



Libertad y Orden

República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Por el control del cáncer

Versión 1.1

1. Título de la Guía:

Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoides, Mieloides y Linfoma No Hodgkin en población mayor de 18 años.

1.1. Título Sub-guía

Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda en población mayor de 18 años.

2. Objetivos:

- Mejorar la supervivencia global de pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)
- Determinar los métodos diagnósticos y de evaluación clínica más adecuados en pacientes adultos con LLA
- Evaluar los factores pronósticos y su impacto en terapia ajustada a riesgo
- Unificar líneas de tratamiento por grupos de edad basados en la evidencia disponible

3. Antecedentes

El Ministerio de Salud y Protección Social en conjunto con Colciencias han otorgado al Instituto Nacional de Cancerología ESE una subvención en la Convocatoria 536 de 2012, para el desarrollo de una Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoides, Mieloides y Linfoma No Hodgkin en población mayor de 18 años.

Con la generación de esta herramienta se busca desarrollar de forma sistemática estándares de atención de pacientes con las neoplasias hematológicas de interés. La GPC estará basada en la mejor y más actualizada evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según el nivel de evidencia y la fortaleza de sus grados de recomendación, complementada con evaluaciones económicas cuando sea apropiado.

4. Justificación de una Guía

Es necesario establecer directrices para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hematológicas malignas. Una aproximación al paciente que siga un criterio unificado, que aplique las mejores estrategias diagnósticas y terapéuticas disponibles basadas en una revisión sistemática de la evidencia y que haya sido diseñada para aplicarse de manera uniforme a lo largo del país busca garantizar que los pacientes reciban la atención en el escenario apropiado y que los recursos se utilicen de una manera óptima.

Si bien se ha reportado que el tratamiento con quimioterapia convencional es efectivo en inducir remisión en los pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica aguda (LLA) con una tasa de remisión completa entre el 60% y el 90% con los esquemas actuales de tratamiento, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años en adultos registrada es de 20 a 40%¹. La supervivencia global en la mayoría de



Libertad y Orden

República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Por el control del cáncer

Versión 1.1

los estudios realizados por grupos cooperativos a nivel mundial, ha sido estimada entre el 27% y el 39% a 5 años ².

Estos resultados contrastan con los obtenidos en la población pediátrica en la cual las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad han venido en aumento en los últimos años, siendo mayores al 80% a 8 años en los pacientes con características pronósticas favorables y una respuesta rápida al tratamiento inicial con prednisona ³. Las razones que explican estas diferencias no han sido completamente caracterizadas. Sin embargo, una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento; mayor incidencia de condiciones comórbidas; mayor proporción de pacientes con citogenética desfavorable ⁴; mayor proporción de pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) luego de la inducción ⁵ y otras características biológicas particulares han sido propuestas ⁶. Estas consideraciones hacen que las recomendaciones existentes para el tratamiento de la población pediátrica no sean aplicables en adultos.

El establecimiento del pronóstico en los pacientes con LLA es una tarea compleja. Los modelos pronósticos se han modificado a medida que nuevas herramientas como las pruebas citogenéticas convencionales ⁷, la reacción en cadena de la polimerasa y la citometría de flujo están disponibles para uso clínico.

Tradicionalmente se han considerado que las variables pronósticas se pueden agrupar en aquellas relacionadas con el paciente como la edad de presentación, aquellas relacionadas con la presentación de la enfermedad como el linaje B o T, el cariotipo y el recuento de leucocitos al diagnóstico y aquellas relacionadas con la respuesta como son el logro de remisión completa en las primeras 4 semanas y la presencia o no de compromiso en el sistema nervioso central al diagnóstico ⁸. La principal utilidad de la estratificación en grupos pronósticos es definir de forma temprana quienes pueden beneficiarse de tratamientos como el trasplante alogénico de médula ósea en primera remisión, manteniendo una razón riesgo beneficio favorable.

La introducción de la detección de enfermedad mínima residual por técnicas sensibles como la citometría de flujo y el análisis por PCR de los rearreglos del *IGH/TCR*, ha demostrado ser una variable pronóstica y predictiva independiente que identifica de una manera precisa los pacientes con mayor o menor riesgo de recaída. La integración de la información pronóstica del análisis de EMR en la práctica clínica exige la definición de la manera más efectiva de realizar su medición para nuestro contexto; del momento del tratamiento en el cual tiene mayores implicaciones pronósticas y la estandarización de los métodos de forma que se pueda realizar un adecuado control de calidad de los resultados. ^{5,9}

Existen múltiples esquemas de tratamiento de la LLA. La mayoría de ellos utiliza una fase de inducción con múltiples medicamentos que en general incluyen vincristina, un corticoesteroide, una antraciclina y ciclofosfamida o asparaginasa adicional a dosis de quimioterapia intratecal. Esta fase es seguida de la consolidación que en general incluye ciclos de quimioterapia intensiva con dosis altas de metotrexate con adición o no de asparaginasa y dosis altas de citarabina con un número de bloques variable dependiendo del esquema y en algún protocolo de la respuesta y el grupo de riesgo. Una vez terminada esta fase, los pacientes ingresan a un programa de mantenimiento con



Libertad y Orden

República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Por el control del cáncer

Versión 1.1

antimetabolitos orales y vincristina en dosis mensuales por dos años con o sin refuerzos periódicos.
1011121314

Otra de las aproximaciones ampliamente utilizadas, fue derivada de la adaptación de un esquema de tratamiento descrito de manera original para niños con Linfoma Burkitt la cual busca incrementar la citotoxicidad mediante el fraccionamiento de la ciclofosfamida en unos de los ciclos y la administración de dosis altas de citarabina y metotrexate en otros, en un régimen conocido por la sigla Hyper-CVAD. Esta estrategia, sumada a la administración de quimioterapia intratecal con mayores dosis de metotrexate y citarabina, permite eliminar la radioterapia holoencefalica y craneo-espinal del plan de tratamiento, evitando la toxicidad asociada a la misma y sin incrementar el riesgo de recaída en el sistema nervioso central, con una toxicidad similar a la reportada en las fases de consolidación intensiva de otros esquemas.^{15,16,17}

No se tienen resultados del orden nacional respecto a cuales son los esquemas de tratamiento utilizados con mayor frecuencia y con excepción de las publicaciones realizadas por algunos grupos tampoco se conoce el resultado de los mismos en términos de respuesta y supervivencia¹⁸. De igual forma, no se tiene información de las estrategias de rescate en los pacientes con falla de la inducción o recaída; las indicaciones de trasplante; la forma en que se establece el pronóstico; las estrategias para determinar EMR y los tiempos de medición de la misma y los resultados del tratamiento en grupos especiales como los adolescentes y adultos jóvenes^{19,20}.

En el año 2005 se presentaron los resultados del Consenso Colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos, siguiendo la metodología planteada por el grupo de Consenso Colombiano de Hematología Oncológica. Este consenso generó recomendaciones sobre la estratificación de los pacientes en grupos pronósticos de acuerdo a características clínicas y biológicas; el tratamiento de los pacientes de 16 a 21 años con esquemas con diseño pediátrico; el tratamiento de pacientes ancianos mayores de 60 años; la estrategia de inducción y de consolidación en pacientes de 22 a 60 años; el tratamiento de los pacientes con t(9;22)(q34;q11.2) y el tratamiento de rescate ante la falla de la inducción. No existen publicaciones posteriores donde se evalúe la aceptación de estas recomendaciones o su aplicación⁸.

Es necesario por tanto, realizar una guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención de pacientes adultos con LLA, que aborde los principales aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos y que contemple la realización de evaluaciones económicas formales, cuando sea posible, de algunos aspectos que implican la inclusión o difusión de nuevas tecnologías y la utilización de estrategias con altos costos para el sistema de salud como el trasplante alogénico de médula ósea.

5. Metodología de elaboración de la guía

El proceso de desarrollo de la Guía se describe detalladamente en el manual para desarrollo de Guías de Práctica Clínica (disponible en la página Web del Ministerio de Salud). Dicho manual se generó en un proceso con dos componentes fundamentales: uno técnico, basado en el análisis de la mejor evidencia disponible en el tema, y uno participativo en el que múltiples grupos de expertos y de organizaciones interesadas hicieron su aporte en la generación del manual.



Libertad y Orden

República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Por el control del cáncer

Versión 1.1

Cuando no exista evidencia científica de calidad, se recurrirá a métodos de consenso de expertos para generar las recomendaciones. El proceso de desarrollo de la guía contará con la participación de expertos, usuarios y pacientes.

Aun cuando existen múltiples intervenciones diagnósticas y terapéuticas involucradas en esta guía que son susceptibles de ser evaluadas económicamente, se llevara a cabo un proceso de priorización explícito, con base en los siguientes criterios: calidad de la información, existencia de alternativas a comparar, evidencia sobre eficacia y/o efectividad y seguridad de los procedimientos terapéuticos, diferencias apreciables en precios de mercado de las alternativas a comparar.

El presente documento hace referencia al alcance y a los objetivos de la Guía de Práctica Clínica. En éste, se define con precisión cuáles son los tópicos que se abordarán y los que no se abordarán en la Guía.

Las áreas tratadas por la Guía se describen en las secciones siguientes:

5.1. Población

5.1.1. Grupos que se consideran

Esta Guía considerará los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con sospecha de leucemia aguda
- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda.

5.1.2. Grupos que no se toman en consideración

En esta Guía no se contemplan los pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de Leucemia aguda de linaje ambiguo.
- Pacientes en estado de gestación.
- Crisis blásticas de neoplasias mieloproliferativas crónicas.

5.2. Ámbito asistencial

La presente Guía proporcionará recomendaciones para el manejo de pacientes con LLA por parte del personal de salud involucrado en la atención de estos pacientes: médicos generales, médicos familiares, internistas, hematólogos, oncólogos, patólogos, enfermeras generales y especialistas en oncología, especialistas en citometría de flujo y personal involucrado en la realización y/o interpretación de pruebas diagnósticas.



Esta guía también proporcionará información relevante a empresas administradoras de planes de beneficios, instituciones prestadoras de servicios de salud, sociedades científicas, agremiaciones de pacientes y entes gubernamentales involucrados en la generación de políticas en salud.

Adicionalmente se elaborará una versión simplificada de la guía para pacientes y cuidadores.

5.3. Aspectos clínicos centrales

5.3.1. Aspectos clínicos abordados por la Guía:

La Guía abordará los siguientes aspectos del manejo clínico de pacientes con leucemia linfocítica aguda:

- Diagnóstico
- Tratamiento

5.3.2. Aspectos clínicos NO abordados por la Guía:

- No se abordarán aspectos relacionados con los cuidados básicos del paciente por parte del personal de enfermería, nutrición y trabajo social.
- Manejo de complicaciones secundarias al tratamiento de la enfermedad.
- Aspectos específicos relacionados con el manejo del paciente candidato a trasplante de médula ósea.

5.4. Soporte para auditoría en la Guía

La Guía incorporará criterios de revisión e indicadores para medir su impacto.

5.5. Estatus

5.5.1 Alcance

Esta guía estará dirigida primordialmente a los médicos hematólogos, quienes se encargan del cuidado de pacientes con diagnóstico de LLA. También busca brindar herramientas para la toma de decisiones a personal administrativo de entes privados y gubernamentales. La guía pretende lograr un diagnóstico y tratamiento adecuado de los pacientes objeto de análisis.

5.5.2. Guía

El desarrollo de las recomendaciones de la Guía empezará en Junio de 2013.

6. Bibliografía

1. Bassan, R. & Hoelzer, D. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* **29**, 532–543 (2011).



Libertad y Orden

República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Por el control del cáncer

Versión 1.1

2. Narayanan, S. & Shami, P. J. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Critical reviews in oncology/hematology***81**, 94–102 (2012).
3. Lauten, M. *et al.* Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica***97**, 1048–56 (2012).
4. Moorman, a. V. *et al.* A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood***115**, 206–214 (2009).
5. Brüggemann, M. *et al.* Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood***107**, 1116–23 (2006).
6. Vitale, a. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol. *Blood***107**, 473–479 (2006).
7. Pullarkat, V., Slovak, M. L., Kopecky, K. J., Forman, S. J. & Appelbaum, F. R. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood***111**, 2563–72 (2008).
8. Enciso, L. *et al.* Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Revista Colombiana de Cancerología***10**, 7–35 (2006).
9. Bassan, R. *et al.* Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood***113**, 4153–4162 (2009).
10. Larson, B. R. A. *et al.* Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood***85**, 2025–2037 (1995).
11. Koharazawa, H. *et al.* Long-term outcome of L86 and L97 protocols for adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma***49**, 2133–2140 (2008).
12. Huguet, F. *et al.* Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. *Journal of Clinical Oncology***27**, 911–918 (2009).
13. Annino, L. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood***99**, 863–871 (2002).



Libertad y Orden

República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Por el control del cáncer

Versión 1.1

14. Thomas, X. *et al.* Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology***22**, 4075–86 (2004).
15. Kantarjian, H. M. *et al.* Results of the Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen , in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology***18**, 547–561 (2000).
16. Kantarjian, H. M. *et al.* Results of the Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone Regimen in Adults With Standard- and High-Risk Acute Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology***8**, 994–1004 (1990).
17. Kantarjian, H. *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***101**, 2788–801 (2004).
18. Combariza, J. F. *et al.* Supervivencia en adultos con leucemia linfocítica aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia), entre enero de 2001 y junio de 200. *Revista Colombiana de Cancerología***11**, 92–100 (2005).
19. Boissel, N. Should Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Be Treated as Old Children or Young Adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. *Journal of Clinical Oncology***21**, 774–780 (2003).
20. Fielding, A. K. *et al.* Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood***109**, 944–50 (2007).