

**PETHEMA**

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

**TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA  
LINFOBLASTICA DE RIESGO ESTANDAR EN ADULTOS**

**CODIGO DEL PROTOCOLO: LAL-RI/2008**

## INDICE

1. Introducción
2. Objetivos
3. Selección de los sujetos
  - 3.1. Criterios de inclusión
  - 3.2. Criterios de exclusión
4. Pruebas iniciales
  - 4.1. Obligatorias
  - 4.2. Opcionales
5. Definiciones empleadas en el estudio
6. Diseño del estudio y tratamiento
  - 6.1. Normas generales
  - 6.2. Quimioterapia de inducción
  - 6.3. Estudio de la medula ósea al día +14
  - 6.4. Quimioterapia intratecal
  - 6.5. Evaluación al final de la inducción
  - 6.6. Estudio de la ER al final de la inducción
  - 6.7. Tratamiento de consolidación-1
  - 6.8. Tratamiento de consolidación-2/Reinducción
  - 6.9. Evaluación de la ER al final de la consolidación
  - 6.10. Tratamiento de mantenimiento-1 con reinducciones
    - 6.10.1. Evaluación de la ER tras la cuarta reinducción
  - 6.11. Tratamiento de mantenimiento-2
  - 6.12. Evaluación de la ER al final del tratamiento
  - 6.13. Normas especiales de empleo de los fármacos de estudio
  - 6.14. Tratamientos de soporte
7. Estudio de la enfermedad residual mínima
  - 7.1. Técnica para el estudio de ERM
  - 7.2. Momentos de estudio de ERM
8. Bibliografía

## 1. INTRODUCCIÓN

En el momento actual para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto se tienen en cuenta dos grandes aspectos. El primero es el grupo de riesgo y el segundo el subtipo clínicobiológico. De este modo, se reconocen cuatro grandes grupos de enfermos. 1. Los de riesgo estándar, que comprenden un 20-30% de los pacientes, en los que la quimioterapia convencional ofrece tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) de alrededor del 60-70% (1). 2. Los de riesgo alto, con SLE del orden del 30-40% (2). 3. Los afectados de una LAL de Burkitt, en los que la adición de rituximab a los esquemas de quimioterapia ha elevado las tasas de remisión completa (RC) hasta un 80-90%, con supervivencias superiores al 70% (3), y 4. Los diagnosticados de LAL con cromosoma Filadelfia (LAL Ph+), con SLE inferiores al 20% con los esquemas de quimioterapia convencional de la era pre-imatinib y en los que en la actualidad, con la combinación de imatinib y quimioterapia, se alcanzan tasas de RC superiores al 90% y probabilidad de supervivencia en torno al 50%. El grupo PETHEMA dispone de protocolos y ensayos clínicos adaptados al riesgo y al subtipo de LAL.

En lo que respecta a las LAL del adulto de riesgo estándar, cada vez existen más evidencias a favor de que su tratamiento debería basarse en protocolos de base pediátrica (4-10). La aplicación de estos protocolos ha permitido demostrar que, al menos en adolescentes y adultos jóvenes, las tasas de RC son superiores al 90% y las de supervivencia del orden del 60-70% (Tabla 1). Desde 1996 el grupo PETHEMA ha aplicado un protocolo pediátrico (LAL-96) a los adolescentes y adultos jóvenes con LAL de riesgo estándar (1), cuyos resultados finales se han analizado recientemente. De los 81 enfermos evaluables, la tasa de RC fue del 98% y las probabilidades de SLE y de SG a 6 años fueron del  $60\pm 11\%$  y  $69\pm 9\%$ , respectivamente, sin que hubieran diferencias entre adolescentes y adultos jóvenes (figuras 1 y 2). El único factor pronóstico identificado fue la respuesta lenta al tratamiento de inducción. De hecho, los pacientes con respuesta lenta al tratamiento ( $>10\%$  blastos en medula ósea al día 14) tuvieron una supervivencia libre de enfermedad del  $26\pm 28\%$  (frente al  $67\pm 11\%$  de los de respuesta estándar) (figura 3) y una supervivencia global del  $40\pm 29\%$  (frente al  $76\pm 11\%$  de los de respuesta estándar), lo que justifica su consideración como pacientes de alto riesgo para futuros estudios.

Con todo, existe un grupo de pacientes con LAL de riesgo estándar cuya probabilidad de recaída no puede predecirse con los factores de riesgo convencionales. Un parámetro que se está incorporando en la evaluación pronóstica de los pacientes adultos con LAL es el estudio de la enfermedad residual (ER), determinada mediante citofluorometría multiparamétrica o mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) en muestras de medula ósea. Su importancia pronóstica es indudable en niños, pero está menos estudiada en los adultos. Los datos de que se dispone en el momento actual indican que la dinámica de reducción de la ER en adultos es más lenta que en niños, por lo que para evaluar su eventual utilidad pronóstica se precisan determinaciones seriadas. Un estudio del grupo cooperativo alemán GMALL publicado recientemente (11) ha demostrado que la determinación seriada de ER en los días 11, 24 y la semana 16 del tratamiento permite separar tres grupos de pacientes en función de la rapidez e intensidad de reducción de la ER. El primero (10% pacientes) incluyó los que tenían ER negativa ( $<10^{-4}$ ) los días 11 y 24 del tratamiento, de los que ninguno recayó. El tercero (23% de los pacientes) comprendió los pacientes que tenían una ER persistentemente  $>10^{-4}$  hasta la semana 16, cuya probabilidad de recaída a 3 años fue del 94%. El resto de pacientes constituía el grupo intermedio, con una probabilidad de recaída a 3 años del 47%. Un segundo estudio del mismo grupo (12) demostró que la conversión a ER positiva durante el periodo postconsolidación precoz (que ocurrió en el 27% de casos) se asoció a una alta probabilidad de recaída (61%), con una mediana de 9,5 meses entre la detección de la positividad de ER y la recaída clínica. Este intervalo fue menor (4,5 meses) en el subgrupo de enfermos que tenían ER detectable en el momento de la RC morfológica. Por tanto, un objetivo deseable en estos pacientes (en los que no hay ningún factor predictivo de recaída en el momento del diagnóstico) es lograr y mantener rápidamente un estado de ER negativa y considerarlos de alto riesgo si existe un aclaramiento lento de la ER o una positivización de la misma en algún momento de la evolución.

Por todo ello, en el presente protocolo se pretende incorporar los datos del estudio seriado de la ER a la toma de decisiones en pacientes adultos con LAL de riesgo estándar. Dados los buenos resultados del protocolo LAL-96, no se modificará la pauta de quimioterapia de inducción y consolidación, y se reducirá la intensidad del tratamiento de mantenimiento (reducción del número de ciclos de reinducción) en los pacientes con cinética adecuada de eliminación de la ER. La única modificación en la quimioterapia consistirá en la sustitución del tenipósido (VM-26) por etopósido (VP-16), ya que el tenipósido se dejará de fabricar a partir de julio de 2008.

## 2. OBJETIVOS

- Conocer la dinámica de eliminación de la ER en pacientes adultos con LAL de riesgo estándar tratados con un protocolo pediátrico.
- Conocer la frecuencia de pacientes adultos con LAL de riesgo estándar por criterios clinicobiológicos iniciales que se incluirán en protocolos de alto riesgo debido a la respuesta citológica lenta al tratamiento o a la dinámica inadecuada de eliminación de la ER
- Evaluar el efecto de la reducción del número de ciclos de reinducción durante la fase de mantenimiento (cuando la ER es persistentemente negativa) sobre el pronóstico de los pacientes adultos con LAL de riesgo estándar

## 3. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

### 3.1. Criterios de inclusión

Adultos (edad >15 años) con LAL de riesgo estándar no tratados previamente. La LAL de riesgo estándar está definida por **todos** los siguientes criterios:

- Edad inferior a 30 años
- Leucocitos <  $25 \times 10^9/L$
- Ausencia de alteraciones citogenéticas que comporten mal pronóstico
  - o t(9;22) o demostración del reordenamiento *BCR-ABL*
  - o Alteraciones en 11q23, o demostración del reordenamiento *ALL1-AF4 (MLL)*

### 3.2. Criterios de exclusión

Pacientes con uno o más de los siguientes:

- LAL tipo L3 con fenotipo B maduro (slg +) o con las alteraciones citogenéticas características de la LAL de Burkitt (t[8;14], t[2;8], t[8;22]). Para estos pacientes se dispone del estudio BURKIMAB.
- LAL Ph (*BCR-ABL*) positiva. Estos pacientes se deben tratar con quimioterapia asociada a imatinib.
- Leucemias agudas bifenotípicas y bilineales. Para estos pacientes se aconseja tratamiento con pautas propias de LAM.
- Leucemias agudas indiferenciadas. Para estos pacientes se aconseja tratamiento con pautas propias de LAM.

- Pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, valvular o cardiopatía hipertensiva.
- Pacientes con hepatopatía crónica.
- Enfermos con insuficiencia respiratoria crónica.
- Insuficiencia renal no debida a la LAL.
- Trastornos neurológicos graves, no debidos a la LAL.
- Estado general afectado (grados 3 y 4 de la escala de la OMS), no atribuible a la LAL.

#### 4. PRUEBAS INICIALES

##### 4.1. Obligatorias

- Anamnesis y exploración física completa
- Evaluación del estado general (escala de la OMS)
  - Grado 0: actividad normal
  - Grado 1: sintomático pero ambulatorio
  - Grado 2: encamado < 50% del tiempo
  - Grado 3: encamado > 50% del tiempo
  - Grado 4: encamado de forma permanente
- Hemograma completo
- Estudio básico de la coagulación (plaquetas, actividad de protrombina, TTP, fibrinógeno y PDF o D-dímeros).
- Bioquímica sérica, con pruebas de la función hepática y renal, ionograma, glucemia, uricemia, proteinograma y LDH.
- Radiografía de tórax
- ECG
- Aspirado medular, con tinción de May-Grünwald-Giemsa y las siguientes reacciones citoquímicas: peroxidasa (o negro Sudán), PAS y fosfatasa ácida.
- Estudio inmunofenotípico de médula ósea, con los siguientes marcadores:
  - Línea B: CD19, CD20, CD22, CD79a citoplasmático, CD38, cadenas  $\mu$  intracitoplásmicas y slg.
  - Línea T: CD3 citoplasmático (cCD3), CD3 de superficie (sCD3), CD7, CD2, CD5, CD1a y CD4/CD8.
  - Otros: CD10, TdT, HLA-Dr, CD 34, CD45
  - Línea mielóide: CD13, CD14, CD15, CD33 y anti-mieloperoxidasa.

**Nota: deberá enviarse una muestra en el momento del diagnóstico al/los laboratorio/s de referencia para la detección inmunofenotípica**

**(citofluorometría) de los fenotipos aberrantes, que servirá para el estudio de ERM. Estos laboratorios consensuarán un panel completo y homogéneo que permitirá definir la ERM a seguir.**

- Citogenética: se aconseja cultivo corto de 24 horas y análisis según las normas internacionales ISCN 2005 (13). El apartado de recogida de datos citogenéticos será rellenado por el citogenetista responsable o laboratorio que ha realizado la técnica (anexo 2). Se enviará esta información para su análisis centralizado a los Dres I Granada (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) y Jesús M<sup>a</sup> Hernandez-Rivas (Hospital Clínico Universitario. Salamanca)
- Examen citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) tras citocentrifugación.
- Biología molecular o FISH
  - Reordenamiento *BCR-ABL* en los enfermos con LAL de línea B,
  - Reordenamiento *MLL* en las LAL con marcadores mieloides y en las alteraciones de 11q23

#### 4.2. Opcionales

- TC y/o RM craneal
- Radiografía seriada esquelética
- Ecografía y/o TC torácica y abdominal
- Examen del fondo de ojo
- Estudio ultraestructural
- Determinación del índice mitótico (citometría de flujo)
- Estudio de los reordenamientos de los genes que codifican la síntesis de cadenas pesadas y ligeras de Ig o del receptor T (TCR).

#### 6. DEFINICIONES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO

- **LAL.** Presencia de más de un 20% de linfoblastos en la medula ósea. Los pacientes con LAL3 quedan excluidos del protocolo.

- **Variedades inmunológicas de LAL** (ver tablas)

##### Leucemias linfoblásticas de línea B

|       | cCD22 | CD19 | CD79a | CD34 | CD10 | TdT | sCD22 | CD20 | CD38 | CD45 | Cμ | Slg   |
|-------|-------|------|-------|------|------|-----|-------|------|------|------|----|-------|
| Pro-B | +     | ±    | +     | +    | -    | +   | ±     | -    | ++   | ±    | -  | -     |
| Comun | +     | +    | +     | ±    | ++   | +   | +     | ±    | +    | ±    | -  | -     |
| Pre-B | +     | +    | +     | -    | +    | +   | +     | +    | ±    | +    | +  | - / ± |

|           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B maduras | + | ± | + | - | ± | ± | ± | + | ± | + | - | + |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

### Leucemias linfoblásticas de línea T

|                 | citCD3 | SCD<br>3 | CD7 | CD1a | TdT   | CD2 | CD5 | CD4/CD8   |
|-----------------|--------|----------|-----|------|-------|-----|-----|-----------|
| Pro-T           | +      | -        | +   | -    | + o ± | -   | -   | -/-       |
| Pre-T           | +      | ±        | +   | -    | + o ± | +   | +   | -/- o +/+ |
| Tímica cortical | +      | +        | +   | +    | ±     | +   | +   | ± / ±     |
| Tímica madura   | +      | +        | +   | -    | ± o - | +   | +   | +/- o -/+ |

### LAL con marcadores mieloides

Aquellas que expresen marcadores mieloides y no sean bifenotípicas según los criterios del grupo EGIL (14)

| PUNTUACION | LINEA B  | LINEA T                  | LINEA MIELOIDE |
|------------|----------|--------------------------|----------------|
| <b>2</b>   | CD79a    | CitCD3/CD3s              | Anti-MPO       |
|            | cit IgM  | anti-TcR $\alpha/\beta$  |                |
|            | cit CD22 | anti TcR $\gamma/\delta$ |                |
| <b>1</b>   | CD19     | CD2                      | CD117          |
|            | CD10     | CD5                      | CD13           |
|            | CD20     | CD8                      | CD33           |
|            |          | CD10                     | CD65           |
|            |          |                          |                |
| <b>0,5</b> | TdT      | TdT                      | CD14           |
|            | CD24     | CD7                      | CD15           |
|            |          | CD1a                     | CD64           |

Puntuación  $\geq 2$  para asignación de cada línea (mieloide, linfoide B o linfoide T).

**NOTA:** se considerará un marcador como positivo cuando se detecte en superficie en > 20% de los blastos y en citoplasma en >10%. Cabe recordar que en función de los resultados de estudios recientes (15,16), la presencia de marcadores mieloides carece de significado pronóstico.

- **Respuesta lenta al tratamiento de inducción.** Presencia de  $\geq 10\%$  blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción

- **Respuesta estándar al tratamiento de inducción.** Presencia de <10% blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción. Los casos con medula hipocelular o acelular al día 14 se considerarán como respuesta estándar.

- **Remisión completa**

- Morfológica. Desaparición de las manifestaciones clínicas atribuibles a la LAL, Hb >100 g/L, granulocitos >1,5x10<sup>9</sup>/L, plaquetas >150x10<sup>9</sup>/L y medula ósea normocelular, con menos de un 5% de blastos y sin blastos en el LCR.
- Citogenética. Lo anterior con citogenética normal, en el caso de que se hubieran detectado alteraciones.
- Inmunofenotípica: <0,01% células con inmunofenotipo leucémico por citofluorometría.

## 6. DISEÑO DEL ESTUDIO Y TRATAMIENTO (figura 4 y tabla 2)

### 6.1. Normas generales

Se trata de un protocolo asistencial que contempla el empleo de fármacos en condiciones de uso aprobadas. Se informará a los pacientes (o sus responsables legales) que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. En este momento se notificarán los enfermos a los investigadores principales del estudio. Para ello se empleará la primera página del cuaderno de recogida de datos.

A continuación se administrará el tratamiento de inducción. Los pacientes que presenten una respuesta lenta (>10% blastos en m.o. al día 15 del tratamiento) se incluirán en el protocolo LAL-AR-03, en el brazo de inducción intensificada. Los que no alcancen la RC serán excluidos del estudio y pasarán a recibir tratamiento según el protocolo LAL-AR/03, al que se incorporarán recibiendo los bloques de consolidación. A todos los pacientes en RC se administrará tratamiento de consolidación (1 y 2) seguida de mantenimiento con reinducciones (mantenimiento-1) hasta completar el primer año de tratamiento y de mantenimiento sin reinducciones (mantenimiento-2) hasta completar dos años desde la RC. Si tras la consolidación persisten niveles elevados de ER (>0,05%) o esta reaparece mas adelante durante el tratamiento de mantenimiento el paciente será excluido del estudio y pasará a recibir tratamiento según el protocolo de alto riesgo (PETHEMA LAL-AR/03). En caso de persistencia de niveles elevados de ER tras la consolidación los pacientes recibirán los bloques de consolidación del protocolo PETHEMA LAL-AR/03 seguidos de TPH alogénico. Si la ER reaparece durante el tratamiento de mantenimiento el paciente recibirá un TPH alogénico; en espera del mismo, se podrán administrar uno o dos bloques de consolidación del protocolo LAL-AR-03.

Para disponer de tiempo para caracterizar mejor la LLA y asegurar así una correcta inclusión de los enfermos en el estudio se recomienda **administrar una prefase** con:

- Prednisona (PDN) 60 mg/m<sup>2</sup>, po o iv, hasta la caracterización de la LAL, con un máximo de 7 días.

#### Quimioterapia intratecal

- Metotrexato (MTX): 12 mg
- ARA-C: 30 mg
- Hidrocortisona: 20 mg

Las LAL que cumplan los criterios de inclusión, podrán continuar el estudio

### 6.2. Quimioterapia de inducción

- Vincristina (VCR): 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg), i.v., los días 1 y 8.
- Daunorubicina (DNR): 30 mg/m<sup>2</sup>, i.v., los días 1 y 8.
- Prednisona (PDN): 60 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 1 a 14

### 6.3. Estudio de medula ósea al día +14

- **Menos de 10% blastos (por morfología) o médula ósea hipocelular**
  - Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg) i.v. días 15 y 22
  - Daunorubicina (DNR): 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 15 y 22
  - L-asparaginasa (L-ASA) de *E. coli* (Kidrolase®): 10.000 UI/m<sup>2</sup>, i.v., días 16-20, 23-27.
  - Ciclofosfamida 1,000 mg/m<sup>2</sup>, i.v. día 36
  - Prednisona (PDN):
    - 60 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 15 a 27
    - 30 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 28 a 35
- **Igual o más de 10% blastos (por morfología)**
  - Paso a protocolo PETHEMA LAL-AR/2003

### 6.4. Quimioterapia intratecal

- Metotrexato (MTX): 12 mg días 1 y 29
- ARA-C: 30 mg días 1 y 29
- Hidrocortisona: 20 mg días 1 y 29

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

- Pacientes en RC: consolidación-1

- Pacientes sin RC: excluidos del estudio. Paso a protocolo PETHEMA LAL-AR/2003.

### 6.6. Estudio de la ER al final de la inducción.

Se considerará respuesta molecular si la ER es <0,01%. Aunque no se consiga una respuesta molecular, el paciente permanecerá en el protocolo si presenta respuesta estándar al día 14 y se halla en RC al día 28.

### 6.7. Tratamiento de consolidación-1

Estos ciclos incluyen citostáticos con actividad reconocida frente a la LAL, a dosis intermedias o elevadas. Esta fase de tratamiento comenzará en lo posible a las dos semanas de la administración de la última dosis de citostáticos de la fase de inducción. El enfermo deberá tener una cifra de leucocitos >  $3 \times 10^9/L$  (granulocitos >  $1,5 \times 10^9/L$ ) y plaquetas >  $100 \times 10^9/L$ .

- Mercaptopurina (MP) 50 mg/m<sup>2</sup>, p.o., días 1 a 7, 28-35 y 56-63
- MTX: 3 g/m<sup>2</sup>, i.v., en 24 horas, día 1, 28 y 56. Para su administración, y la del tratamiento de rescate, deben seguirse las normas que se especifican más adelante.
- VP-16: 100 mg/m<sup>2</sup> (infusión 1 hora), días 14-15 y 42-43
- ARA-C: 500 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas i.v., en 3 horas, días 14-15 y 42-43.
- Quimioterapia intratecal
  - Metotrexato (MTX): 12 mg días 1, 28 y 56
  - ARA-C: 30 mg días 1, 28 y 56
  - Hidrocortisona: 20 mg días 1, 28 y 56

### 6.8. Tratamiento de consolidación-2/reinducción

Consiste en un ciclo de quimioterapia similar a la de inducción. Se iniciará en lo posible al cabo de una semana de finalizar la última dosis de mercaptopurina del ciclo anterior (por tanto, a partir de la 18ª semana del comienzo del tratamiento).

- Dexametasona (DXM):
  - 10 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v. días 1-14
  - 5 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o. o i.v., día 15-21
- VCR: 1,5 mg/m<sup>2</sup>, i.v., días 1, 8 y 15
- DNR: 30 mg/m<sup>2</sup>, i.v., días 1, 2, 8 y 9
- CFM 600 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v., días 1 y 15
- L-ASA de *E. coli* (Kidrolase®): 10.000 UI/m<sup>2</sup> i.m. o i.v., días 1-4 y 15-18.

- Quimioterapia intratecal
  - Metotrexato (MTX): 12 mg días 1 y 15
  - ARA-C: 30 mg días 1 y 15
  - Hidrocortisona: 20 mg días 1 y 15

### 6.9. Evaluación de la ER al final de la consolidación

- Se efectuará un estudio citofluorométrico de m.o. Si la ER es >0,05% (comprobada en dos ocasiones separadas 15 días) el enfermo pasará a protocolo de alto riesgo (PETHEMA LAL-AR/2003).
- Si ER <0,05% el enfermo continuará el protocolo.

### 6.10. Tratamiento de mantenimiento 1 con reinducciones

Consistirá en la administración de quimioterapia continua (mercaptopurina y metotrexato) junto a reinducciones hasta completar un año desde el inicio del tratamiento. Durará, por tanto, aproximadamente entre las semanas 22 y 52 del tratamiento.

- Quimioterapia continua
  - MP 50 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o.
  - MTX 20 mg/m<sup>2</sup> y semana, i.m.
- Reinducciones
  - VCR: 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg), i.v., día 1.
  - PDN: 60 mg/m<sup>2</sup> y día, i.v. o p.o., días 1 a 7
  - L-ASA de *E. coli* (Kidrolase®): 20.000 UI/m<sup>2</sup>, i.m. o i.v., día 1.
  - Quimioterapia intratecal
    - Metotrexato (MTX): 12 mg día 1
    - ARA-C: 30 mg día 1
    - Hidrocortisona: 20 mg día 1

Durante la semana de administración de cada ciclo de reinducción se suspenderá la quimioterapia continua.

#### 6.10.1. Evaluación tras la cuarta reinducción.

Se efectuará un nuevo estudio inmunofenotípico de la medula ósea

- Si ER es <0,01%, se suspenden las ulteriores reinducciones y se continua únicamente con quimioterapia continua hasta la semana 52, momento en que se pasará al mantenimiento-2.
- Si ER entre 0,05% y 0,01%, se administrarán las reinducciones 5 a 8
- Si ER >0,05% (comprobada en dos ocasiones separadas 15 días) el enfermo pasará a protocolo de alto riesgo (PETHEMA LAL-AR/2003).

### 6.11. Tratamiento de mantenimiento 2

Consistirá en la administración de quimioterapia continua (mercaptopurina y metotrexato) hasta completar dos años en remisión completa continuada.

- MP 50 mg/m<sup>2</sup> y día, p.o.
- MTX 20 mg/m<sup>2</sup> y semana, i.m.

A lo largo del tratamiento de mantenimiento debe procurarse mantener recuentos leucocitarios entre 2,5 y 5x10<sup>9</sup>/L y recuentos plaquetarios por encima de 120x10<sup>9</sup>/L. Si se disminuye estos límites inferiores deberá reducirse en un 20% las dosis de MP y MTX. Si las cifras de leucocitos superan los 5x10<sup>9</sup>/L se aumentará un 20% la dosis de MP (de 50 a 60 mg/m<sup>2</sup>)

### 6.12. Evaluación de la enfermedad residual al final del tratamiento

Se efectuará un nuevo estudio inmunofenotípico de la m.o..

- Si la ER<0,01% se considerará que el enfermo se halla en RC molecular y finalizará todo tratamiento.
- Si ER>0,01% (comprobada en dos ocasiones separadas 15 días) el enfermo pasará a protocolo de alto riesgo (PETHEMA LAL-AR/2003).

### 6.13. Normas especiales de empleo de los fármacos de estudio

A continuación se presenta una breve descripción de los citostáticos utilizados en el protocolo, que comprende los siguientes aspectos:

- Mecanismos de acción.
- Administración.
- Efectos secundarios más importantes.
- Estudios de control.
- Medidas terapéuticas acompañantes.
- Advertencias.
- Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática y renal.

En este protocolo terapéutico sólo se comentarán los aspectos más importantes o frecuentes del uso de los diferentes citostáticos. **Deberán seguirse en todo caso las indicaciones de la información especializada del fármaco.** Para más información, consultar la correspondiente bibliografía especializada y el vademécum.

#### 1. Daunorubicina (DNR)

##### Mecanismo de acción

Derivado de las antraciclinas, intercalación de ADN y lisis del ADN mediante el ciclado redox enzimático con formación de radicales de oxígeno reactivos o inhibición de la topoisomerasa II.

##### Administración

Intravenosa en embolada durante 15 minutos o con CVC (si está disponible) durante 1 hora (los datos publicados indican una escasa cardiotoxicidad en la administración mediante infusión prolongada).

### **Efectos secundarios más importantes**

- Mielodepresión.
- Cardiotoxicidad.  
Precoz: alteraciones del ritmo cardíaco (aumento de la frecuencia, prolongación del QT, ESSV, ESV, taquicardias supraventriculares y ventriculares)  
Tardía: cardiomiopatía irreversible con insuficiencia cardíaca.
- Alopecia, náuseas, vómitos, diarrea, lesión hepática, hiperuricemia, dermatitis, estomatitis, flebitis, reacciones alérgicas.

### **Medidas acompañantes**

- ECO y ECG antes de la primera administración y controles de seguimiento.
- Administración de alopurinol para la profilaxis de la hiperuricemia.

### **Advertencias**

- No debe superarse una dosis total de 550 mg/m<sup>2</sup>
- Reducir la dosis en la insuficiencia hepática, porque las antraciclinas no se metabolizan en el hígado:
  - con bilirrubina > 2 mg/dl al 50 %
  - con bilirrubina > 5 mg/dl, contraindicada; si la bilirrubina aumenta por la enfermedad de base, reducir la dosis al 50 %

## **2. Ciclofosfamida (CFM)**

### **Mecanismo de acción**

Alquilación de las bases de ADN (sobre todo, de la guanina) tras la conversión por el sistema enzimático microsomal hepático dependiente del citocromo P<sub>450</sub> en el compuesto activo 4-hidroxiciclofosfamida (4-OHCP). La 4-OHCP se convierte en una mostaza de fosforamida alquilante y acroleína urotóxica.

### **Administración**

Intravenosa en 1 hora.

### **Efectos secundarios más importantes**

Mielodepresión, cistitis hemorrágica, nefrotoxicidad, estomatitis, alopecia, náuseas, vómitos, dermatitis, neurotoxicidad, lesión hepática, hiperuricemia.

### **Medidas acompañantes**

- Aporte suficiente de líquidos (como mínimo, excreción de 2000 ml/24 horas).
- Mesna (Uromitexan®), correspondiente al 20 % de la dosis de ciclofosfamida administrada i.v. 0, 4 y 8 horas después de administrar la ciclofosfamida. No es precisa su utilización a las dosis de CFM empleadas en el presente estudio.

## **3. Citarabina (ARAC)**

### **Mecanismo de acción**

Antimetabolito (antagonista de la pirimidina), inhibición de la síntesis de ADN mediante inhibición competitiva de la ADN-polimerasa e inserción en el ADN.

### **Administración:**

- 500 mg/m<sup>2</sup>/12h i.v. en 3 horas.

#### **Efectos secundarios más importantes**

Mielodepresión, náuseas, vómitos, alopecia, reacciones cutáneas, alteraciones del sistema nervioso central, estomatitis, toxicidad hepática, fiebre, mialgias, artralgias.

#### **Posibles efectos secundarios tras la administración de dosis altas de citarabina**

- Conjuntivitis, fotofobia, exantema cutáneo maculopapular eritematoso generalizado (principalmente palmar y plantar).
- Neurotoxicidad: disfunción cerebral con disartria, disdiadococinesis y ataxia, nistagmo (riesgo elevado con una creatinina sérica > 1,2 mg/dl, edad > 40 años, fosfatasa alcalina > 3 veces el valor normal)
- Edema pulmonar.
- Mielodepresión intensa.
- En la conjuntivitis grave refractaria tratamiento, reacción alérgica grave, síntomas neurológicos graves y transaminasas > 5 veces el valor normal, debe **suspenderse el tratamiento con ARAC-AD.**

#### **Medidas acompañantes**

A causa del riesgo de una conjuntivitis por acumulación del medicamento en el líquido lacrimal debe realizarse una profilaxis de la conjuntivitis.

#### **Advertencias**

- En pacientes con alteraciones de la función hepática se utilizará sólo con un control estrecho.
- La citarabina no puede mezclarse con el metrotexato (incompatible)
- La citarabina puede reducir de forma reversible la concentración plasmática de digoxina; si es necesario, se cambiará el tratamiento a digitoxina.
- Reducción de la dosis en la insuficiencia renal.

### **4. Dexametasona/prednisona (DEXA, PRED)**

#### **Administración**

Vía oral o i.v.

#### **Efectos secundarios más importantes**

Gastritis, úlcera gástrica, hiperglucemia, hipopotasemia, hipertensión, miopatía, osteoporosis, alteraciones psíquicas (euforia, depresión, psicosis), inmunodepresión, aumento de la presión intraocular.

### **5. G-CSF**

#### **Mecanismo de acción**

Factor de crecimiento hematopoyético recombinante humano. Estimula la proliferación de las células precursoras hematopoyéticas granulocitarias.

#### **Administración**

- **En inducción.** Puede administrarse con el objetivo de disminución de la duración de la neutropenia. Su administración será aconsejable en los casos con pobre respuesta al tratamiento de inducción (>5% de blastos en medula ósea al día 14), en quienes se administrará tratamiento intensivo adicional que comportará un neutropenia de duración previsiblemente prolongada.

- **En los bloques de consolidación.** Se iniciará al día siguiente de finalizar el bloque de quimioterapia (si en alguno de los anteriores se ha registrado granulocitopenia  $< 0,5 \times 10^9/L$ ).
- **Dosis:** 5  $\mu g/Kg$  y día, s.c.
- **Duración del tratamiento:** hasta que la cifra de granulocitos sea  $>1 \times 10^9/L$  en dos determinaciones.

### **Efectos secundarios más importantes**

Fiebre, cefaleas, dolores óseos ocasionales, reacciones locales en el punto de inyección.

## **6. Metrotexato (MTX)**

### **Mecanismo de acción**

Antimetabolito (antagonista del ácido fólico); captación celular mediante transporte activo de membrana y acumulación intracelular en forma de poliglutamatos de MTX; inhibición específica de la hidrofolato reductasa, que inhibe a su vez la síntesis de nuevas purinas. Pueden ser antagonizadas con derivados del ácido tetrahidrofólico. Biodisponibilidad muy variable individualmente tras la administración oral (24-94 %) Prolongación de la semivida plasmática hasta 4 veces en el reservorio del tercer espacio (derrame pleural, ascitis, líquido cefalorraquídeo).

### **Administración**

- 3 g/m<sup>2</sup> i.v. en 24 horas
- 1/10 de la dosis total en 30 minutos y 9/10 en 23 ½ horas en 3.000 ml/m<sup>2</sup> (si es posible) de líquido (glucosa 5 % con 40 meq de bicarbonato sódico/l y 20 meq de KCl/l); diuresis forzada con cada 40 mg de furosemida después de 6 y 12 horas;
- PH urinario  $> 7,2$
- Rescate con leucovorin (véase más adelante)

### **Efectos secundarios más importantes**

Toxicidad mucosa: Mucositis oral e intestinal, ulceraciones de la mucosa bucal y del tracto gastrointestinal, hemorragias intestinales y peligro de perforación.

Gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea.

Nefrotoxicidad: alteraciones de la función renal (sobre todo, con un pH urinario  $< 7$  y reducción del flujo de orina en las infusiones de 24 horas), cistitis, ulceraciones de la mucosa vesical.

Toxicidad hepática: Aumento de las transaminasas, ictericia, necrosis hepática aguda, hígado graso, fibrosis portal, cirrosis.

Neurotoxicidad: Cefaleas, somnolencia, vómitos, vértigo, alteraciones visuales, convulsiones, dolor, parestesias o paresias, debilidad muscular, psicosis (aguda, subaguda o encefalopatía crónica).

Pulmonares: Infiltrados pulmonares, fibrosis.

Otros: Reacciones cutáneas, alopecia, mielodepresión, alergias, inmunodepresión (reducción del recuento de células CD4+).

### **Tratamiento acompañante con las dosis altas de metrotexato**

- Hidratación y alcalinización de la orina como se describe anteriormente.
- Mantenimiento del balance de líquidos. Si aumenta el peso  $>1$  kg, administrar furosemida, 20 mg i.v.
- Control diario de creatinina, bilirrubina, GOT, GPT.
- Determinación de los niveles de MTX.
- Rescate con leucovorin adaptado a los niveles de MTX.

## Advertencias

- Reducción de la dosis en pacientes con el denominado reservorio del tercer espacio (p.ej., derrame pleural, ascitis)
- Reducción de la dosis en la insuficiencia renal:
  - Creatinina sérica: 1,5-2 mg/dL reducción de la dosis al 50 %  
> 2 mg/dL: reducción de la dosis al 10 %
- Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática.
- En la sobredosificación intratecal: lavado del espacio ventricular lumbar; carboxipeptidasa.
- Elevada incidencia de hepatotoxicidad con el consumo de alcohol.

## Rescate con leucovorin con dosis altas de metrotexato

Según la experiencia pediátrica, se realiza un rescate reducido con leucovorin. Este rescate se practica después de todos los ciclos MTX-AD.

## Determinaciones de los niveles de MTX

Nivel sérico de MTX: **24 y 48** horas después de comenzar la infusión de MTX

El nivel de MTX de las 24 y 48 horas debe determinarse **inmediatamente**.

## Rescate con leucovorin

La primera dosis (60 mg/m<sup>2</sup>) se administrará a las 12 horas del final de la infusión del MTX. Luego se administrará una dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> a las 3 horas de la anterior y a continuación 15 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas, hasta que los niveles séricos de MTX sean < 0,2 μmol/L (2 x10<sup>-7</sup> mol/L), momento en el que se administrarán dos dosis suplementarias de ácido folínico (15 mg/m<sup>2</sup>, p.o.).

## 7. Vincristina (VCR)

### Mecanismo de acción

Inhibición de la síntesis de tubulina intracelular y detención de las células en la metafase de la mitosis; alteración de la síntesis de ADN y ARN. Semivida plasmática terminal claramente más alta que la vincristina (85 horas) en comparación con la vindesina (24 horas)

### Dosificación

Intravenosa en embolada

### Efectos secundarios más importantes

Alteraciones neuromusculares (neuropatía periférica con parestesias, paresias, dolores neurálgicos, estreñimiento, ileo paralítico), náuseas, vómitos, diarrea, mielodepresión, alopecia, reacciones de hipersensibilidad, convulsiones.

### Medidas acompañantes

- Profilaxis del estreñimiento.
- Controles neurológicos regulares.
- Reducción de la dosis en los casos de toxicidad neurológica un 50 % si aparecen parestesias intensas. Retirada a si aparecen paresias o síntomas de íleo
- Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática.

### Advertencias

- Si se produce un espasmo venoso y/o dolor, interrumpir la inyección e inyectar el resto de la solución en otra vena grande.

- Se ha descrito una toxicidad neurológica muy grave al administrar simultáneamente vincristina e itraconazol. Esta combinación debe evitarse siempre.

## 8. Aparaginasa.

- **En el caso de reacciones alérgicas a la L-asparaginasa de *E. coli*:**
  - **En las fases de inducción y consolidación:** cada dosis de Asparaginasa nativa de *E. coli* (Kidrolase®) (10 000 U/m<sup>2</sup>) debe ser reemplazada por una dosis única de 20 000 U/m<sup>2</sup> de Erwinase®
  - **Para las fases de reinducción:** cada dosis de asparaginasa nativa de *E. coli* (20 000 U/m<sup>2</sup>) debe ser reemplazada por dos dosis de 20 000 U/m<sup>2</sup> de Erwinase® una el día 1 y otra el día 3.

Estas recomendaciones están basadas en las experiencias clínicas europeas actuales. Las últimas publicaciones sostienen la necesidad de aumentar la dosis de Erwinase®, puesto que se ha demostrado que la actividad intrínseca por cada unidad internacional de Erwinase® es inferior a la de cada UI de asparaginasa nativa de *E. coli*.

## 10. Mercaptopurina:

Debe modificarse la dosis cuando exista hepatotoxicidad grave (transaminasas > 10 veces el valor normal). Recordar que su acción se potencia con la administración simultánea de alopurinol, por lo que este último fármaco no deberá prescribirse cuando se administre la mercaptopurina

## 6.14. Tratamientos de soporte

Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos, para los cuales **se emplearán los protocolos institucionales de cada centro participante, que deberán incluir:**

- ✓ **Medidas generales**
- ✓ **Cuidado de la piel y las mucosas, profilaxis y tratamiento de la mucositis**
- ✓ **Profilaxis y tratamiento de la conjuntivitis**
- ✓ **Profilaxis antimicrobiana, antimicótica y profilaxis de PCP**
- ✓ **Vigilancia microbiológica**
- ✓ **Tratamiento antimicrobiano y antimicótico sistémico, de las infecciones por el virus del herpes y CMV, neumonía por *Pneumocystis jiroveci***
- ✓ **Transfusión de componentes sanguíneos**
- ✓ **Hidratación y alcalinización** Al respecto es importante recordar que no se recomienda la alcalinización si se prevé administrar rasburicasa (ver apartado siguiente)
- ✓ **Profilaxis de la nefropatía urática**

- Se aconseja administrar profilácticamente rasburicasa (0,2 mg/Kg y día, i.v. en 30 min, durante un mínimo de tres días consecutivos cuando el enfermo presente, al diagnóstico o durante el tratamiento, igual o mas de 4 puntos según el siguiente sistema de puntuación: uricemia >7 mg/dL (2 puntos), LDH superior a 3 veces el normal (1 punto) y creatinina >1,4 mg/dL (2 puntos). Se recomienda consultar la guía de tratamiento del síndrome de lisis tumoral aguda en niños y adultos que se acaba de publicar<sup>17</sup>
- En el resto de casos se recomienda administrar alopurinol

✓ **Tratamiento antiemético** Se aconseja seguir la Guía de la American Society of Clin Oncol<sup>18</sup>

✓ **Factores estimulantes de colonias.** Para la profilaxis primaria y secundaria de las infecciones en situación de neutropenia se aconseja seguir las guías al respecto<sup>19-21</sup>

## 7. ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL

En el presente protocolo se han establecido unos momentos para su análisis, que son los mismos que en las LAL infantiles. El objetivo que se pretende es doble:

1. Conocer la dinámica de eliminación de la ER en la LAL del adulto, determinar en qué momentos tiene una mayor utilidad su determinación y demostrar su posible valor pronóstico
2. Asignar a los pacientes con persistencia de niveles valorables de ER tras la consolidación tardía, al finalizar la primera parte del mantenimiento-1 y durante el mantenimiento-2 al grupo de mal pronóstico, tal como se efectúa en varios estudios multicéntricos en curso.

Los estudios de ER deberán realizarse en laboratorios de referencia con probada experiencia en la técnica. Todos los laboratorios de referencia deberán acordar el empleo de un panel diagnóstico común para poder comparar mejor todos los resultados y establecer mecanismos de consulta en caso de dudas.

### 7.1. Técnica para el estudio de ER.

Con el fin de unificar criterios, los estudios se efectuarán en medula ósea y se basarán en la detección de fenotipos anómalos mediante citometría de flujo utilizando cuádruples marcajes.

## 7.2. Momentos de estudio de ER

- Estudio inicial. Para identificación del inmunofenotipo y de las aberraciones o características específicas de los blastos (al menos dos) previo al inicio del tratamiento.
- Punto 1. Al finalizar el tratamiento de inducción (día + 35).
- Punto 2. Entre 1 y 2 semanas después de finalizada la consolidación-2.
- Punto 3. Al finalizar los 4 primeros ciclos de reinducción en la fase de mantenimiento-1.
- Punto 4. Al finalizar el segundo año desde el diagnóstico.

En el **anexo 1** figura la hoja de solicitud de estudio de ER con las instrucciones de envío de las muestras y en el **anexo 3** figura el modelo de consentimiento por parte del paciente para envío de muestras biológicas.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. JM Ribera, A Oriol, MA Sanz, M Tormo, P Fernández-Abellan, E del Potro, E Abella, J Bueno, R Parody, P Bastida, C Grande, I Heras, C Bethencourt, E Feliu, JJ Ortega. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the pediatric-based protocol PETHEMA ALL-96. *J Clin Oncol* 2008 (en prensa).
2. JM Ribera, A Oriol, C Bethencourt, R Parody, JM Hernández-Rivas, MJ Moreno, E del Portro, M Tormo, C Rivas, J Besalduch, MA Sanz, J Arias, J Fernandez-Calvo, JM Moraleda, J Bueno, E Feliu, JJ Ortega. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica*; 2005; 90: 1346-1356.
3. Oriol A, Ribera JM, J Bergua, E Giménez-Mesa, C Grande, J Esteve, S Brunet, MJ Moreno, L Escoda, JM Hernandez-Rivas, D Hoelzer. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt's lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. *Cancer* 2008 (in press)
4. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, 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;21:774–780
5. Stock W, Satjer H, Dodge R, Bloomfield CD, Larson RA, Nachman J. Outcome of adolescents and young adults with ALL: a comparison of Children's Cancer Group

- (CCG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) regimens [abstract]. *Blood*. 2000;96:467<sup>a</sup>
6. de Bont JM, Holt B, Dekker AW, van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia*. 2004;18:2032–2035
  7. Testi A, Valsecchi M, Conter V, et al. Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols [abstract]. *Blood*. 2004; 104:539a.
  8. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, Soderhall S, Heyman M; Swedish Adult Acute Lymphocytic Leukemia Group; Swedish Childhood Leukemia Group. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer*. 2006;107:1551-61
  9. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Goldstone A, Mitchell C, Vora A, Rowe J, Webb D. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:254-61.
  10. Schiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol*. 2003;21:760-761.
  11. Brüggemann M, Raff T, Flor T, Gokbuget N, Nakao M, Drosesse J, Lüschen S, Pott C, Rittgen M, Scheuring U, Horst HA, Thiel E, Hoelzer D, Bartram CR, Kneba M. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2006; 107: 1116-1123.
  12. Raff T, Gokbuget N, Luschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, Bottcher S, Horst HA, Kneba M, Hoelzer D, Bruggemann M. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood*. 2007;109: 910-5.
  13. ISCN (2005): An International System of Human Cytogenetic Nomenclature, Shaffer L.G., Tommerup N. (eds); S. Karger, Basel 2005
  14. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A et al. Proposals for the immunologic classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9:1783-1786.
  15. E Plensa, JM Ribera, A Oriol, C Bethencourt, R Parody, JM Hernández-Rivas, MJ

- Moreno, E del Potro, M Tormo, C Rivas, J Besalduch, MÁ Sanz, J Arias, J Fernández-Calvo, JM Moraleda, J Bueno, E Feliu, JJ Ortega. Prevalencia y significado pronóstico de los marcadores mieloides en adultos con leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo. *Med Clín (Barc)* 2005; 125: 241-246.
16. Vitale A, Guarini A, Ariola C, Meloni G, Perbellini O, Pizzuti M, De Gregoris C, Mettievier V, Pastorini A, Pizzolo G, Vignetti M, Mandelli F, Foà R. Absence of prognostic impact of CD13 and/or CD33 antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of the GIMEMA ALL 0496 trial. *Haematologica*. 2007;92:342-8.
17. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767-2778.
18. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-2947.
19. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007;43:258-70.
20. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman, GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett, CL et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-3205
21. Kuderer N, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158-3167.
- 22.

Figura 1. Supervivencia global de los pacientes incluidos en el protocolo PETHEMA LAL-96

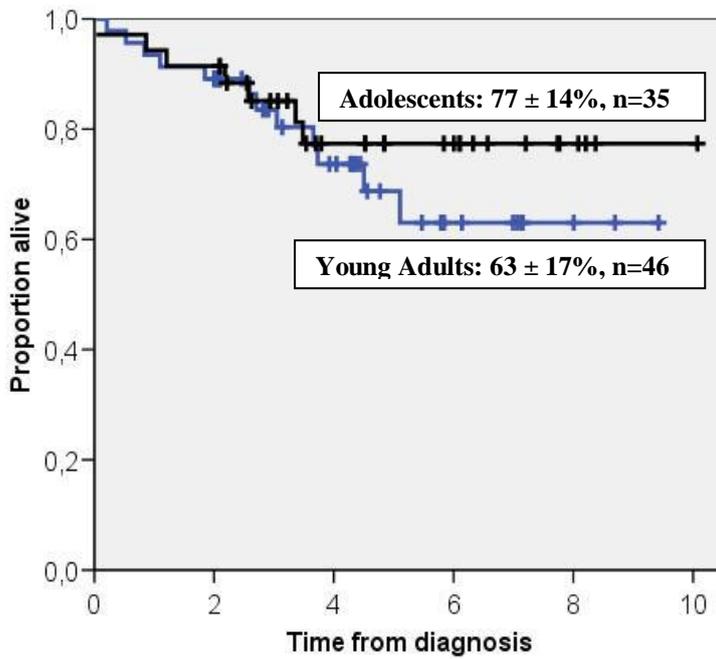


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes incluidos en el protocolo PETHEMA LAL-96

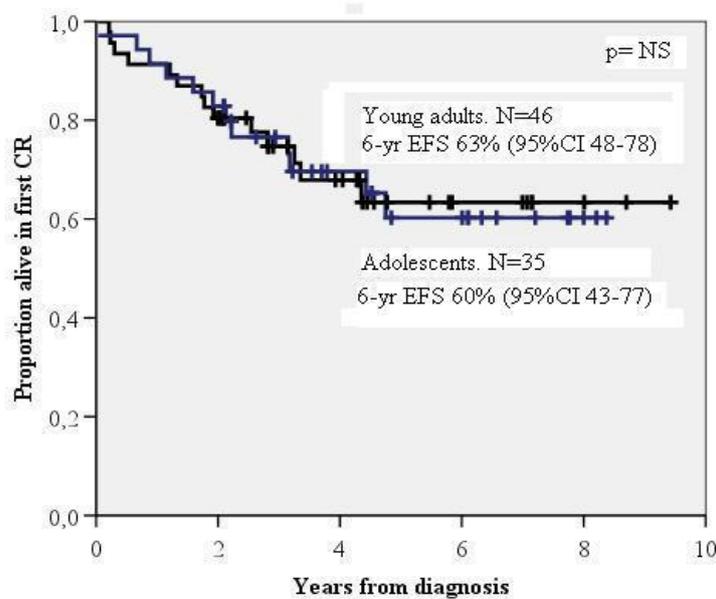


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad en función de la respuesta al tratamiento de inducción en los pacientes incluidos en el protocolo PETHEMA LAL-96.

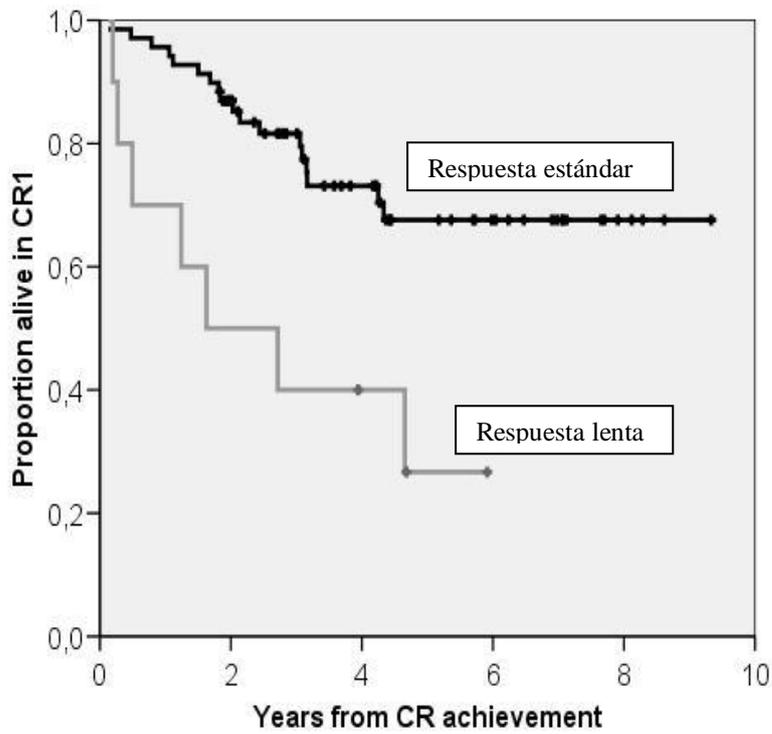


Figura 4. Esquema general del protocolo.

## Adultos (>15 años) LAL-RI

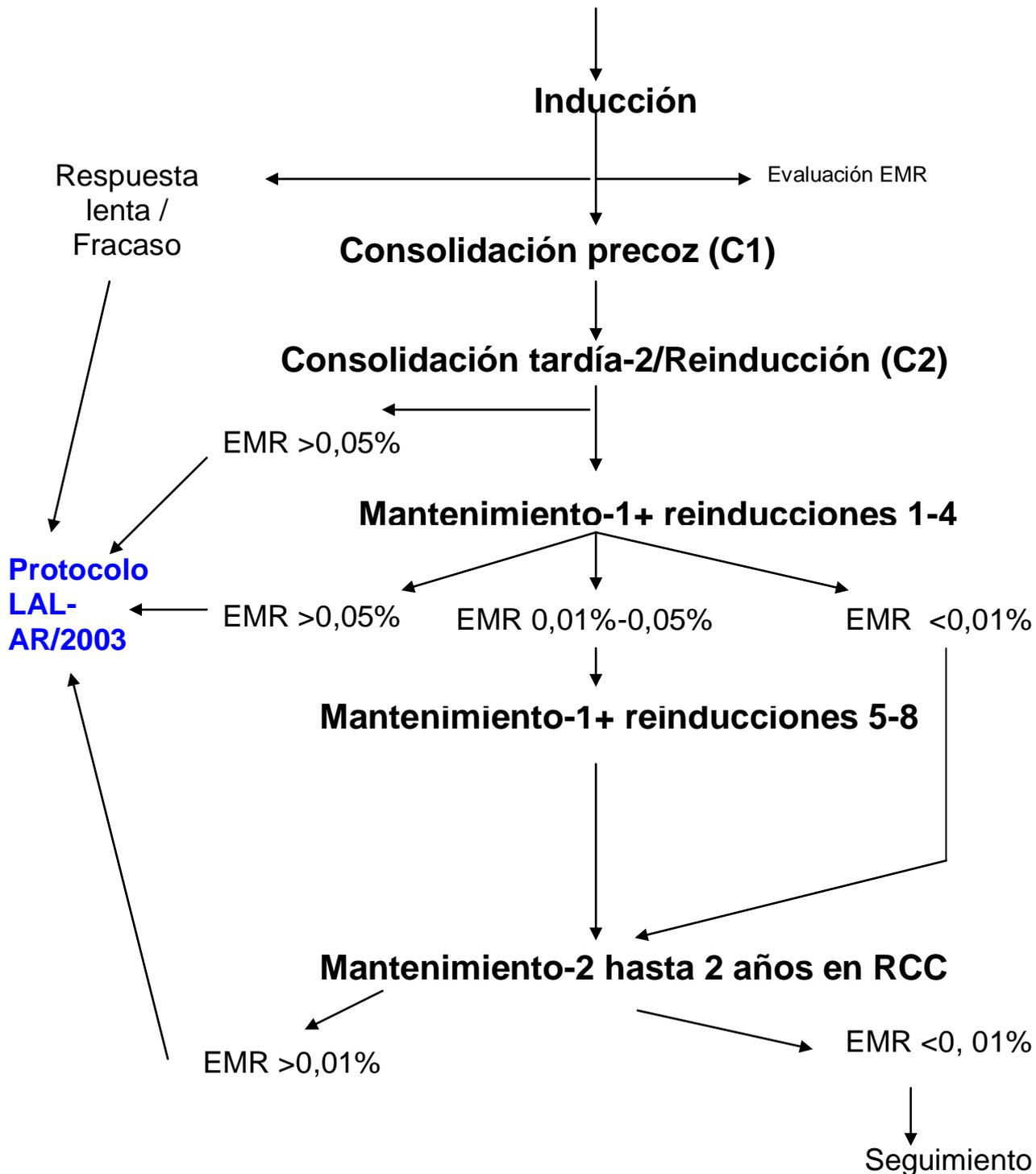


Tabla 1. LAL en adolescentes y adultos jóvenes. Diferencias pronóstico entre grupos pediátricos y adultos

| <b>País</b> | <b>Protocolo</b> | <b>Edad</b> | <b>N</b> | <b>RC (%)</b> | <b>SLE 5a (%)</b> |
|-------------|------------------|-------------|----------|---------------|-------------------|
| EEUU        | CCG (P)          | 16-21       | 196      | 96            | 64                |
|             | CALGB (A)        |             | 103      | 93            | 38                |
| Francia     | FRALLE93 (P)     | 15-20       | 77       | 94            | 87                |
|             | LALA94 (A)       |             | 100      | 83            | 41                |
| Holanda     | DCOG (P)         | 15-18       | 47       | 98            | 69                |
|             | HOVON (A)        |             | 44       | 91            | 34                |
| R. Unido    | ALL97 (P)        | 15-17       | 61       | 98            | 66                |
|             | UKALLXII (A)     |             | 67       | 94            | 49                |
| Italia      | AIEOP (P)        | 14-18       | 150      | 94            | 80                |
|             | GIMEMA (A)       |             | 95       | 89            | 71(2a)            |

Tabla 2. Esquema de quimioterapia

| <i>Fase</i>   | <i>Semana</i> | <i>Vía</i> | <i>Dosis</i>                 | <i>Días</i>          |
|---|---------------|------------|------------------------------|----------------------|
| <b>Inducción</b>                                      |               |            |                              |                      |
| Vincristina   | 1-4           | IV         | 2 mg                         | d 1,8,15,22          |
| Daunorubicina   | 1-4           | IV         | 30 mg/m <sup>2</sup>         | d 1,8,15,22          |
| Prednisona  | 1-4           | IV/PO      | 60 mg/ m <sup>2</sup>        | d 1-27               |
|   | 5-6           | IV/PO      | 30 mg/ m <sup>2</sup>        | d 28-35              |
| Asparaginasa  | 3-4           | IV         | 10,000 IU/ m <sup>2</sup>    | d 16-20, 23-27       |
| Ciclofosfamida  | 5             | IV         | 1,000 mg/m <sup>2</sup>      | d 36                 |
| TIT   | 1, 5          |            |                              | d 1, 29              |
| MTX   |               | IT         | 15 mg                        |                      |
| ARA-C   |               | IT         | 30 mg                        |                      |
| Hidroclortisona                                       |               | IT         | 20 mg                        |                      |
| <b>Consolidación-1 (C1)</b>                           |               |            |                              |                      |
| Mercaptopurina  | 1,4,8         | PO         | 50 mg/m <sup>2</sup>         | d 1-7, 28-35, 56-63  |
| Metotrexato   | 1,4,8         | IV(24h)    | 3.0 g/m <sup>2</sup>         | d 1,28,56            |
| <b>VP-16</b>  | <b>2,6</b>    | <b>IV</b>  | <b>100 mg/m<sup>2</sup></b>  | <b>d14-15, 42-43</b> |
| ARA-C   | 2,6           | IV         | 500 mg/m <sup>2</sup> /12h   | d14-15, 42-43        |
| TIT   | 1,4,8         |            |                              | d1,28,56             |
| MTX   |               | IT         | 15 mg                        |                      |
| ARA-C   |               | IT         | 30 mg                        |                      |
| Hidroclortisona                                       |               | IT         | 20 mg                        |                      |
| <b>Consolidación-2/Reinducciones (C2)</b>             |               |            |                              |                      |
| Dexametasona  | 1-2           | PO/IV      | 10 mg/m <sup>2</sup> /d      | d 1-14               |
|   | 3             | PO/IV      | 5 mg/m <sup>2</sup> /d       | d 15-21              |
| Vincristina   | 1-3           | IV         | 1,5 mg/m <sup>2</sup>        | d 1, 8,15            |
| Daunorubicina   | 1-2           | IV         | 30 mg/m <sup>2</sup>         | d 1,2, 8, 9          |
| Ciclofosfamida  | 1-2           | IV         | 600 mg/m <sup>2</sup> /d     | d 1, 15              |
| Asparaginasa  | 1-2           | IM/IV      | 10,000 UI/m <sup>2</sup>     | d 1-3, 15-17         |
| TIT   | 1-2           |            |                              | d 1, 15              |
| MTX   |               | IT         | 15 mg                        |                      |
| ARA-C   |               | IT         | 30 mg                        |                      |
| Hidroclortisona                                       |               | IT         | 20 mg                        |                      |
| <b>Mantenimiento-1+ reinducciones (semanas 22-52)</b> |               |            |                              |                      |
| Metotrexato   |               | IM         | 20 mg/m <sup>2</sup> /semana |                      |
| Mercaptopurina  |               | PO         | 50 mg/m <sup>2</sup> /d      |                      |
| <b>Reinducciones (cada 4 semanas)</b>                 |               |            |                              |                      |
| Vincristina   |               | IV         | 1,5mg/m <sup>2</sup>         | d1                   |
| Prednisona  |               | IV/PO      | 60 mg/m <sup>2</sup> /d      | d1-7                 |
| Asparaginasa  |               | IV         | 20,000 UI/m <sup>2</sup>     | d1                   |
| TIT   |               |            |                              | d1                   |
| MTX   |               | IT         | 15 mg                        |                      |
| ARA-C   |               | IT         | 30 mg                        |                      |
| Hidroclortisona                                       |               | IT         | 20 mg                        |                      |
| <b>Mantenimiento-2 (semanas 53-104)</b>               |               |            |                              |                      |

|                |    |                              |
|----------------|----|------------------------------|
| Metotrexato    | IM | 20 mg/m <sup>2</sup> /semana |
| Mercaptopurina | PO | 50 mg/m <sup>2</sup> /d      |

---

IT: intratecal

**ANEXO 1. PROTOCOLO INTERGRUPOS PETHEMA-GETH PARA EL  
TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE ALTO RIESGO  
EN ADULTOS (LAL-RI/2007)**

**SOLICITUD DE ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL MINIMA**

**DATOS DEL SOLICITANTE**

Dr.....  
Hospital de procedencia.....  
Tf..... Fax.....  
e-mail.....

**DATOS DEL PACIENTE**

Nombre.....  
Fecha de diagnóstico..... Código de Identificación.....

**DATOS RELATIVOS A LA MUESTRA**

Fecha de envío.....

**Momentos de estudio**

- |                                       |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| - Diagnóstico                         | <input type="checkbox"/> MO |
| - Fin de la inducción (día +28 a +35) | <input type="checkbox"/> MO |
| - Tras Consolidación-2                | <input type="checkbox"/> MO |
| - Tras 4 ciclos de Mantenimiento-1    | <input type="checkbox"/> MO |
| - Fin Mantenimiento-2                 | <input type="checkbox"/> MO |

**Tipo de muestras a enviar en cada punto de seguimiento**

- 3 ml de médula ósea en tubo de EDTA

**Procedimiento de envío**

- Mensajería: MRW (Tf 91 311 00 51)
- Código de la Fundación Pethema: 15018
- Centros de Referencia aconsejados :
  - Barcelona: Hospital Vall d'Hebrón (Dr. Carles Palacio)Tf: 93 274 61 97  
Hospital Sant Pau (Dr. Josep Nomdedeu)Tf: 93-2919000, ext 2424 ó 2359
  - Castilla y León: Hospital Universitario de Salamanca (Dra. M<sup>a</sup> Belén Vidriales)Tf: 923- 291375
  - Galicia: Hospital U. de Santiago de Compostela (Dra. Isabel Abuín) Tf: 981-950191/88
  - Madrid Hospital 12 de Octubre (Dra. M<sup>a</sup> Angeles Moltabán) Tf:91-3908000, ext 1771  
Hospital de Getafe (Dr. Jose Antonio García Vela)Tf 91-6839360, ext 2049  
Hospital Clínico San Carlos (Dra. Julia Jordá) Tf 91- 3303378
  - Valencia: Hospital La Fe (Dra. Amparo Sempere) Tf 91- 3862700, ext 50290

**IMPORTANTE:** Todas las muestras (diagnóstico y seguimiento) correspondientes a un paciente deben enviarse al **MISMO centro de referencia**

## ANEXO 2. ESTUDIO CITOGÉNÉTICO

---

NOMBRE DEL PACIENTE:

CENTRO ORIGEN DEL PACIENTE:

CITOGENETISTA RESPONSABLE O LABORATORIO DONDE SE HA REALIZADO EL CARIOTIPO:

FECHA DEL ESTUDIO CITOGÉNÉTICO:

|                  |         |      |
|------------------|---------|------|
| TIPO DE MUESTRA: | MO      | SP   |
| TIPO DE CULTIVO: | DIRECTO | 24 H |

---

### RESULTADO CITOGÉNÉTICA CONVENCIONAL

SIN DIVISIONES:

METAFASES NO ANALIZABLES:

CARIOTIPO ALTERADO:

CARIOTIPO NORMAL:

FÓRMULA CROMOSÓMICA (ISCN 1995):

Nº METAFASES ALTERADAS:

Nº METAFASES NORMALES:

### RESULTADO FISH (SI SE HA REALIZADO)

|                |          |          |              |
|----------------|----------|----------|--------------|
| <i>BCR/ABL</i> | POSITIVO | NEGATIVO | NO REALIZADO |
| <i>MLL</i>     | POSITIVO | NEGATIVO | NO REALIZADO |

RESULTADOS DE OTRAS SONDAS UTILIZADAS:

Enviar a:

- Dra Isabel Granada: FAX 93 497 89 95 E-mail: [igranada@iconcologia.net](mailto:igranada@iconcologia.net)
- Jesus M<sup>a</sup> Hernandez Rivas FAX: 923294624 E-mail: [jmhernandezr@aejh.org](mailto:jmhernandezr@aejh.org)

**ANEXO 3. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ENVÍO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS ESTUDIOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON HEMOPATIA**

Desde hace años, todos los datos tanto clínicos como biológicos relativos al diagnóstico y al seguimiento de los pacientes diagnosticados de hemopatía, además de almacenarse en una base de datos propia de cada centro hospitalario, se envían al registro de un grupo cooperativo en función del diagnóstico final de la enfermedad, en este caso el Grupo PETHEMA. El objetivo de estos registros es de carácter epidemiológico y científico, siempre con la intención de analizar grandes grupos de pacientes tratados de acuerdo a protocolos clínico-biológicos previamente consensuados para ir mejorando de manera continuada el diagnóstico y tratamiento de las diferentes enfermedades de la sangre. La información referente a usted, a su diagnóstico y seguimiento es confidencial y anónima, empleando sólo números de identificación para mantener la total privacidad de sus datos.

Asimismo, al diagnóstico y durante el seguimiento, además de los estudios biológicos imprescindibles para el seguimiento y control de su enfermedad se le extraerán muestras de sangre adicionales, las cuales tras extracción de ADN y ARN, se congelaran para realizar o bien al momento o en el futuro, de acuerdo a los avances científicos, estudios moleculares que permitan profundizar en las causas de la enfermedad y por tanto en la mejora del tratamiento, con un único interés científico. Dichas muestras se almacenaran también a través de códigos, lo cual asegurará su anonimato.

La legislación actual exige que usted sepa que sus datos y muestras biológicas son recogidos y que dé su consentimiento por escrito para ambas cuestiones.

**DECLARO**

- Que he sido informado por el Médico después mencionado de:
  - que mis datos serán registrados en bases de datos locales, nacionales e internacionales,
  - que mis muestras biológicas pueden ser almacenadas y usadas para estudios de investigación actuales o futuros,
- He comprendido la información recibida y podido formular todas las preguntas que he creído oportunas

Nombre: ..... Firma:

Declaración del médico de que ha informado debidamente al paciente

Nombre: ..... Firma:

Declaración del familiar, persona allegada o representante legal, de que ha recibido la información por deseo o incompetencia del paciente

Nombre: ..... Firma:

Declaración del paciente, de que se niega a leer este documento y no autoriza a mostrarlo sus familiares pero acepta el procedimiento mencionado

Nombre: ..... Firma:

En el supuesto anterior, declaración de un testigo

Nombre: ..... Firma: