

Pregunta 3: En pacientes adultos (36 a 60 años) y adultos mayores (61 años a más) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

Conceptos previos

Para motivos del desarrollo de esta pregunta, el GEG definió como adultos a aquellos pacientes que tengan una edad comprendida entre los 36 a 60 años. Además, el grupo de adultos mayores se definirá como aquellos que tengan una edad de 61 a más años.

Entre los protocolos más conocidos para el manejo de adultos con LLA se encuentran: United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia (UKALL), German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL), Group of Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL), Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA) y Fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD). Por otro lado, los protocolos más conocidos para el manejo de adultos mayores con LLA son: Vincristine and doxorubicin plus intermittent high-dose dexamethasone regimen (VAD), Cancer and Leukemia Group B (CALGB), GMALL y el protocolo del Programa Español para el Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda con cromosoma Filadelfia negativo en pacientes de edad avanzada (PETHEMA LAL-07 OLD) (32).

Los protocolos para “adultos mayores” se diferencian de los protocolos para “adultos” en que los primeros recomiendan una terapia individualizada según la condición física del paciente, debido a la alta mortalidad y toxicidad que produce el tratamiento en el adulto mayor (33), pudiendo recibir sólo tratamiento paliativo o tratamiento quimioterápico con variación en las dosis.

Justificación de la pregunta

En la población adulta, la supervivencia global es menor que en grupos etarios de menos edad, alcanzando cifras de alrededor de 35% con el uso de protocolos “para adultos” y se está estudiando la eficacia de los protocolos “pediátricos” en este grupo de pacientes (14).

Por otro lado, los adultos mayores con LLA presentan una alta frecuencia de comorbilidades, baja supervivencia, y alto riesgo de recaídas (34, 35). En este grupo se hace pertinente evaluar el uso de protocolos de tratamiento quimioterápico o manejos paliativos debido a la toxicidad reportada consecuente de los fármacos quimioterápicos (36). Es por este motivo que los diferentes protocolos de manejo enfocados en este grupo etario hacen referencia a una evaluación integral del paciente (fragilidad, comorbilidades, etc.) antes de optar por un manejo específico.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

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, por lo que se realizó una búsqueda de ECA.

Se encontró el ECA de Lamanna 2013 (37), el cual comparaba la eficacia de dos tipos de regímenes de inducción en pacientes adultos con LLA o con linfoma linfoblástico (n=164). Sin embargo, el GEG consideró que este único estudio no permitiría emitir una recomendación ya que evaluó dos regímenes utilizados solo en la fase de inducción. En base a ello, se decidió emitir puntos de BPC.

Justificación del punto de buena práctica clínica:

BPC 1: Elección del protocolo de manejo quimioterapéutico en adultos

- Para emitir este punto de BPC se tomaron en cuenta las revisiones narrativas de Pui 2006 (15) y Gökbuget 2009 (38), en las cuales se resumen los resultados de estudios realizados por siguientes grupos de investigación en pacientes adultos:
 - Cancer and Leukemia Group B (CALGB)
 - Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA)
 - German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL)
 - Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang (GOELAMS)
 - Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone protocol (Hyper-CVAD)
 - Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)
 - Leucémie Aiguës Lymphoblastique de l'Adulte (LALA)
 - University of California, San Francisco (UCSF)
 - Medical Research Council (MRC) UKALL XII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
 - Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA)
- **Desenlaces:** En la revisión de Gökbuget 2009 (38), las proporciones de remisión completa y supervivencia global de los protocolos más frecuentemente utilizados fueron las siguientes:

Protocolo utilizado	País	Año	Remisión completa	Supervivencia global
CALGB 9111	Estados Unidos	1998	85%	40%
Hyper-CVAD	Estados Unidos	2004	92%	38%
LALA 94	Francia	2004	84%	36%
MRC XII/ECOG E 2993	Estados Unidos y Reino Unido	2005	91%	38%
GIMEMA 0288	Italia	2002	80%	33%
PETHEMA LAL-93	España	2005	82%	34%
GMALL 07/03	Alemania	2007	89%	54%

Si bien la frecuencia de remisión completa y supervivencia global fueron similares entre los protocolos evaluados, el GEG consideró priorizar la evaluación del protocolo PETHEMA debido a que se cuenta con experiencia en su uso para el manejo de pacientes adultos con LLA.

El grupo PETHEMA cuenta con protocolos para el manejo de adultos con LLA cromosoma Filadelfia negativo, entre los cuales se encuentran los protocolos LAL AR-93, LAL AR-03, LAL AR-11 y, recientemente, LAL -19. El protocolo LAL AR-11 difiere del protocolo LAL AR-03 en que se redujo la dosis de daunorubicina, se empleó la evaluación de la EMR al final de la inducción como criterio para decidir el tratamiento a seguir en vez de la evaluación de la respuesta citológica al día 14, se redujo el uso de fármacos no esenciales de los bloques de consolidación, se aumentó la dosis de metotrexato en los pacientes con LLA de linaje T (de 3 a 5 mg/m²), se indicó realizar trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas tras un ciclo de consolidación y se empleó la evaluación de la EMR mediante citometría de flujo.

El estudio derivado del protocolo LAL AR-11 incluyó 307 adultos con LLA con una edad promedio de 40 años (edad mínima y máxima: 15-60 años) (39). Dicho protocolo estaba compuesto por las siguientes fases:

- Fase de inducción-1: se administró vincristina, prednisona, daunorubicina y asparaginasa durante cuatro semanas.
- Fase de inducción-2: se brindó a pacientes sin remisión completa o en aquellos con remisión completa pero con EMR \geq 0.1% posterior a la fase de inducción-1. Se administró el esquema FLAG-Ida (Fludarabina, citarabina, idarubicina, factor estimulante de colonias de granulocitos).
- Fase de consolidación temprana: se brindó a pacientes con remisión completa y EMR < 0.1%. Se administró tres ciclos de quimioterápicos citotóxicos en altas dosis (metotrexato, citarabina y asparaginasa E. coli o pegilada).
- Fase de consolidación tardía: se brindó a pacientes que recibieron consolidación temprana. Se brindó el mismo esquema que en la consolidación temprana.
- Fase de mantenimiento: se brindó a pacientes que recibieron la fase de consolidación tardía con EMR < 0.001% al final de dicha fase. Se brindó esquema quimioterapéutico durante dos años.
- Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas: Se brindó a pacientes con remisión completa al final de la fase de inducción-2 y a pacientes con

remisión completa al final de la consolidación con $EMR \geq 0.001\%$ al final de dicha fase.

Se observó que 304 recibieron inducción-1, de los cuales, el 83% alcanzó la remisión completa y 77% tuvo $EMR < 0.1\%$. En general, la incidencia de recaída y supervivencia global a los 5 años con el uso del protocolo LAL AR-11 fue de $44\% \pm 8\%$ y $48\% \pm 7\%$, respectivamente. Los resultados obtenidos según intención a tratar fueron los siguientes:

Resultados por intención a tratar del protocolo PETHEMA LAL AR-11			
Desenlace	Grupo que recibió consolidación tardía y mantenimiento (n=190)	Grupo que recibió trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (n=94)	Valor p
Incidencia de recaídas a los 5 años	$48\% \pm 10\%$	$37\% \pm 13\%$	P=0.243
Supervivencia global a los 5 años	$55\% \pm 10\%$	$38\% \pm 11\%$	P<0.001

En adición, se reportaron los desenlaces para los pacientes con LLA según el nivel de EMR.

Resultados según EMR del protocolo PETHEMA LAL AR-11		
Desenlace	Pacientes con $EMR < 0.01\%$ al día 14 y final de la inducción-1, y al final de la consolidación (n=17)	Pacientes con $EMR < 0.1\%$ al final de la inducción y $EMR < 0.01\%$ al final de la consolidación (n=137)
Incidencia de recaídas a los 5 años	$17\% \pm 19\%$	$42\% \pm 11\%$
Supervivencia global a los 5 años	$90\% \pm 19\%$	$66\% \pm 11\%$

En 2019 se ha publicado el protocolo LAL -19 del grupo PETHEMA, el cual incorpora los resultados obtenidos con el protocolo LAL AR-11 y propone una inspiración en protocolos pediátricos, por lo que incluye prefase, inducción, consolidación precoz, reinducción, consolidación tardía y mantenimiento con reinducciones.

- Prefase: se brindará a todos los pacientes en quienes se decida utilizar el protocolo LAL -19.
- Fase de inducción-1: se brindará a adultos con LLA en quienes se decida utilizar el protocolo LAL -19, excepto cuando aquellos que tengan LLA de linaje pre-T.
- Fase de inducción-2: se brindará a adultos con LLA que no logren la remisión completa al final de la inducción-1 y a aquellos que tengan remisión completa pero cuyo nivel de EMR sea $\geq 0.01\%$.
- Fase de consolidación precoz (tres bloques) más un ciclo de reinducción (sin Daunorubicina): se brindará a adultos con LLA que alcancen la remisión completa al final de la inducción-1, que tengan nivel de $EMR < 0.01\%$ y no presenten genética desfavorable.

- Fase de consolidación precoz de un bloque: se brindará a adultos con LLA que alcancen remisión completa al final de la inducción-1, que tengan nivel de EMR < 0.01% y presenten genética desfavorable
- Fase de consolidación tardía (tres bloques) más mantenimiento: se brindará a adultos con LLA que tengan un nivel de EMR < 0.001% al final de la fase de reinducción.

Además, el protocolo LAL – 19 utiliza un punto de corte distinto al utilizado en el protocolo LAL AR-11 para definir EMR positiva y tomar en cuenta dicha evaluación para considerar brindar quimioterapia o trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (40).

- **Toxicidad:** En el estudio derivado del protocolo LAL AR-11 se observó una incidencia de 4% de muertes relacionadas a la terapia durante la fase de inducción (39). Además, una disminución en la mortalidad en fase de consolidación con el uso del protocolo LAL AR-11 a comparación del protocolo LAL AR-03 (4 casos de 133 pacientes vs 24 casos de 282 pacientes, respectivamente, valor $p = 0.03$) (40).

Conclusión: No se encontraron estudios aleatorizados que compararan la eficacia de los estudios de los protocolos de manejo en pacientes adultos con LLA. En contraste, los estudios derivados de cada uno de ellos muestran similar frecuencia de remisión completa y supervivencia global. Entre ellos, los protocolos Hyper-CVAD, MRC UKALL XII/ECOG E2993, GMALL, GRAALL y PETHEMA son los más conocidos (32). Los protocolos del grupo PETHEMA fueron priorizados para su evaluación debido a que se cuenta con experiencia en su uso (con la consideración del uso de daunorubicina en lugar de idarubicina), ser factibles de implementar por contar con los quimioterápicos propuestos por el manejo, y ser una de las opciones propuestas para el manejo de adultos con LLA en Latinoamérica (32). Respecto a la elección de la versión LAL AR-11 u LAL -19, el GEG decidió proponer el uso de LAL-19 debido a que se inspira en un régimen pediátrico, modifica la pauta de administración de Daunorubicina en la inducción (tres dosis consecutivas, a diferencia de las cuatro dosis utilizadas en el protocolo LAL AR-11) para reducir la probabilidad de toxicidad a la terapia, e incorpora la evaluación de la EMR mediante citometría de flujo para la elección de la terapia a ofrecer. Por ello, se decidió emitir un punto de BPC a favor del uso del protocolo PETHEMA en su última versión (LAL-19) (ver **Anexo N° 5**).

BPC 2: Evaluación de la EMR en adultos

- **Momentos de evaluación:** El protocolo PETHEMA LAL - 2019, incorpora la evaluación de la EMR en dos momentos para decidir la conducta terapéutica a brindar:
 - En pacientes que recibieron la fase de inducción-1, será al final de dicha fase.
 - En pacientes que recibieron fase de consolidación precoz de tres bloques más reinducción, será al final de dicha fase. En contraste, en pacientes que recibieron la fase de consolidación precoz de un bloque, será al final de dicha fase.
- **Finalidad la evaluación de la EMR:** El protocolo PETHEMA LAL - 2019 propone el uso de la EMR para decidir la conducta terapéutica a brindar de la siguiente manera:

Conducta terapéutica según EMR en el protocolo PETHEMA LAL - 2019			
Aspectos que considerar	Momento de evaluación		
	Al final de la inducción-1 en aquellos pacientes que recibieron dicha fase	Al final de la consolidación precoz de tres bloques más reinducción en aquellos pacientes que recibieron dichas fases	Al final de la consolidación de un bloque en aquellos pacientes que recibieron dicha fase
Nivel de EMR	≥ 0.01%	≥ 0.001%	≥ 0.01%
Conducta terapéutica	Brindar inducción-2	Brindar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en vez de quimioterapia de mantenimiento	Brindar inmunoterapia previo al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

- **Método de evaluación de la EMR:** El protocolo PETHEMA LAL - 2019 propone el uso de la citometría de flujo para la evaluación de la EMR.

BPC 3: Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos

- El GEG consideró que las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos sean en base a lo propuesto por el protocolo PETHEMA LAL - 2019.

Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos, según el protocolo PETHEMA LAL - 2019.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Paciente con EMR ≥ 0.001% al final de la fase de consolidación precoz más reinducción. 2. Paciente que alcanzó la remisión completa y EMR < 0.01% al final de la inducción-1, tiene genética desfavorable y culmina la fase de consolidación de un bloque. 3. Paciente que recibió inducción-2 y culminó la fase de consolidación de un bloque. 4. Paciente con LLA de linaje pre-T que culmina los tres bloques de consolidación.

BPC 4: Elección del protocolo de manejo quimioterapéutico en adultos mayores

- El GEG consideró analizar un subgrupo de pacientes mayores de 60 años debido a que son más frágiles y presentan una menor supervivencia en comparación a la población de adultos.
- Para el desarrollo de este punto de BPC se tomó en cuenta la revisión bibliográfica realiza por la GPC de Colombia 2017 para este grupo de pacientes (32), donde se encontraron siete estudios que evaluaron el uso los siguientes protocolos de tratamiento quimioterápico:
 - GMALL
 - PETHEMA LAL-96
 - NE-ALL III
 - CALGB Study 9111
 - Protocolo de tratamiento basado en esquema pediátrico
 - Daunorubicina liposomal
 - Protocolo VAD (Vincristina, adriamicina y dexametasona)
- **Desenlaces:** De todos los estudios reportados, ninguno comparó un protocolo frente a otro. El tamaño poblacional de los estudios varió desde 15 hasta 52 pacientes mayores

de 60 años. A continuación, se describen las características de los estudios que fueron incluidos en la revisión de la GPC de Colombia 2017:

- Spath-Schwalbe et al. 1994 evaluó una población de 29 pacientes mayores de 60 años con LLA recién diagnosticada que recibieron tratamiento bajo el protocolo GMALL. Se reportó una mediana de supervivencia de 5 meses, donde sólo 24 pacientes recibieron inducción intensiva, de los cuales nueve fallecieron a las ocho semanas, 14 pacientes presentaron alguna toxicidad, sólo 12 pacientes llegaron a remisión completa, y sólo un paciente completó todo el protocolo y sobrevivió hasta los 5 años de seguimiento (41).
- Un estudio de Sancho et al. 2006, evaluó el protocolo PETHEMA LAL-96 en un subgrupo de 33 pacientes adultos mayores, encontrando que del total sólo 19 lograron remisión completa, y tasas de supervivencia global y supervivencia libre de eventos de 39% y 46% a los 2 años, respectivamente (42).
- El estudio de Taylos et al. 1992 comparó la efectividad del tratamiento bajo el protocolo NE-ALL III frente al tratamiento paliativo, encontrando una mediana de supervivencia con el uso de terapia paliativa de un mes, mientras que con el uso de quimioterápicos la tasa de supervivencia se incrementó a tres meses (35).
- El estudio de Larson et al. 1998 comparó el protocolo de tratamiento CALGB Study 9111 contra un grupo placebo. Reportaron una frecuencia de supervivencia global menor a 17% en el subgrupo de 35 pacientes con LLA mayores de 60 años (43).
- En el estudio de Porch 2013 se observó que de 51 pacientes manejados con un protocolo de tratamiento basado en esquema pediátrico, la frecuencia de remisión completa fue del 75%, con una mortalidad en la fase de inducción de 20% (44).
- El estudio de Offidani et al. 2003 evaluó la seguridad y la efectividad clínica del protocolo de tratamiento con Daunorubicina liposomal en 15 pacientes adultos mayores. En total, 11 pacientes (73%) lograron la remisión completa, cinco pacientes (33%) tuvieron recaída de la enfermedad, y la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los 2 años fue de 36% y 38%, respectivamente (45).
- El estudio de Kantarjian et al. 1994 incluyó 52 adultos mayores con LLA con el objetivo de evaluar la seguridad y efectividad clínica del protocolo VAD. Reportaron que la frecuencia de remisión completa de 65%, la frecuencia de remisión completa a largo plazo fue de 20% y la supervivencia global a los tres años fue menor de 10% (46).

El GEG consideró que la supervivencia global fue similar entre los protocolos mencionados y, de igual manera a la elección de protocolos para adultos, se consideró priorizar la evaluación del protocolo PETHEMA debido a que se cuenta con experiencia en su uso para el manejo de pacientes adultos mayores con LLA.

El grupo PETHEMA cuenta con protocolos para el manejo de adultos mayores con LLA cromosoma Filadelfia negativo, entre los cuales se encuentra el protocolo LAL 07-OLD para el manejo quimioterápico en adultos mayores (47). El estudio derivado del protocolo LAL 07-OLD incluyó 56 adultos mayores con LLA con una edad promedio de 66 años (rango de edad de 56 a 79 años). Dicho protocolo estaba compuesto por las siguientes fases:

- Prefase: se administró prednisona y terapia intratecal triple
- Fase uno de la inducción: se administró dexametasona, vincristina, idarubicina.
- Fase dos de la inducción: se administró ciclofosfamida, citarabina
- Fase de consolidación: se administró dosis intermedia de metotrexato más asparaginasa E.coli, y altas dosis de citarabina.
- Fase de mantenimiento: se administró mercaptopurina y metotrexato con pulsos de reinducción con vincristina y dexametasona.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: la mediana del tiempo de seguimiento fue de 11.4 meses (rango de 0.3 a 75.4 meses), el 74% alcanzó la remisión completa (n=40/54 pacientes), la mediana de supervivencia libre de eventos fue de ocho meses y la mediana de supervivencia global fue de 12 meses (48).

- **Toxicidad:** En el estudio derivado del protocolo PETHEMA LAL 07-OLD se registró el tipo de toxicidad relacionada a la terapia de grado III a IV en la fase de inducción, consolidación y mantenimiento. Se encontró que en la fase de inducción, el 100% (n=49/49) de los pacientes presentó neutropenia, el 77% (n=37/48) presentó trombocitopenia y el 62% (n=33/53) presentó un proceso infeccioso. En contraste, durante la fase de consolidación y mantenimiento, los eventos adversos mencionados persistieron siendo los más frecuentes (48).

Conclusión: No se encontraron estudios aleatorizados que compararan la eficacia de los estudios de los protocolos de manejo en pacientes adultos mayores con LLA. En contraste, los estudios derivados de los protocolos incluidos en la revisión de la GPC de Colombia mostraron resultados de sobrevida similares (32). Los protocolos del grupo PETHEMA fueron priorizados para su evaluación debido a que se cuenta con experiencia en su uso, ser factibles de implementar por contar con los quimioterápicos propuestos para el manejo (con la consideración del uso de daunorubicina en lugar de idarubicina), ser una de las opciones propuestas para el manejo de adultos mayores con LLA en Latinoamérica, además de tomar en cuenta el estado de fragilidad para la elección del protocolo a utilizar. Por lo anterior, el GEG consideró emitir un punto de BPC a favor del uso del protocolo PETHEMA LAL 07-OLD para el manejo de adultos mayores con LLA que sean considerados candidatos para el manejo quimioterapéutico (ver **Anexo N° 5**).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de BPC			
<p>1. En adultos (36 a 60 años) con LLA, utilizar el protocolo del Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA) con código de protocolo LAL -19 para el manejo quimioterápico de esta neoplasia.</p> <p>2. En adultos (36 a 60 años) con LLA, respecto a la evaluación de la EMR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Utilizar los puntos de corte propuestos por el protocolo PETHEMA LAL - 2019 para decidir la conducta terapéutica a brindar de la siguiente manera: 			
Conducta terapéutica según EMR en el protocolo PETHEMA LAL - 2019			
Aspectos que considerar	Momento de evaluación		
	Al final de la inducción-1 en aquellos pacientes que recibieron dicha fase	Al final de la consolidación precoz de tres bloques más reinducción en aquellos pacientes que recibieron dichas fases	Al final de la consolidación de un bloque en aquellos pacientes que recibieron dicha fase
Nivel de EMR	≥ 0.01%	≥ 0.001%	≥ 0.01%
Conducta terapéutica	Brindar inducción-2	Brindar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en vez de quimioterapia de mantenimiento	Brindar inmunoterapia previo al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo. <p>3. En adultos (36 a 60 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea del protocolo PETHEMA LAL - 2019.</p>			
Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos, según el protocolo PETHEMA LAL - 2019.			
<ul style="list-style-type: none"> Paciente con EMR ≥ 0.001% al final de la fase de consolidación precoz más reinducción. Paciente que alcanzó la remisión completa y EMR < 0.01% al final de la inducción-1, tiene genética desfavorable y culmina la fase de consolidación de un bloque. Paciente que recibió inducción-2 y culminó la fase de consolidación de un bloque. Paciente con LLA de linaje pre-T que culmina los tres bloques de consolidación. 			
<p>4. En adultos mayores (61 años a más) con LLA que sean considerados candidatos para el manejo quimioterápico, utilizar el protocolo del Programa Español para el Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda con cromosoma Filadelfia negativo en pacientes de edad avanzada (PETHEMA) LAL 07-OLD para el manejo de esta neoplasia.</p>			