Las indicaciones de trasplante alogénico de médula ósea han cambiado en el tiempo, actualmente se consideran las siguientes como indicaciones absolutas para trasplante:

1) Mayores de 40 años

2) Leucocitos mayores de 30 x 109 en LLA-B al diagnóstico o más de 100 x 109 en LLA-T

3) Cromosoma filadelfia positivo

4) t (4;11) (q21; q23)

5) t (8;14) (q24,1; q32)

6) Cariotipo complejo

7) Baja hipodiploidia / cercanía a la triploidia

8) LLA-T temprana

9) Ph-like: deleción IKZF1 en LLA-B

10) NOTCH1/FBXW7; N/K-RAS, PETN en LLA-T

11) EMR positiva > 1 x 10-4 después de dos ciclos de quimioterapia

12) Reaparición de EMR

13) Falla en mantener la respuesta completa durante las primeras 4 semanas después de terapia(70).

**LECTURAS RECOMENDADAS**

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017;7(6):e577.
2. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. Leuk Lymphoma [Internet]. 2018;59(5):1033–50.
3. Acute Lymphoblastic Leukemia. Natl Compr Cancer Network NCCN Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guidel [Internet]. 2019;2(May 15):1–115. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/all.pdf

**REFERENCIAS**

1. Serdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017. 585 p.

2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017;7(6):e577.

3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review 1975-2013 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2013 National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Rev 1975-2013, Natl Cancer Institute Bethesda, MD, http//seer.cancer.gov/csr/1975\_2013/, based Novemb 2015 SEER data submission, posted to SEER web site, April 2016 [Internet]. 2016;1992–2013. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975%7B\_%7D2013/results%7B\_%7Dmerged/sect%7B\_%7D24%7B\_%7Dstomach.pdf

4. CAC. Indicadores de gestión del riesgo en adultos con leucemia linfoide y leucemia mieloide aguda en Colombia [Internet]. 2018. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Libro\_Consenso\_Leucemias\_2018.pdf

5. 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(12):2788–801.

6. 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(6):911–8.

7. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractor y acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016;101(12):1524–33.

8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M ‐T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French‐American‐British (FAB) Co‐operative Group. Br J Haematol. 1976;33(4):451–8.

9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Ann Oncol. 2002;10(12):1419–32.

10. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937–51.

11. Vardiman JW, Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau MM Le, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classi fi cation of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–406.

12. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults ALL\_MRC UKALL XII\_ECOG E2993. Blood. 2005;106(12):3760–7.

13. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of MRD in adult ALL. Blood. 2009;113(18):1–11.

14. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2003;98(7):1337–54.

15. Moorman A V., Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood. 2007;109(8):3189–97.

16. Pui C-H, Relling M V., Downing JR. Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2004 Apr 8;350(15):1535–48. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra023001

17. Pullarkat V, Forman SJ, Slovak ML, Appelbaum FR, Kopecky KJ. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. Blood. 2007;111(5):2563–72.

18. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: Toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. Blood. 2015;125(26):3977–87.

19. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. Leuk Lymphoma [Internet]. 2018;59(5):1033–50. Available from: https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1354372

20. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, Patel K, Eterovic AK, Chen K, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. Blood [Internet]. 2017;129(5):572–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919910%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5290985

21. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang Y-L, Pei D, et al. Targetable Kinase-Activating Lesions in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2015;371(11):1005–15.

22. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe H-S, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2019;haematol.2018.201053.

23. 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 [Internet]. 1984 Jul;64(1):267–74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375760

24. Rijneveld AW, Van Der Holt B, Daenen SMGJ, Biemond BJ, De Weerdt O, Muus P, et al. Intensified chemotherapy inspired by a pediatric regimen combined with allogeneic transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia up to the age of 40. Leukemia [Internet]. 2011;25(11):1697–703. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/leu.2011.141

25. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman LB, Couban S, Supko JG, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia [Internet]. 2015;29(3):526–34. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.229

26. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. AYA ALL - CCG vs CALGB. Young. 2008;112(5):1646–54.

27. Douer D, Aldoss I, Lunning MA, Burke PW, Ramezani L, Mark L, et al. Pharmacokinetics-based integration of multiple doses of intravenous pegaspargase in a pediatric regimen for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014;32(9):905–11.

28. Acute Lymphoblastic Leukemia. Natl Compr Cancer Network NCCN Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guidel [Internet]. 2019;2(May 15):1–115. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/all.pdf

29. Bleyer A. Adolescent and young Adult (AYA) oncology: The first A. Pediatr Hematol Oncol. 2007;24(5):325–36.

30. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernández-Abellán P, Del Potro E, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the programa Español de tratamiento en hematología pediatric-based protocol ALL-96. J Clin Oncol. 2008;26(11):1843–9.

31. Rytting ME, Thomas DA, O’Brien SM, Ravandi-Kashani F, Jabbour EJ, Franklin AR, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Cancer. 2014;120(23):3660–8.

32. 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 [Internet]. 1998;92(5):1556–64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716583

33. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. J Clin Oncol. 2003;21(5):774–80.

34. Instituto Nacional de Cancerología, Social M de S y P, Departamento Administrativo de Ciencia T e I en S-C. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. GPC 2017-. COLCIENCIAS, editor. Bogotá, Colombia: Ministerio de salud y protección social. Departamento administrativo de ciencia tecnología e innovación en salud; 2014. p. 985.

35. Combariza JF, Casas CP, Rodriguez M, Cardona AF, Ospina E, Grajales M. Supervivencia en adultos con leucemia linfoide aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología ( Colombia ), entre enero de 2001 y junio de 200. Rev Colomb Cancerlogía. 2005;11(9):92–3.

36. Sossa C, Peña A, Jimenez S, Salazar L, Rosales M, Chalela C, et al. Survival of Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of a Single Center in Colombia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2018;18(March 2017):S190. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2018.07.028

37. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, Cortes J, Giles F, Pierce S, et al. Outcome of Philadelphia Chromosome-Positive Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Outcome of Philadelphia Chromosome-Positive Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Leuk Lymphoma. 2000;36(3–4):263–73.

38. Thomas D, Faderl S, Cortes J, O’Brien S, Giles F, Kornblau S, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood [Internet]. 2004;103(12):4396–407. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38745962%0Ahttp://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-08-2958

39. 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(23):4158–64.

40. Ravandi F, O’Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph +) acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010;116(12):2070–7.

41. Bautista Toloza L, Martínez H, Bonell Patiño O. Hematoma intraparenquimatoso del sistema nervioso central asociado con dasatinib en el tratamiento de leucemia mieloide crónica en fase acelerada. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. Rev Colomb Cancerol. 2017;22(4):151–6.

42. Martínez-Cordero H, Enciso-Olivera L, Patiño-Escobar B, Otero de la Hoz DM, Sánchez PS, Chinchilla SI, et al. Myelomastocytic Blast Cell Crisis in Resistant Tyrosine Kinase Inhibitor Chronic Myelogenous Leukemia: Case Report and Review of Literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(5):S225.

43. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, Cayuela JM, Hayette S, Vekemans MC, et al. Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A GRAALL Study. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2013;19(1):150–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.08.021

44. 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 [Internet]. 2015 Jun 11;125(24):3711–9. Available from: http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2015-02-627935

45. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, Huang X, Daver N, DiNardo CD, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. Lancet Haematol [Internet]. 2018;5(12):e618–27. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30176-5

46. Gökbuget N. How should we treat a patient with relapsed Ph-negative B-ALL and what novel approaches are being investigated? Best Pract Res Clin Haematol. 2017;30(3):261–74.

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

48. O’Brien S, Schiller G, Lister J, Damon L, Goldberg S, Aulitzky W, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2013;31(6):676–83.

49. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018;132(4):393–404.

50. Nagorsen D, Kufer P, Baeuerle PA, Bargou R. Blinatumomab: A historical perspective. Pharmacol Ther [Internet]. 2012;136(3):334–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.013

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

52. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O’Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(1):57–66.

53. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2017;376(9):836–47. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609783

54. Jen EY, Xu Q, Schetter A, Przepiorka D, Shen YL, Roscoe D, et al. FDA approval: Blinatumomab for Patients with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Morphologic Remission with Minimal Residual Disease. Clin Cancer Res. 2019;25(2):473–7.

55. Gökbuget 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(14):1522–31.

56. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Topp M, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: Results from a phase II, single-arm, multicenter study. J Clin Oncol [Internet]. 2017;35(16):1795–802. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618289559%0Ahttp://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3531

57. Assi R, Kantarjian H, Short NJ, Daver N, Takahashi K, Garcia-Manero G, et al. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With a Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome-positive Leukemia. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk [Internet]. 2017;17(12):897–901. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.08.101

58. Stein AS, Schiller G, Benjamin R, Jia C, Zhang A, Zhu M, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. Ann Hematol. 2019;98(1):159–67.

59. Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, Bruggemann M, Doubek M, Foà R, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Hematology. 2019;24(1):337–48.

60. Yu J, Wang W, Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin’s lymphoma: a systemic review and meta-analysis. Hematology. 2019;24(1):199–207.

61. Jabbour E, O’Brien S, Thomas DA, Sasaki K, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Inotuzumab Ozogamicin in Combination with Low-Intensity Chemotherapy (mini-hyper-CVD) As Frontline Therapy for Older Patients (≥60 years) with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Blood [Internet]. 2014 Dec 6;124(21):794 LP – 794. Available from: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/794.abstract

62. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: A phase 2 study. Lancet Oncol. 2012;13(4):403–11.

63. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Kebriaei P, Jabbour E, Rytting M, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2013;119(15):2728–36.

64. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2016;375(8):740–53. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509277

65. Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, Huang X, Short NJ, Thomas D, et al. Salvage chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD for patients with relapsed or refractory philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A phase 2 clinical trial. JAMA Oncol. 2018;4(2):230–4.

66. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, Huang X, Jain N, Sasaki K, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol [Internet]. 2018;19(2):240–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30011-1

67. Jabbour E, Sasaki K, Ravandi F, Huang X, Short NJ, Khouri M, et al. Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia in first salvage. Cancer. 2018;124(20):4044–55.

68. Riaz I Bin, Zahid U, Kamal MU, Husnain M, McBride A, Hua A, et al. Anti-CD 19 and anti-CD 20 CAR-modified T cells for B-cell malignancies: A systematic review and meta-analysis. Immunotherapy. 2017;9(12):979–93.

69. Aldoss I, Khaled SK, Budde E, Stein AS. Cytokine Release Syndrome With the Novel Treatments of Acute Lymphoblastic Leukemia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. Curr Oncol Rep. 2019;21(1).

70. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 2019. 1–688 p. Available from: 10.1007/978-3-030-02278-5

Preguntas de evaluación

**PREGUNTAS**

**1. ¿Cuál de los siguientes factores de riesgo es considerado de “alto riesgo” en LLA-T?**

1. Edad > 20 años
2. Cromosoma filadelfio positivo
3. Leucocitos > 30 x 109
4. t (12;21)

**2. ¿Cuál es el punto de corte aceptado para detección de enfermedad mínima residual independiente del método utilizado?**

a. 1 x 10-3

b. 1 x 10-4

c. 1 x 10-5

d. 1 x 10-6

**3. ¿Cuál de los siguientes NO está considerado como factor citogenético de alto riesgo?**

a. t (4;11)

b. t (9;22)

c. t (12;21)

d. Hipodiploidia

**4. ¿Cuál es el punto de corte de edad establecido para definir a los adultos jóvenes (AYA: Adolescents and Young adults)?**

a. 20 años

b. 35 años

c. 40 años

d. 45 años

**5. ¿Los regímenes inspirados en protocolos pediátricos se basan principalmente cuál de los siguientes fármacos?**

a. Doxorrubicina y ciclofosfamida

b. Asparaginasa y corticosteroides

c. Blinatumomab e Inhibidores de tirosina quinasa

d. Vincristina liposomal y Clofarabina

**6. ¿Cuál de los siguientes inhibidores de tirosina quinasa puede inhibir la agregación plaquetaria y atraviesa la barrera hematoencefalica?**

a. Imatinib

b. Nilotinib

c. Dasatinib

d. Ponatinib

**7. ¿Cuál de los siguientes protocolos de quimioterapia es ampliamente utilizado en Colombia como protocolo de rescate en LLA Ph-?**

a. HyperCVAD

b. GRAAPH2005

c. IDA-FLAG

d. CAR-T cells

**9. ¿Cuál es el evento adverso severo más frecuente después de la toxicidad hematológica, que se presenta con Inotuzumab Ozogamicin?**

a. Neurotoxicidad

b. Síndrome de liberación de citoquinas

c. Síndrome veno-oclusivo

d. Convulsiones

**10. ¿Cuál es la medida más eficaz para el manejo de neurotoxicidad y síndrome de liberación de citoquinas asociado a la administración de Blinatumomab?**

a. Tocilizumab y flujos altos de oxigeno

b. Vasopresores y antipiréticos

d. Suspender Blinatumomab y administrar dexametasona

e. Tocilizumab y antibióticos