

**V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones**

**Pregunta 1: En niños (1 a 14 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?**

**Conceptos previos:**

Actualmente no existe un consenso sobre el rango de edades que comprende cada grupo etario (14) por lo que, para motivos de esta pregunta, el GEG decidió definir como niños a aquellos pacientes con edades comprendidas entre 1 a 14 años.

Los protocolos de manejo para pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) son un conjunto de lineamientos usados para definir la clasificación de riesgo de los pacientes (de acuerdo a las características de mal pronóstico que presenten), el tratamiento quimioterapéutico (inducción, consolidación o intensificación, y mantenimiento; además de profilaxis o tratamiento al sistema nervioso central), las indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea, las medidas profilácticas coadyuvantes, entre otros aspectos (15, 16).

**Justificación de la pregunta:**

Existen varios protocolos pediátricos, como el del grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) y el del grupo Children’s Oncology Group (COG) (17). Algunos de estos protocolos varían en sus criterios de clasificación de riesgo, el uso de quimioterápicos, la intensidad de los regímenes, la frecuencia de administración o en las indicaciones de trasplante. Debido a que existen controversias entre la elección de uno u otro protocolo se decidió formular esta pregunta.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Niños con LLA	Protocolos de manejo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de eventos</li> <li>• Supervivencia global</li> <li>• Mortalidad por cualquier causa a 3 años de seguimiento y al periodo de seguimiento más largo.</li> <li>• Remisión completa post-inducción.</li> <li>• Tasa de recaída.</li> <li>• Mortalidad no relacionada a la recaída.</li> <li>• Remisión completa.</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos. Para esta pregunta no se contó con RS o ECA que compararen la eficacia de los protocolos pediátricos. Por ello, se consideró que no era posible emitir una recomendación, sino puntos de BPC.

**Justificación del punto de buena práctica clínica:**

**BPC 1: Elección del protocolo de manejo quimioterapéutico en niños**

- Para emitir este punto de BPC se tomó en cuenta la revisión narrativa de Hunger 2015 (17) en la cual se muestran los resultados de estudios realizados por los siguientes grupos de investigación:
  - Children’s Oncology Group (COG)
  - Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology, BFM Berlin-Frankfurt-Münster (AIEOP-BFM)
  - Dutch Childhood Oncology Group (DCOG)
  - Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer-Children’s Leukemia Group (EORTC CLG)
  - Medical Research Council-National Cancer Research Institute (MRC-NCRI)
  - Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO)
  - St. Jude Children’s Research Hospital (SJCRH)
- **Número de participantes:** Esta revisión reporta que los grupos COG y AIEOP-BFM fueron los que contaron con mayor número de participantes: 6994 niños y adolescentes menores de 22 años durante los años 2000 a 2005 (18) y a 4480 niños de entre 1 a 18 años durante los años 2000 a 2006 (19, 20), respectivamente. Por ello, se decidió priorizar la evaluación de los protocolos del grupo COG y AIEOP-BFM.
- **Desenlaces:** La supervivencia global (*Overall Survival, OS*) a los 5 años de los estudios de protocolo COG 2000 fue de 91.3%, mientras que la OS a los 7 años del estudio del protocolo AIEOP-BFM 2000 fue de 91.1%. La supervivencia libre de evento (*Event Free Survival, EFS*) a 7 años de seguimiento fue de 80.3% para el protocolo AIEOP-BFM 2000 y no se reportó este desenlace para el protocolo COG 2000 (17). En adición, en 2009 se desarrolló el estudio del protocolo AIEOP-BFM 2009 del cual aún no se tienen resultados (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004270-43/IT>).
- **Datos en Latinoamérica:** En 2002 se realizó un ECA con una versión modificada del protocolo BFM para el manejo de niños con LLA: ALL IC-BFM 2002. Este ECA incluyó a 5060 pacientes menores de 18 años con diagnóstico reciente de LLA de 15 países de recursos limitados de tres continentes, incluyendo tres países sudamericanos: Argentina, Chile y Uruguay. En dicho estudio se encontró que la EFS y OS a los 5 años para todos los pacientes fue de 74% y 82%, para los pacientes con riesgo estándar fue de 81% y 90%, para los de riesgo intermedio fue de 55% y 62%, y para los de riesgo alto fue de 55% y 62%, respectivamente (21). Posterior a ello, se publicó el protocolo de la nueva versión de este ECA: ALL IC-BFM 2009, en el cual se adiciona la evaluación sistemática de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) para re-estratificar el riesgo de los pacientes y del cual aún no se tienen resultados (22).  
El protocolo AIEOP-BFM 2009 difiere con su contraparte latinoamericana (ALL IC-BFM 2009) en que el primero utiliza el análisis EMR determinado mediante citometría de flujo (CMF) en el día 15 y reacción en cadena de polimerasa (PCR) en los días 33 y 78 para la estratificación del riesgo, mientras que el ALL IC-BFM 2009 sólo utiliza la CMF en el día 15 dentro de su estratificación de riesgo (22).
- **Toxicidad:** Respecto a la evaluación de la toxicidad del esquema de tratamiento, el protocolo COG mostró una disminución de la incidencia de mortalidad relacionada a la terapia a través de los periodos de estudio: En el periodo de 1990 a 1994 fue de 2.16%, y durante el periodo 2000 a 2005 fue de 1.57% ( $p=0.0335$ ) (18). Para los estudios del protocolo BFM, las incidencias de mortalidad relacionadas a la terapia durante los años

1981 a 1995 variaron desde 1.2% hasta 2.5% (23), y en el estudio AIEOP-BFM 2000 fue de 1.4% y 2.8% para pacientes con LLA tipo B y T, respectivamente (19, 20). En adición en el estudio ALL IC-BFM 2002 se observó una incidencia de mortalidad relacionada al tratamiento de 5% en la remisión completa, la cual varió de 3% en pacientes de riesgo estándar a 13% en pacientes de alto riesgo de países de recursos limitados (21).

**Conclusión:** Los protocolos de manejo de la COG y AIEOP-BFM contaron con mayor número de pacientes con LLA en comparación con otros protocolos, ambos pueden lograr cifras de supervivencia global adecuadas y reportan incidencias de mortalidad relacionadas a terapias similares (entre 1 a 3%) pero no fueron evaluados en población latinoamericana.

En contraste, el protocolo ALL IC-BFM 2002 incluyó población latinoamericana, alcanzó cifras de supervivencia y toxicidad similares a las del protocolo AIEOP-BFM 2000 y los profesionales de la salud que se encargan del manejo de los pacientes con LLA en nuestro contexto están familiarizados los criterios de estratificación de riesgo, esquema de tratamiento e indicaciones de trasplante de protocolos basados en BFM por lo que el GEG considero el uso de alguno de los protocolos ALL IC-BFM. Respecto a la elección de la versión ALL IC-BFM 2002 o 2009, el GEG consideró que, si bien aún no se cuentan con resultados de la versión 2009, ésta última adiciona la re-estratificación de riesgo mediante la evaluación de la EMR. Por ello, se decidió emitir un punto de BPC a favor del uso de ALL IC-BFM en su última versión (2009) (ver **Anexo N° 5**).

### **BPC 2: Estratificación de riesgo usando la EMR**

- Se han descrito factores de mal pronóstico que podrían contribuir con la estratificación de riesgo de pacientes con LLA, entre ellos se encuentran la respuesta a la prednisona, el porcentaje de blastos en médula ósea al día 8 y 15 y, recientemente, la EMR (24).
- El protocolo ALL IC-BFM 2009 proporciona criterios para la estratificación inicial del riesgo de los pacientes diagnosticados con LLA. Además, el protocolo ALL IC-BFM 2009 tiene como uno de sus objetivos evaluar el rol de la EMR en la estratificación de riesgo durante la administración de la quimioterapia debido a que podría mejorar el sistema de estratificación al proporcionar información sobre el pronóstico del paciente para elegir la terapia adecuada. Sin embargo, sus resultados aún no han sido publicados. Por ello, el GEG decidió tomar una decisión sobre este tema para la presente GPC.
- **Definición de EMR:** El GEG consideró definir EMR como la presencia de células leucémicas residuales (blastos) expresada en porcentaje de blastos por 10 mil células en una muestra de médula ósea, definición que también fue utilizada por diversos estudios (24, 25) y por la sociedad de oncología hematológica (*Society of Hematologic Oncology, SOHO*)(14).
- **Importancia de la EMR:** Una RS publicada por Berry et al. 2017 (25), meta-analizó 20 estudios realizados en niños con LLA (n = 11249) para evaluar el impacto de la ausencia de EMR con la EFS y OS. Encontró que tener EMR negativa en pacientes pediátricos se asociaba con una mejor EFS y OS a los 10 años comparado con los pacientes que tuvieron un EMR positivo (HR: 0.28, IC 95%: 0.24 – 0.33; y HR: 0.28, IC 95%: 0.20 – 0.39, respectivamente). Estos resultados indican que la evaluación de EMR sería importante para la evaluación del riesgo de los pacientes con LLA. Sin embargo, los estudios

incluidos en esta RS realizaban las mediciones de la EMR en diferentes tiempos, siendo la evaluación más frecuente al término de la inducción (25).

- **Puntos de corte para definir EMR positiva:** Los puntos de corte para determinar que la EMR es positiva varían según el día de tratamiento quimioterapéutico en el que se realice la evaluación. Para la evaluación al día 15, el estudio de Basso 2009 y el protocolo ALL IC-BFM 2009 utilizaron el punto de corte de 0.1% (24), y el protocolo ALL IC-BFM 2009 también utilizó este punto de corte al día 15 pero no ofrece puntos de corte para definir EMR positiva a los días 33 y 78 (22).

El protocolo AIEOP-BFM 2000 y 2009 definen EMR positiva cuando el porcentaje de blastos en médula ósea en los días 33 y 78 es mayor o igual a 0.01% (26, 27). De igual manera en la RS de Berry 2017, los estudios incluidos que evaluaron la relación entre la EMR y la EFS y OS, toman diferentes puntos de corte, siendo el más frecuente el porcentaje de blastos mayor o igual a 0.01% (25).

- **Días a los que debe ser evaluada la EMR:** El protocolo AIEOP BFM 2000 estipula que la evaluación de la EMR se realice en los días 33 y 78 de haber iniciado el manejo. En adición, el análisis secundario del estudio AIEOP BFM 2000 publicado por Basso 2009 (24) tuvo como objetivo evaluar el impacto pronóstico de la EMR medida a través de citometría de flujo al día 15. Encontró que aquellos que fueron clasificados como alto riesgo en el día 15 presentaban una incidencia de recaídas del 47% a los cinco años de seguimiento.

**Conclusión:** El GEG consideró la importancia de evaluar la EMR debido a su valor pronóstico en la EFS y OS, y a que permitiría una mejor estratificación de riesgo del paciente para brindar la terapia adecuada. En base a ello, el GEG consideró que se utilicen los criterios propuestos por el protocolo ALL IC-BFM 2009 para realizar la estratificación inicial de riesgo. Además, consideró que se utilicen los criterios del protocolo AIEOP-BFM 2009 para la reclasificación de riesgo de los pacientes durante el transcurso de la quimioterapia ya que este protocolo incluye la evaluación de la EMR con los puntos de corte de la Tabla Suplementaria 1 en los días 15, 33 y 78 de iniciado el manejo.

### **BPC 3: Método para la evaluación de la EMR**

- La evaluación de la EMR puede realizarse principalmente a través de la citometría de flujo (CMF) y mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). Debido a que el protocolo AIEOP-BFM 2009 utiliza PCR y el protocolo del ALL IC-BFM 2009 propone la CMF, el GEG consideró necesario realizar un BPC al respecto del método de evaluación a utilizar.
- El estudio de Campana 2010 (28) comparó la medición de la EMR utilizando la CMF versus utilizando PCR. Se encontró que la CMF tiene una sensibilidad para detectar hasta 0.01% de blastos en médula ósea, mientras que con PCR, hasta un 0.001% de células. En adición mencionan que la CMF es operador dependiente y el PCR es un procedimiento costoso.

**Conclusión:** La medición de la EMR mediante CMF posee una menor sensibilidad para la detección de células comparado con el método de PCR. Sin embargo, en nuestro contexto el método de PCR no siempre se encuentra disponible. A pesar de esto, se ha reportado que la sensibilidad de la CMF hace posible detectar los puntos de corte sobre

la EMR propuestos por el protocolo AIEOP-BFM 2000 y 2009, siempre y cuando el operador tenga la experticia necesaria. Por ello, se estableció que la medición de la EMR sea realizada con el método de citometría de flujo, siendo necesaria la capacitación del personal que realice el método.

<b>Puntos de corte para re-estratificación de riesgo con EMR según el protocolo AIEOP-BFM 2009</b>			
<b>Clasificación según EMR</b>	<b>Evaluación de la EMR con CMF</b>		
	<b>En el día 15</b>	<b>En el día 33</b>	<b>En el día 78</b>
Riesgo estándar (SR)	< 0.1%	< 0.01%	< 0.01%
Riesgo intermedio (IR)	0.1 a < 10%	0.01 a < 0.1%	0.01 a < 0.1%
Riesgo alto (HR)	≥ 10%	≥ 0.1%	≥ 0.1%

**EMR:** Enfermedad Mínima Residual, expresado en porcentaje de blastos en por cada 10 mil células en médula ósea; **CMF:** Citometría de Flujo

**BPC 4: Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños**

- El GEG consideró que las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea utilizadas en nuestro contexto se basen en los criterios propuestos por los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.

<b>Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes que no logran remisión completa al día 33 y tienen enfermedad mínima residual mayor a 0.1% al día 33</li> <li>2. Traslocación 4;11 o MLL/AF4</li> <li>3. Hipodiploidía menor de 44 cromosomas o índice de ADN menor de 0.8%</li> <li>4. Pobre respuesta a la prednisona y linaje tipo T o pro-B</li> <li>5. Pobre respuesta a la prednisona y conteo de leucocitos mayor a 100 000/uL en sangre periférica</li> <li>6. Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo o BCR/ABL</li> <li>7. Pacientes clasificados como alto riesgo con M3 al día 15 por citometría de flujo</li> <li>8. Enfermedad mínima residual mayor o igual a 0.1% al día 72</li> </ol>
<p><b>Remisión completa:</b> porcentaje de blastos en médula ósea al día 33 es menor a 5%, <b>Pobre respuesta a la prednisona:</b> presencia de ≥ 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; <b>Buena respuesta a la prednisona:</b> presencia &lt; 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; <b>M3:</b> Porcentaje de blastos mayor o igual a 25% en médula ósea.</p> <p><b>Fuente:</b> Adaptado de las tablas de indicaciones de trasplante del protocolo AIEOP-BFM 2009 y ALL IC-BFM 2009.</p>

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

**Puntos de BPC**

1. En niños (1 a 14 años) con LLA, utilizar el protocolo Berlín-Frankfurt-Münster Intercontinental 2009 (ALL IC-BFM 2009) para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia.
2. En niños (1 a 14 años) con LLA, respecto a la estratificación de riesgo de los pacientes:
  - Realizar a estratificación inicial de riesgo utilizando los criterios del protocolo ALL IC-BFM 2009.

Estratificación inicial según ALL IC-BFM 2009		
Riesgo estándar (SR)	Riesgo intermedio (IR)	Riesgo alto (HR)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad de 1 a 5 años y</li> <li>• Conteo de leucocitos &lt; 20000/uL y</li> <li>• Conteo de blastos &lt; 1000/uL al día 8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad ≥ 6 años o</li> <li>• Conteo de leucocitos ≥ 20000/uL y</li> <li>• Conteo de blastos &lt; 1000/uL al día 8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traslocación 9;22 o</li> <li>• Traslocación 4;11 o</li> <li>• Conteo de blastos ≥ 1000/uL al día 8 o</li> <li>• Hipodiploidía ≤ 44 cromosoma</li> </ul>

- Re-estratificar el riesgo durante el transcurso de la quimioterapia utilizando la evaluación de la Enfermedad Mínima Residual (EMR), según el protocolo Italian Association of Pediatric Hematology Oncology Berlín-Frankfurt-Münster 2009 (AIEOP-BFM 2009).
- Se definirá EMR positiva con los siguientes puntos de corte en los días 15, 33 y 78 de haber iniciado el manejo:

	Días de evaluación de la EMR		
	En el día 15	En el día 33	En el día 78
<b>EMR positiva</b>	≥ 0.1%	≥ 0.01%	≥ 0.01%
EMR: Enfermedad Mínima Residual, expresado en porcentaje de blastos en por cada 10 mil células en médula ósea.			

- Utilizar los siguientes valores de EMR en los días 15, 33 y 78 de haber iniciado para re-estratificar el grupo de riesgo:

Re-estratificación según EMR	Días de evaluación de la EMR		
	En el día 15	En el día 33	En el día 78
<b>Riesgo estándar (SR)</b>	< 0.1%	< 0.01%	< 0.01%
<b>Riesgo intermedio (IR)</b>	0.1 a < 10%	0.01 a < 0.1%	0.01 a < 0.1%
<b>Riesgo alto (HR)</b>	≥ 10%	≥ 0.1%	≥ 0.1%

3. En niños (1 a 14 años) con LLA, evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo.
4. En niños (1 a 14 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009:

**Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.**

- Pacientes que no logran remisión completa al día 33 y tienen enfermedad mínima residual mayor a 0.1% al día 33
- Traslocación 4;11 o MLL/AF4
- Hipodiploidía menor de 44 cromosomas o índice de ADN menor de 0.8%
- Pobre respuesta a la prednisona y linaje tipo T o pro-B
- Pobre respuesta a la prednisona y conteo de leucocitos mayor a 100 000/uL en sangre periférica
- Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo o BCR/ABL
- Pacientes clasificados como alto riesgo con M3 al día 15 por citometría de flujo
- Enfermedad mínima residual mayor o igual a 0.1% al día 72

**Remisión completa:** porcentaje de blastos en médula ósea al día 33 es menor a 5%; **Pobre respuesta a la prednisona:** presencia de  $\geq 1000$  blastos/uL en sangre periférica al día 8; **Buena respuesta a la prednisona:** presencia  $< 1000$  blastos/uL en sangre periférica al día 8; **M3:** Porcentaje de blastos mayor o igual a 25% en médula ósea.

**Fuente:** Adaptado de las tablas de indicaciones de trasplante del protocolo AIEOP-BFM 2009 y ALL IC-BFM 2009.