

**PETHEMA**

PROGRAMA ESPAÑOL DE TERAPEUTICA EN HEMATOLOGIA  
ASOCIACION ESPAÑOLA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA

**PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA  
LINFOBLASTICA AGUDA CON CROMOSOMA Ph' NEGATIVO EN  
PACIENTES DE EDAD AVANZADA (>55 AÑOS)**

Cooperative European Studies by GMALL, GIMEMA, GRAALL, NILG, PETHEMA and  
PALG. Standard Chemotherapy in Treatment of Elderly Patients with *de novo* Ph-negative  
ALL

CODIGO DEL PROTOCOLO: LAL-07OLD

**INVESTIGADORES PRINCIPALES:**

Josep M<sup>a</sup> Ribera Santasusana.

Institut Català d'Oncologia - Hospital Germans Trias i Pujol.

Carretera del Canyet s/n 08916 Badalona.

Tel 93 497 89 87 ext 3939

FAX 93 497 89 95

Mail [jribera@iconcologia.net](mailto:jribera@iconcologia.net)

Albert Oriol Rocafiguera.

Institut Català d'Oncologia - Hospital Germans Trias i Pujol.

Carretera del Canyet s/n 08916 Badalona.

Tel 93 497 89 87 ext 3969

FAX 93 497 89 95

Mail [aoriol@iconcologia.net](mailto:aoriol@iconcologia.net)

Juan Manuel Sancho Cía.

Institut Català d'Oncologia - Hospital Germans Trias i Pujol.

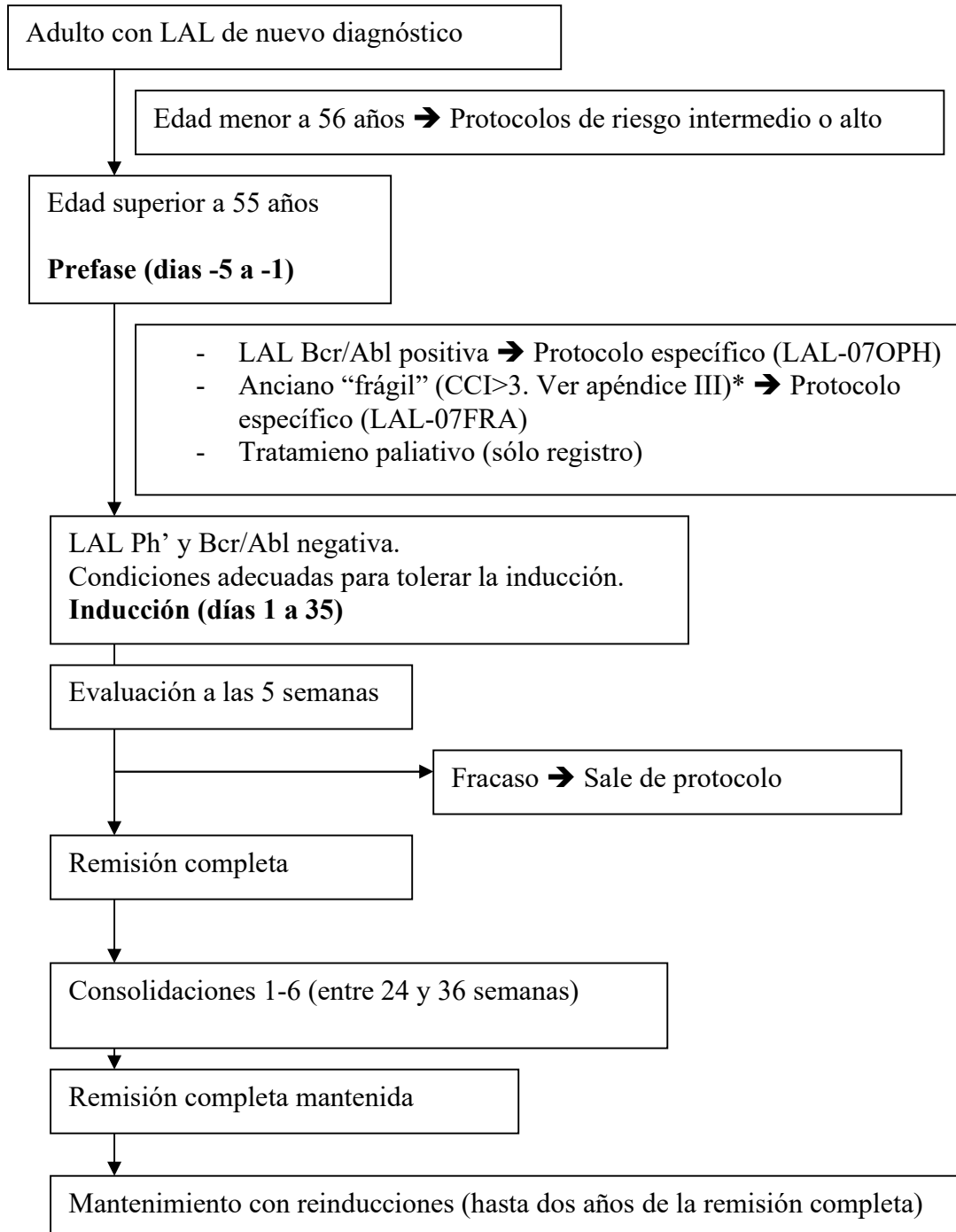
Carretera del Canyet s/n 08916 Badalona.

Tel 93 497 89 87 ext 3971

FAX 93 497 89 95

Mail [jsancho@iconcologia.net](mailto:jsancho@iconcologia.net)

**ESQUEMA GENERAL DEL PROTOCOLO**



## **Procedimiento**

1.- No es obligatoria la firma de la hoja del consentimiento informado para la inclusión del paciente en el protocolo, al no tratarse de un protocolo aleatorizado y no incluir fármacos experimentales ni dosis de citostáticos no habituales. Sin embargo es necesario pedir autorización escrita al paciente para la recogida y análisis de sus datos de forma confidencial.

2.- Se registrará al paciente por FAX (93.497.89.95) en el momento del diagnóstico (incluso si no llega a tratarse) empleando la primera hoja del CRD. Es importante disponer de un registro lo más exacto posible de cuantos pacientes mayores de 55 años se han diagnosticado y los que llegan a tratarse (incluyendo los que van a tratarse con el protocolo alternativo para pacientes “frágiles”) por lo que es esencial enviar el primer FAX al diagnóstico o durante la semana posterior (durante la “prefase”). Los procedimientos recomendados para el diagnóstico se describen más adelante.

3.- El remitente del FAX de inclusión, recibirá en retorno un CRD en formato Word y un número de inclusión para el paciente (cinco dígitos seguidos de las tres iniciales del paciente). Se puede enviar el CRD a los investigadores principales total o parcialmente completo y se admite tanto el correo ordinario como el FAX o correo electrónico.

## RESUMEN

**Tipo de estudio:** Estudio clínico, prospectivo no aleatorizado, que incluye un conjunto de especialidades terapéuticas en las condiciones de uso autorizadas.

**1.- Título.** PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA CON CROMOSOMA Ph<sup>+</sup> NEGATIVO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA (>55 AÑOS)

**2. Código.** PETHEMA LAL-07OLD

**3. Investigadores principales.** José M<sup>a</sup> Ribera Santasusana, Albert Oriol Rocafiguera y Juan Manuel Sancho Cía (Servicio de Hematología Clínica del Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona).

**4. Centros participantes.** Abierto a todos los hospitales que participan en los estudios de PETHEMA.

**5. Comité de ética.** A pesar de no tratarse de un ensayo clínico se recomienda que el CEIC de cada centro participante disponga de una copia del protocolo de estudio.

**6. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización.** Josep M<sup>a</sup> Ribera Santasusana, Albert Oriol Rocafiguera y Juan Manuel Sancho Cía como investigadores principales. Mireia Morgades como gestora de datos.

**7. Fármaco experimental y control.** No se incluyen fármacos en fase de experimentación. No se incluye grupo control. A efectos de garantizar una seguridad y eficacia aceptables, los resultados se contrastarán con los de una cohorte histórica (pacientes del mismo grupo de edad tratados con el protocolo asistencial previo – PETHEMA LAL-RI-06).

**8. Objetivo.** 1.- Valorar la eficacia del tratamiento en cuanto a la tasa de respuestas, supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. 2.- Descripción de la toxicidad del tratamiento

**9. Diseño.** Estudio prospectivo, multicéntrico y abierto.

**10. Enfermedad o trastorno en estudio.** Leucemia aguda linfoblástica Ph' (Bcr/abl) negativa.

**11. Variable principal de valoración.** Tasa de remisiones completas, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

**12. Población en estudio y número total de pacientes.** Adultos de más de 55 años con leucemia aguda linfoblástica Ph' (Bcr/abl) negativa. Se pretende incluir 100 pacientes en 5 años.

**13. Duración del tratamiento.** Hasta los dos años de remisión completa continuada.

**14. Calendario.** Desde la aprobación del protocolo hasta marzo de 2012.

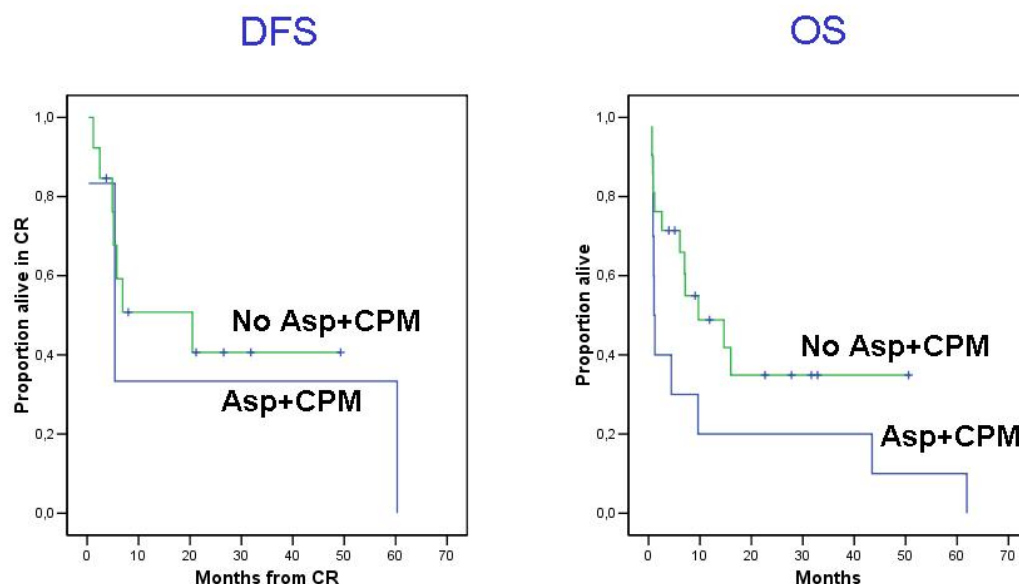
**INDICE**

1. Introducción y objetivo	pag 8-10
2. Criterios de inclusión y de exclusión	pag 11
3. Definición de paciente “frágil”	pag 12
4. Pruebas iniciales	pag 13-14
a. Imprescindibles	
b. Recomendables y opcionales	
5. Definiciones empleadas en el estudio	pag 15
6. Plan de tratamiento	pag 16-23
A. Normas generales	
B. Prefase	
C. Inducción a la remisión	
D. Tratamiento de consolidación	
E. Tratamiento de mantenimiento	
7. Bibliografía	pag 24-26
8. Efectos adversos y efectos adversos graves	pag 27
9. Aspectos éticos	pag 28
10. Consideraciones prácticas	pag 29
11. Análisis estadístico	pag 30
12. Anexos y cuaderno de recogida de datos	pag 31

## **1. Introducción y objetivo**

El pico principal de incidencia de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) se da en niños y se considera un tipo de leucemia poco frecuente en adultos. Sin embargo, la incidencia de LAL en los adultos aumenta progresivamente a partir de los 40 años. Este hecho, asociado al envejecimiento de la población en el mundo occidental, hace que aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados anualmente de LAL tengan más de 60 años. Las características biológicas de la LAL del adulto, particularmente cariotípicas y fenotípicas, son esencialmente distintas de las de la LAL infantil y, consecuentemente, los resultados del tratamiento son netamente inferiores. Adicionalmente, los pacientes ancianos toleran relativamente mal los fármacos considerados esenciales en el tratamiento de la LAL y sufren en mayor medida su toxicidad. A pesar de que la LAL es más frecuente en pacientes de más de 60 años de edad que en adultos más jóvenes, los ancianos con LAL están claramente infrarrepresentados en estudios controlados y prospectivos. Una buena parte de los pacientes de edad avanzada no están en condiciones de tolerar la intensidad del tratamiento estándar aplicado a niños o adultos jóvenes y una parte importante de ellos tan solo reciben tratamiento paliativo o de soporte. Los datos de la bibliografía referidos específicamente a la población anciana son escasos y la mayoría de ellos se han obtenido de la estratificación por edades de estudios pensados para la población joven (CALGB, GMALL, PETHEMA). Hasta el momento actual, la recomendación del grupo PETHEMA era de tratar con el protocolo LAL-96RI a los pacientes de edad avanzada por ser este protocolo menos agresivo que los empleados en la LAL de alto riesgo. Sin embargo, la aparición de inhibidores de las tirosincinasas, efectivos en la LAL Bcr/abl positiva, un tipo de LAL relativamente común en el paciente de edad avanzada, obliga a tratar de forma diferenciada a estos pacientes. Asimismo, el análisis de los datos de los pacientes tratados hasta ahora con el protocolo LAL-96RI ha demostrado unos resultados mediocres incluso para las LAL Bcr/abl negativas. Dicho análisis también demostró un beneficio significativo en términos de supervivencia relacionado con la reducción del tratamiento (supresión de la L-asparaginasa durante la inducción y de la ciclofosfamida al final de la inducción) atribuido a una reducción de la toxicidad (figura 1).

## LAL-96. Edad avanzada



JM Sancho et al. Eur J Haematol 2007; 78: 102-110.

A pesar de ello, hasta un 75% los pacientes de edad avanzada pueden obtener una remisión completa incluso con inducciones relativamente poco intensivas y la obtención de la remisión se asocia a una mejora importante de la calidad de vida, aún cuando se prevea de corta duración. Desgraciadamente, pocos estudios clínicos en LAL se han focalizado específicamente en pacientes de edad avanzada y ninguno de ellos incluye un número suficiente de pacientes para aportar datos de interés científico en una entidad tan sumamente heterogénea. Tampoco existe un consenso amplio sobre el grado de atenuación de dosis que debería aplicarse a pacientes de edad avanzada respecto a las dosis empleadas en adultos jóvenes, puesto que la población anciana es, a su vez, heterogénea en cuanto a antecedentes patológicos, estado general y tolerancia prevista a los citostáticos.

Los grupos integrados en la *European Leukemia Net*, han hecho un esfuerzo por consensuar un tratamiento de inducción y consolidación común en pacientes de edad avanzada con tres objetivos:

- 1.- Ofrecer un tratamiento adecuado y basado en un amplio consenso a los pacientes de edad avanzada con LAL.
- 2.- Aplicar de un tratamiento homogéneo que posibilite un análisis conjunto de resultados suficientemente potente para aportar conclusiones sobre subgrupos específicos de pacientes (subtipos genotípicos, particularmente LAL Bcr/abl positiva, fenotípicos, o estratos de edad o de enfermedades asociadas).
- 3.- Disponer de resultados de un tratamiento a considerar estándar, frente al que contrastar los resultados de ensayos fase II de fármacos experimentales que sin duda se activarán en los próximos años.

En el seno del grupo PETHEMA se activarán de forma simultánea tres estudios: PETHEMA LAL-07OLD, LAL-07FRA y LAL07OPH en los que se podrán incluir, respectivamente, pacientes de edad superior a 55 años diagnosticados de LAL Bcr/abl negativa, LAL Bcr/abl negativa y edad muy avanzada o estado general insuficiente para recibir un tratamiento intensivo y, por último, pacientes con LAL Bcr/abl positiva.

## 2.- Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluirán los pacientes:

Adultos de más de 55 años diagnosticados de LAL con cromosoma Ph' negativo y no tratados previamente.

Son criterios de exclusión cualquiera de los siguientes

- 1.- LAL tipo L3 con fenotipo B maduro (ver apéndice I) o con las alteraciones citogenéticas características de la LAL tipo Burkitt (t[8;14], t[2;8], t[8;22]).
- 2.- Leucemias agudas bifenotípicas y bilineales
- 3.- Leucemias agudas indiferenciadas

Son criterios de exclusión de tratamiento (pero no de registro del paciente) cualquiera de los siguientes

- 4.- Pacientes con antecedentes de enfermedad grave y no controlada, incluyendo:
  - a. Enfermedad coronaria, valvular o cardiopatía hipertensiva .
  - b. Hepatopatía crónica descompensada (vímica activa o alcohólica).
  - c. Insuficiencia respiratoria crónica.
  - d. Insuficiencia renal no debida a la LAL.
  - e. Trastornos neurológicos graves no debidos a la LAL.
  - f. Diabetes incorrectamente controlada.
- 5.- Estado general afectado (grados 3 y 4 de la escala de la OMS, ver apéndice II), no atribuible a la LAL.
- 6.- LAL con cromosoma Ph' positivo (debe registrarse aunque siga un protocolo específico).
- 7.- Falta de consentimiento por parte del paciente para el uso de sus datos clínicos.

### **3.- Definición de paciente “frágil”**

A diferencia de los pacientes jóvenes, los pacientes de edad avanzada presentan una diversidad muy importante de situaciones clínicas previas al diagnóstico de LAL condicionadas tanto por la edad como por sus antecedentes personales y patológicos. En la práctica clínica esto implica la necesidad de adaptar los ciclos de tratamiento a la tolerancia individual a los fármacos empleados y un mayor número de desviaciones sobre el plan terapéutico establecido *a priori*.

Con los objetivos de flexibilizar el tratamiento al máximo para garantizar una asistencia adecuada a cada paciente sin desvirtuar el análisis científico de los resultados obtenidos, se han diseñado dos protocolos paralelos para pacientes de edad avanzada. El protocolo actual es un protocolo de intención erradicativa consensuado a nivel de los grupos cooperativos europeos. La intensidad de dosis es similar al protocolo asistencial previo (PETHEMA LAL96RI), aunque se han excluido algunas de las fases que más toxicidad ocasionaron en dicho protocolo. Por otro lado, existe un protocolo alternativo de intensidad menor para pacientes “frágiles” pero con un estado general aceptable y que no estén dispuestos (o no tengan posibilidad) de participar en ensayos clínicos con fármacos experimentales.

A efectos de valorar la aplicabilidad del tratamiento, es indispensable que todo paciente mayor de 55 años diagnosticado de LAL sea registrado. La hoja de registro incluirá una casilla en la que se pedirá al médico investigador que determine si el paciente será tratado con el protocolo actual, con el protocolo alternativo para pacientes “frágiles” o recibirá tan solo tratamiento paliativo. Se requerirá completar esta casilla, bien al diagnóstico, bien durante la semana siguiente (durante la prefase, de los días -5 a -1, también podrá determinarse y comunicarse si el paciente es Ph’ positivo y por tanto se incluye en un protocolo específico).

Se define como paciente “frágil” si presenta una puntuación superior a 3 en el Índice de Comorbilidad de Charlson (ver apéndice III).

#### 4.- Pruebas iniciales

##### a. Imprescindibles

- Anamnesis y exploración física completa
- Evaluación del estado general según escala de la OMS (ver anexo II)
- Hemograma completo (incluyendo fórmula revisada y proporción de blastos).
- Coagulación básica (AP, TTPa y fibrinógeno. Dímero D si indicado).
- Bioquímica sérica básica incluyendo uricemia y LDH.
- Radiografía de tórax
- ECG
- Aspirado medular con recuento de blastos.
- Estudio inmunofenotípico (preferiblemente medular),  
debe incluir al menos marcadores:
  - de línea B: CD19, CD20, CD79a, cadenas  $\mu$  intracitoplásmicas y sIg.
  - de línea T: CD3 citoplasmático y membrana (cCD3 y mCD3),  
CD7, CD2, CD5, CD4 y CD8.
  - Otros: CD10, TdT, HLA-Dr, CD34, CD56
  - Mieloides: CD13, CD14, CD15, CD33 y anti-mieloperoxidasa.
- Citogenética convencional  
(se aconseja el cultivo corto de 24 horas y bandas G)
- PCR o FISH para la determinación de BCR-ABL.
- Examen citológico del líquido cefalorraquídeo tras citocentrifugación.

##### b. Muy recomendables

- PCR o FISH para otros reordenamientos frecuentes.
- Inmunofenotipado completo para seguimiento de enfermedad mínima residual.
- Congelación de muestras de SP o MO para estudios posteriores  
(requiere autorización expresa del paciente y del Comité de Ética local).

Otras exploraciones serán adecuadas tan sólo según contexto clínico.

- TC craneal
- Radiografía seriada esquelética
- Ecografía y/o TC torácica y abdominal
- Examen del fondo de ojo
- Estudio ultraestructural
- Determinación del índice de actividad mitótica (citometría de flujo)
- Estudio molecular de clonalidad (reordenamiento del TCR o cadenas pesadas y ligeras de las Ig).

## **5.- Definiciones empleadas en el estudio**

### **Leucemia linfoblástica aguda**

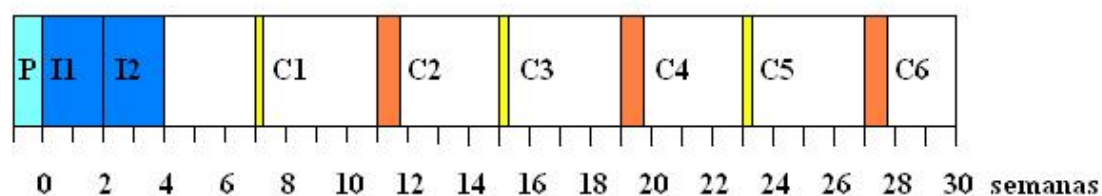
Presencia de más de un 20% de linfoblastos en la medula ósea. Es imprescindible una tipificación inmunofenotípica mínima de estirpe y particularmente una adecuada exclusión de la leucemia tipo Burkitt, de los linfomas leucemizados (ver apéndice I) y de los pacientes con t(9;22) o Bcr/abl+, que dispondrán de un protocolo específico.

### **Remisión completa**

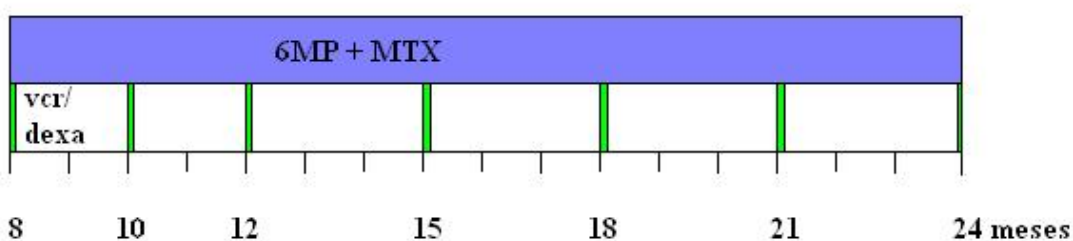
Desaparición de las manifestaciones clínicas atribuibles a la LAL, Hb >100 g/L, granulocitos >1'5x10<sup>9</sup>/L, plaquetas >150x10<sup>9</sup>/L y medula ósea normocelular con menos de un 5% de blastos y ausencia de blastos en el LCR o cualquier otra localización extramedular.

## 6.- Plan de tratamiento

### Inducción y consolidaciones



### Mantenimiento hasta un año de la remisión



### A.- Normas generales

Se informará a los pacientes que reúnan los criterios de inclusión de la naturaleza del estudio. No se requiere la firma de la hoja del consentimiento informado, al no tratarse de un protocolo aleatorizado y no incluir fármacos experimentales ni dosis de citostáticos no habituales pero sí se requiere autorización escrita para la recogida de datos. El paciente debe ser registrado en este momento y la hoja frontal del cuaderno de recogida de datos debe completarse y enviarse durante los cinco días siguientes. Para facilitar la adecuada adscripción del paciente, los protocolos PETHEMA para pacientes de edad avanzada y LAL Ph<sup>+</sup>, LAL Ph<sup>-</sup> y LAL Ph<sup>-</sup> frágiles empiezan con el mismo tratamiento de prefase.

### B.- Prefase (días -5 a -1)



---

**Tratamiento de inducción sistémico fase II (días +15 a +30)**

- Ciclofosfamida (CFM): 300 mg/m<sup>2</sup> en 1 hora EV                      días 15 a 17.  
(3 dosis totales).
- Citarabina (ARAC): 60 mg/m<sup>2</sup> en 1 hora EV                      días 16 a 19,  
   días 23 a 26.  
(8 dosis totales).

En caso de neutropenia < 0.5x10<sup>9</sup>/L en el día +15 se recomienda atrasar la segunda parte de la inducción y mantener tratamiento con G-CSF hasta que el paciente se encuentre con neutrófilos > 1x10<sup>9</sup>/L (a menos que el mielograma del día previo demuestre que la neutropenia es por ausencia de respuesta a la primera parte de la inducción, en cuyo caso no debe demorarse la inclusión de nuevos fármacos).

**Quimioterapia intratecal**

Se administrará tratamiento triple con metotrexato (MTX), arabinósido de citosina (ARA-C) y dexametasona de forma semanal (días 1 y 22) en caso de ausencia de infiltración del SNC por morfología en la punción inicial. Por tanto, el tratamiento profiláctico completo incluirá 4 dosis intratecales triples más una dosis de metotrexato intratecal administrado en la prefase. Las dosis del tratamiento triple serán:

MTX	12 mg
ARA-C	40 mg
Dexametasona	4 mg

- **NOTA: la dosis del día 1 se omitirá si la administración IT de la prefase se ha realizado menos de 7 días**

En caso de infiltración inicial del SNC se administrará una dosis cada 72 horas hasta la desaparición (por examen morfológico) de las células blásticas del LCR (citocentrifugación) en al menos dos punciones consecutivas. Alternativamente se administrará citarabina liposomal (Depocyte®) quincenal si autorizado por el centro como uso compasivo o en el contexto de un ensayo clínico.

### Esquema semanal de la prefase y de la inducción

	Día -5 <b>DEX+ MTX IT</b>	<b>DEX</b>	<b>DEX</b>	<b>DEX</b>	<b>DEX</b>	Día 0*
Día +1 <b>DEX+VCR+IDA</b> <b>+ TIT</b>	<b>DEX+IDA</b>					
Día +8 * <b>DEX+VCR+IDA</b> <b>+ TIT</b>	<b>DEX+IDA</b>	<b>DEX</b>	<b>DEX</b>			Día +14 *
Día +15 <b>CFM+TIT</b>	<b>CFM+ARAC</b>	<b>CFM+ARAC</b>	<b>ARAC</b>	<b>ARAC</b>		
Día +22 <b>TIT</b>	<b>ARAC</b>	<b>ARAC</b>	<b>ARAC</b>	<b>ARAC</b>		
Día +29 <b>+TIT</b>						Día +35 *

\* El día 0 es la fecha límite para el registro del paciente y su inclusión en este u otro protocolo. El día +8 se determinará manualmente la proporción de blastos en sangre periférica. El día +14 y el día +35 se practicarán mielogramas para la determinación de blastos en médula ósea. La ausencia de blastos en médula ósea el día +35 define la remisión completa si se cumplen también el resto de criterios (ver apartado 5). Puede repetirse el mielograma más allá del día +35 si el resultado de éste es no concluyente.

### Aspectos especiales del tratamiento de inducción

Si existen criterios incipientes de síndrome de lisis tumoral aguda durante la prefase a pesar de la administración de alopurinol y una hidratación correcta, puede emplearse alternativamente

rasburicasa.

No deben modificarse las dosis de los citostáticos ni los intervalos entre los mismos en función de la toxicidad hematológica durante los primeros 15 días. En caso de neutropenia  $< 0.5 \times 10^9/L$  en el día +15 se recomienda atrasar la segunda parte de la inducción y mantener tratamiento con G-CSF hasta que el paciente se encuentre con neutrófilos  $> 1 \times 10^9/L$  (a menos que el mielograma del día previo demuestre que la neutropenia es por ausencia de respuesta a la primera parte de la inducción, en cuyo caso no debe demorarse la inclusión de nuevos fármacos).

La administración del soporte hemoterápico con concentrados de hematíes y de plaquetas, así como el tratamiento de las infecciones se efectuará según el criterio de cada una de las instituciones participantes en el estudio.

Se considerará como fracaso terapéutico el paciente en el que persistan  $> 5\%$  de blastos en el mielograma del día +35 (o posterior). Se excluirá al enfermo del protocolo pero no del seguimiento. Según el criterio del responsable clínico, el paciente que fracase a la inducción puede proseguir con las consolidaciones del mismo protocolo hasta la RC, incluirse en un protocolo o ensayo clínico alternativo o recibir tan sólo tratamiento de soporte.

#### D.- Tratamiento de consolidación

Se administrarán 6 ciclos de consolidación a intervalos de 4-6 semanas. Por lo tanto, la duración total de los seis ciclos de consolidación debería ser de un mínimo de 24 semanas y un máximo de 36. Se recomienda emplear factores de crecimiento si es necesario para mantener esta intensidad de dosis. El primer ciclo empezará tras la recuperación hemoperiférica completa del paciente tras la inducción (leucocitos  $> 3 \times 10^9/L$ , granulocitos  $> 1.5 \times 10^9/L$  y plaquetas superiores a  $100 \times 10^9/L$ ). Los ciclos impares (1, 3, 5) se basarán en metotrexato (MTX) y asparaginasa (L-ASA) y los pares (2, 4, 6) en citarabina. No se administrará tratamiento intratecal durante las consolidaciones. Tras los seis ciclos de consolidación se practicará un mielograma de control.

<b>Ciclos 1, 3, 5</b>	MTX: 1.000 mg/m <sup>2</sup> , IV en infusión de 24 horas	día 1
	L-ASA. 10.000 UI/ m <sup>2</sup> IV o IM	día 2

**Ciclos 2, 4, 6**

ARAC: 1.000 mg/m<sup>2</sup>, IV en 3 horas

días 1, 3 y 5

### **Ajuste de dosis por edad**

La edad *per se* no es un criterio de exclusión del presente protocolo. Para los pacientes de edad superior a 70 años que se incluyan en el presente protocolo, las dosis de fármacos de los ciclos de consolidación deberán reducirse en un 50% (por tanto, en consolidación, las dosis a administrar serán MTX 500 mg/m<sup>2</sup>, L-ASA 5000 UI/ m<sup>2</sup> y ARAC 500 mg/m<sup>2</sup>).

### **Ajuste de dosis por toxicidad previa**

La dosis de metotrexato en los ciclos de consolidación debe reducirse a 500 mg/m<sup>2</sup> si en la dosis previa el paciente presentó mucositis grado IV o grado III durante más de una semana o toxicidad hepática grado III o superior.

### **Precauciones para la administración de metotrexato a dosis intermedias**

Puesto que se trata de pacientes de edad avanzada, se recomiendan todas las precauciones habituales en el tratamiento con dosis altas del fármaco:

Condiciones previas:

- Función renal normal
- Bilirrubina sérica < 2 mg/dl y transaminasas < 2 veces el valor normal
- Cifra de leucocitos > 2'5x10<sup>9</sup>/L (granulocitos >1x10<sup>9</sup>/L) y de plaquetas >150x10<sup>9</sup>/L.

### **Hidratación y alcalinización urinaria**

Desde las horas previas al inicio de la infusión de MTX hasta la obtención de metotrexatemias inferiores a 0'2 µmol/l deben administrarse 3000 ml/día de suero glucosalino y 1500 ml/día de suero bicarbonatado 1/6 molar a fin de mantener un pH de orina >6'5. Se administrarán diuréticos y suplementos de ClK según tolerancia clínica a la hiperhidratación.

Monitorización de la concentración de MTX a las 24 horas de finalizada la infusión de MTX y cada 24 horas posteriores hasta su eliminación completa ( $<0.2 \mu\text{mol/l}$ ).

Administración de ácido folínico:

La primera dosis ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) se administrará a las 12 horas del final de la infusión del MTX. Luego se administrará una dosis de  $30 \text{ mg/m}^2$  a las 3 horas de la anterior y a continuación  $15 \text{ mg/m}^2$  cada 6 horas, hasta que la concentración sérica de MTX sea  $< 0.2 \mu\text{mol/L}$  ( $2 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ ), momento en el que se administrarán dos dosis suplementarias de ácido folínico ( $10 \text{ mg/m}^2$ , p.o.).

### **Profilaxis de toxicidad por citarabina**

Colirio de dexametasona, 1 gota en cada ojo cada 8 horas y vitamina B6 1 vial IV los días de tratamiento con citarabina. No es necesario suspender o reducir dosis por fiebre o por toxicidad cutánea.

### **Ajuste de dosis de citarabina en caso de insuficiencia renal**

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis citarabina
90 - 30	$1000 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$ d1, d3 y d5
30-15	$1000 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$ d1 y d3
$< 15$ o diálisis	No administrable

### **Hipersensibilidad y toxicidad a L-asparaginasa**

En caso de hipersensibilidad, sustituir la L-ASA de *E coli* por la de *Erwinia*, a la misma dosis. Para reacciones leves basta con administrar previamente un antihistamínico. Administrar fibrinógeno si hipofibrinogenemia  $< 0.5 \text{ g/l}$  (no está indicado suspenderla si la coagulopatía no es sintomática). Suspender de forma definitiva tan solo si pancreatitis aguda.

E.- Tratamiento de mantenimiento

Los pacientes que sigan en remisión en el mielograma efectuado tras completar los seis ciclos de consolidación recibirán tratamiento de mantenimiento hasta completar dos años desde el diagnóstico (aproximadamente 18 meses si no se han producido retrasos en los ciclos previos).

El mantenimiento consistirá en la administración continua de:

6-mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup>	VO	diario
Metotrexato	25 mg/m <sup>2</sup>	IM	semanal

La dosis inicial de mercaptopurina se redondeará al alza al inicio del mantenimiento (comprimidos de 50 mg) y se ajustará en controles posteriores para mantener una cifra de neutrófilos entre 1'5 y 3x10<sup>9</sup>/l. Debe reducirse a la mitad cuando exista hepatotoxicidad grave (transaminasas > 10 veces el valor normal).

Adicionalmente se administrará una “reinducción” cada dos meses durante el primer año y cada tres meses durante el segundo (por tanto, aproximadamente 7 para la duración total del mantenimiento) consistente en

Dexametasona (DXM):	40 mg (dosis absoluta) VO o IV	días 1 y 2
Vincristina (VCR):	1 mg (dosis absoluta) IV	día 1

No debe suspenderse la mercaptopurina y el metotrexato los días de las reinducciones.

Calendario aproximado de las reinducciones:

- A los 8, 10 y 12 meses del diagnóstico (primer año).
- A los 15, 18, 21 y 24 meses del diagnóstico (segundo año).

Deben efectuarse mielogramas de control al año del diagnóstico y a los dos años (una vez completado el mantenimiento) y naturalmente siempre que se considere clínicamente indicado por sospecha de recidiva.



## **7.- Bibliografia**

1. Larson RA. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin Hematol* 2006; 43:123-133.
2. Hoelzer D, Gökbuget N. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia, in Perry MC (ed): *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2005, pp 533-539.
3. Pagano L, Mele L, Trape G, Leone G. The treatment of acute lymphoblastic leukaemia in the elderly. *Leuk Lymph* 2004; 45:117-123.
4. Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B, Morgades M, Oriol A, Tormo M, del Potro E, Deben G, Abella E, Bethencourt C, Ortín X, Brunet S, Ortega-Rivas F, Novo A, López R, Hernández-Rivas JM, Sanz MA, Feliu E; PETHEMA Group. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2007;78:102-110.
5. Robak T. Acute lymphoblastic leukaemia in elderly patients: biological characteristics and therapeutic approaches. *Drugs Aging* 2004;21:779-791.
6. Sorensen JT, Gerald K, Bodensteiner D, Holmes F. Effect of age on survival in acute leukemia 1950-199. *Cancer* 1993;72:1602-1606.
7. Appelbaum FR. Impact of age on the biology of acute leukaemia. In: Perry MC, ed. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2005:528-532.
8. Taylor PR, Reid MM, Proctor SJ. Acute lymphoblastic leukaemia in the elderly. *Leuk Lymphoma* 1994;13:373-380.
9. Ferrari A, Annino L, Crescenzi S, Romani C, Mandelli F. Acute lymphoblastic leukaemia in the elderly: results of two different treatment approaches in 49 patients during a 25-year period. *Leukemia* 1995;9:1643-1647.
10. Legrand O, Marie JP, Marjanovic Z, Cadiou M, Blanc C, Ramond S, Viguié F, Perrot JY, Zittoun R. Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1997;97:596-602.

11. Thomas X, Olteanu N, Charrin C, Lheritier V, Magaud JP, Fiere D. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: The Edouard Herriot Hospital experience. *Am J Hematol* 2001;67:73-83.
12. Robak T, Szmigielska-Kaplun A, Wrzesien-Kus A, Wierzbowska A, Skotnicki AB, Piatkowska-Jakubas B, Kuliczkowski K, Mazur G, Zdunczyk A, Stella-Holowiecka B, Holowiecki J, Dwilewicz-Trojaczek J, Madry K, Dmoszynska A, Cioch M. Acute lymphoblastic leukemia in elderly: The Polish Adult Leukemia Group (PALG) experience. *Ann Hematol* 2004;83:225-231.
13. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith T, Estey EH, Beran M, Preti A, Pierce S, Keating MJ. Acute lymphocytic leukaemia in the elderly: Characteristics and outcome with the vincristine-adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *Br J Haematol* 1994;88:94-100.
14. Splith-Schwalbe E, Heil G, Heimpel H. Acute lymphoblastic leukemia in patients over 59 years of age. Experience in a single center over a 10-year period. *Ann Hematol* 1994;69:291-296.
15. Delannoy A, Cazin B, Thomas X, Bouabdallah R, Boiron JM, Huguet F, Straetmans N, Zerazhi H, Vernant JP, Dombret H, Bilhou-Nabera C, Charrin C, Boucheix C, Sebban C, Lheritier V, Fiere D, for the LALA Group. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in the elderly: an evaluation of interferon alpha given as a single agent after complete remission. *Leuk Lymphoma* 2002;43:75-81.
16. Taylor PRA, Reid MM, Bown N, Hamilton PJ, Proctor SJ. Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over: A population-based study of incidence and outcome. *Blood* 1992;80:1813-1817.
17. Delannoy A, Sebban C, Cony-Makhoul P, Cazin B, Cordonnier C, Bouabdallah R, Cahn JY, Dreyfus F, Sadoun A, Vernant JP, Gay C, Broustet A, Michaux JL, Fiere D. Age-adapted induction treatment of acute lymphoblastic leukaemia in the elderly and assessment of maintenance with interferon combined with chemotherapy. A multicentric prospective study in forty patients. French Group for Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia* 1997;11:1429-1434.
18. Bassan R, Di Bona E, Lerede T, Pogliani E, Rossi G, D'Emilio A, Buelli M, Rambaldi A, Viero P, Rodeghiero F, Barbui T. Age-adapted moderate-dose induction

- 
- and flexible outpatient postremission therapy for elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 1996;22:295-301.
19. Gökbuget N, de Wit M, Gerhardt A, Lipp Th, Rieder H, Schwartz S, Sommer S, Voliotis D, Thiel E, Hoelzer D. Results of a shortened, dose reduced treatment protocol in elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia [abstract]. *Blood* 2000;96 (Suppl 1):718a. (abstr 3104).
  20. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, Pierce S, Huh Y, Andreeff M, Koller C, Ha CS, Keating MJ, Murphy S, Freireich EJ. Results of treatment with Hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukaemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-561.
  21. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, Marconi M, Catarini M, Centurioni R, Leoni F, Scortechini AR, Masia MC, Leoni P. Comparison of two regimens for the treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Leuk Lymphoma* 2005;46:233-238.
  22. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ, Schulman Ph, Davey FR, Frankel SR, Bloomfield CD, George SL, Schiffer CA. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB Study 9111. *Blood* 1998;92:1556-1564.
  23. Hoelzer D, Gökbuget N, Beck J, Burmeister T, Giagounidis A, Glasmacher A, Pfeifer H, Rieder H, Schmid M, Thiel E, Wassmann B, Ottmann O. Subtype adjusted therapy improves outcome of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2004;104 (Suppl 1):abstr 2732.

### **8.- Efectos adversos y efectos adversos graves**

Todo efecto secundario o reacción adversa aparecida durante el estudio clínico será recogido en el CRD de forma sistemática y se gradará según la escala de la OMS Versión .(Anexo IV), se considere relacionada con el tratamiento o no. El registro incluirá la fecha de inicio, la duración y la fecha de finalización de cada reacción adversa y si requirió tratamiento.

Cualquier reacción clínica o anormalidad de prueba de laboratorio que ocurran en el transcurso del estudio y que sean consideradas como muy graves, independientemente del tratamiento recibido por el enfermo, deberán comunicarse inmediatamente a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y al Investigador Principal.

El investigador juzgará la importancia del efecto secundario y si procede la retirada del paciente del estudio. Cualquier trastorno será controlado y tratado hasta su resolución.

## **9.- Aspectos éticos**

1. Se respetarán las normas de ética de acuerdo con la versión actual de la Declaración de Helsinki (anexo V)
2. La información sobre la enfermedad y el tratamiento será proporcionada a los pacientes o a sus representantes legales. No es obligatoria la firma de la hoja del consentimiento informado para el tratamiento al no tratarse de un protocolo aleatorizado y no incluir fármacos experimentales ni dosis de citostáticos no habituales pero sí se requiere la autorización escrita del paciente para el uso científico de los datos clínicos.
3. Los cuadernos de recogida de datos quedarán en poder de cada investigador y se emitirá una copia para el investigador principal. Todas las hojas del cuaderno deben identificarse exclusivamente con el código del paciente que se asigne tras su registro. Tan sólo la hoja de inclusión del paciente incluirá información adicional (número de historia, nombre completo o ambos) que permita su identificación. Esta hoja no se archivará junto al cuaderno de recogida de datos. Los datos se manejarán con absoluta confidencialidad y el acceso a los mismos quedará limitado al personal de Secretaría de PETHEMA.
4. Al tratarse de un estudio en el que no se investiga una determinada especialidad farmacéutica, sino distintas formas de tratamiento ya en uso en la práctica terapéutica asistencial habitual de la LAL, no está previsto que exista ninguna compensación económica para los investigadores. Tampoco se prevé compensación económica para los pacientes que participen en el estudio.
5. Al ser un protocolo en el que no se contempla el uso de especialidades farmacéuticas en condiciones de uso no autorizadas y al existir interés terapéutico para los sujetos objeto del estudio entendemos que, según el Artículo 13 del Real Decreto 51/1993 de 16 de abril, no requiere contratación de una póliza de seguro para los pacientes.

### **10.- Consideraciones prácticas**

El estudio está abierto a todos los centros e investigadores que habitualmente colaboran con el Grupo PETHEMA. Los investigadores que incluyan a un paciente en este protocolo serán los responsables de informar al paciente de la naturaleza del estudio y se comprometen a registrar a los pacientes al diagnóstico y cumplimentar las hojas del cuaderno de recogida de datos que reciban de los investigadores principales. Asimismo, informarán a los investigadores principales de cualquier incidencia destacable que ocurra durante el estudio (acontecimientos adversos graves, exclusión del paciente del protocolo, recaída y fallecimiento del paciente).

Cada investigador conservará el original cumplimentado de las hojas de recogida de datos (se enviará copia a los investigadores principales), así como la hoja firmada del consentimiento del paciente o su responsable legal (esta hoja no debe remitirse y debe quedar archivada en la historia clínica).

Si surgieran cuestiones sobre los datos durante su revisión por parte de los investigadores principales, se solicitará la información complementaria que se considere necesaria a fin de resolver dudas y efectuar posibles correcciones.

Las condiciones de comunicación y publicación de resultados se regirán por las normas que hasta la fecha sigue el grupo PETHEMA.

## **11.- Análisis estadístico**

El interés principal del estudio es la monitorización objetiva de la eficacia y toxicidad de un protocolo asistencial para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes de edad avanzada. Las variables principales de valoración serán la proporción de remisiones completas, la duración de las remisiones completas (supervivencia libre de enfermedad) y la supervivencia global. Para la descripción de la supervivencia libre de enfermedad y global se emplearán las curvas actuariales de Kaplan y Meier. Se explorará la influencia de las variables clínicas y analíticas sobre las variables objeto de forma univariante y multivariante. Para la comparación de dos variables cuantitativas se emplearán las pruebas de la t de student o la U de Mann-Whitney según su normalidad de distribución y para las comparaciones de grupos con más de dos categorías se empleará el análisis de la variancia o la prueba de Kruskal-Wallis. Para la comparación de variables cualitativas o de porcentajes se empleará la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Las diferencias de supervivencia entre grupos se estudiarán de forma univariante con el test del *log-rank* y las variables estadísticamente significativas a nivel de error alfa 0'05 o menor se incluirán en un modelo de regresión de Cox para su estudio multivariante. Asimismo, las variables con influencia estadísticamente significativa en la obtención de la remisión completa en el estudio univariante se incluirán en un modelo de regresión logística para evaluar su valor independiente. El análisis exploratorio de variables pronósticas así como los resultados globales se efectuarán mediante el paquete informático SPSS versión 13.0.

Por último, se efectuará una comparación histórica con los resultados obtenidos en los enfermos incluidos en los protocolos asistenciales previos LAL89 y LAL96RI para objetivar la no inferioridad de las variaciones introducidas.

Existe un consenso entre los principales grupos cooperativos europeos para considerar el tratamiento descrito como estándar por lo que, eventualmente, los pacientes tratados según el protocolo y con datos correctamente recogidos, podría constituir un control histórico adecuado frente al que contrastar los resultados de fármacos experimentales en ensayos fase II. En este caso, la metodología del ensayo deberá determinar *a priori* como se seleccionarían los pacientes y de que manera se contrastarían los resultados con los del grupo experimental.

## **12.- Anexos**

Listado de apéndices al protocolo

I.- Clasificación inmunofenotípica de las leucemias linfoblásticas agudas según el grupo EGIL.

II.- Tabla del ECOG para la valoración del estado general.

III.- Índice de Comorbilidad de Charlson.

IV.- Escala de toxicidad de la OMS.

V.- Formulario de consentimiento informado para el registro de datos.

## **Cuaderno de recogida de datos**

Apéndice VI

**APÉNDICE I. DEFINICIONES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO PARA LA CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA DE LAS LAL.**

**Diagnóstico de LAL.** Presencia de más de un 20% de linfoblastos en la medula ósea.

Los pacientes con LAL3 (fenotipo B maduro) **NO** se incluyen en el protocolo.

**Variedades inmunológicas de LAL**

Leucemias linfoblásticas de línea B

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

Leucemias linfoblásticas de línea T

	citCD3	SCD3	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

PUNTUACION	LINEA B	LINEA T	LINEA MIELOIDE
<b>2</b>	CD79a	CitCD3/CD3s	Anti-MPO
	cit IgM	anti-TcR α/β	
	cit CD22	anti TcR γ/δ	
<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

Se considera bifenotípica la línea celular con puntuación ≥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%.

## APÉNDICE II.

### ESCALA DEL ESTADO FUNCIONAL (PERFORMANCE STATUS)

#### ZUBROD-ECOG-OMS

- **ECOG 0**

No evidencia clínica de enfermedad.

- **ECOG 1**

Paciente sintomático pero capaz de efectuar su trabajo y actividades diarias.

- **ECOG 2**

El enfermo no puede trabajar, pero es capaz de cuidar de sí mismo. Permanece menos del 50% del tiempo en la cama.

- **ECOG 3**

El paciente requiere asistencia considerable y frecuentes cuidados médicos. Permanece en cama >50% del tiempo.

- **ECOG 4**

Incapacitación muy grave. El paciente requiere hospitalización y tratamiento activo. Permanece todo el tiempo en la cama.

### Apéndice III

#### Charlson Comorbidity Index

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373-383.

Condition	Points
Prior myocardial infarct	1
Congestive Heart Failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	1
Moderate to severe renal failure	2
Diabetes with end organ damage	2
Any prior neoplasia (including lymphoma)	2
Moderate to severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
AIDS	6
Age < 60	1
Age 60 to <70	2
Age 70 to <80	3
Age 80 to < 90	4
Age 90 to < 100	5

Patients more than 3 points will be assigned to the “Frail patient” protocol and patients with up to 3 points to the “Non-frail” protocol.

Attending phisicians are allowed to switch the patient allocation during the prephase treatment if clinically relevant changes in the severity of prior comorbidities or general clinical condition of the patient appears during the prephase (up to day 0).

Apéndice IV:

**CRITERIOS DE TOXICIDAD DEL NCI, VERSIÓN 2.0**

Este anexo se limita a los criterios de toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) más habituales en el tratamiento de la LAL. La versión completa y actualizada del documento puede consultarse en <http://ctep.info.nih.gov/>.

Grado					
Toxicidad	0	1	2	3	4
<b>ALERGIA/INMUNOLOGIA</b>					
Reacción alérgica/ hipersensibilidad (incluyendo fiebre por fármacos)	ninguna	Erupción transitoria, fiebre < 38°C	Urticaria, fiebre 38°C y/o broncoespasmo asintomático	Broncoespasmo sintomático que precisa medicación(es) parenteral(es), con o sin urticaria; edema/angioede- ma relacionado con la alergia	anafilaxis
<b>CARDIACA - VASCULAR</b>					
Grado					
Toxicidad	0	1	2	3	4
Nodal/arritmia continua/disritmia	Ninguna	Asintomática, no requiere tratamiento	Sintomática, pero no requiere tratamiento	Sintomática y requiere tratamiento	Amenazante para la vida (p. ej. arritmia asociada con CHF, hipotensión, síncope, shock)
Anormalidad de conducción/bloqueo cardíaco auriculoventricular	Ninguna	Asintomático, no precisa tratamiento (p. ej. Bloqueo AV de segundo grado tipo I de Mobitz, Wenckebach)	Sintomático, pero no precisa tratamiento	Sintomático y precisa tratamiento (p. ej. Bloqueo AV de segundo grado tipo II de Mobitz, bloqueo AV de tercer grado)	Amenazante para la vida (p. ej. arritmia asociada con CHF, hipotensión, síncope, shock)
Nota: Clasificar las palpitaciones sólo en ausencia de una arritmia documentada.					
Intervalo QTc prolongado (QTc > 0.48 segundos)	Ninguno	Asintomático, no requiere tratamiento	Sintomático, pero no requiere tratamiento	Sintomático y requiere tratamiento	Amenazante para la vida (p. ej. arritmia asociada con CHF, hipotensión, síncope, shock)
Bradycardia sinusal	Ninguna	Asintomática, no requiere tratamiento	Sintomática, pero no requiere tratamiento	Sintomática y requiere tratamiento	Amenazante para la vida (p. ej. arritmia asociada con CHF, hipotensión, síncope, shock)

**PROTOCOLO PETHEMA LAL-07OLD**

<b>Grado</b>					
<b>Toxicidad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Taquicardia sinusal</b>	Ninguna	Asintomática, no requiere tratamiento	Sintomática, pero no requiere tratamiento	Sintomática y requiere tratamiento de la causa subyacente	-
<b>Arritmias supraventriculares (SVT/fibrilación atrial/flutter)</b>	Ninguna	Asintomática, no requiere tratamiento	Sintomática, pero no requiere tratamiento	Sintomática y requiere tratamiento	Amenazante para la vida (p. ej. arritmia asociada con CHF, hipotensión, síncope, shock)
<b>Episodio vasovagal</b>	Ninguno	-	Presente sin pérdida de consciencia	Presente con pérdida de consciencia	-
<b>Arritmia ventricular (PVCs/bigeminismo/trigeminismo/taquicardia ventricular)</b>	Ninguna	Asintomática, no requiere tratamiento	Sintomática, pero no requiere tratamiento	Sintomática y requiere tratamiento	Amenazante para la vida (p. ej. arritmia asociada con CHF, hipotensión, síncope, shock)
<b>CARDIOVASCULAR (GENERAL)</b>					
<b>Síndrome de filtración vascular agudo</b>	Ausente	-	Sintomático, pero no requiere fluidos	Asistencia respiratoria o requiere fluidos	Amenazante para la vida, requiere presor y/o ventilación asistida
<b>Infarto/isquemia cardíaca</b>	Ninguna	No específica onda T o cambios	Asintomática, cambios en la onda T y ST que sugieren isquemia	Angina sin evidencia de infarto	Infarto de miocardio agudo
<b>Función ventricular izquierda cardíaca</b>	Normal	Disminución asintomática de la fracción de eyección en reposo del 10% pero < 20% del valor basal; fracción de reducción de 24% pero < 30%	Asintomática pero fracción de eyección en reposo por debajo del LLN de laboratorio o disminución de la fracción de eyección en reposo 20% del valor basal; fracción de reducción < 24%	CHF que responde al tratamiento	CHF refractaria o severa o requiere intubación
<b>Edema</b>	Ninguno	Asintomático, no requiere tratamiento	Sintomático, requiere tratamiento	Edema sintomático que limita las funciones y no responde al tratamiento o requiere discontinuación de la medicación	Anasarca (edema generalizado severo)

**PROTOCOLO PETHEMA LAL-07OLD**

<b>Grado</b>					
<b>Toxicidad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Hipertensión</b>	Ninguna	asintomática, aumento transitorio >20 mm Hg (diastólica) o a > 150/100 si previamente WNL. No precisa tratamiento	aumento recurrente, persistente o sintomático >20 mm Hg (diastólica) o a > 150/100* si previamente WNL; no precisa tratamiento	Requiere tratamiento o terapia más intensa que la administrada previamente	Crisis hipertensiva
<b>Hipotensión</b>	Ninguna	Cambios que no precisan tratamiento (incluyendo hipotensión ortostática transitoria)	Precisa reposición de fluidos breve u otros tratamientos pero no precisa hospitalización; ninguna consecuencia fisiológica	Requiere tratamiento y atención médica prolongada, pero se resuelve sin consecuencias fisiológicas persistentes	Shock (asociado con acidemia y deterioro de la función vital orgánica debido a hipoperfusión del tejido)
<b>Miocarditis</b>	Ninguna	-	-	CHF que responde al tratamiento	CHF refractaria o severa
<b>Grado</b>					
<b>Toxicidad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Efusión pericardial/pericarditis</b>	Ninguna	Efusión asintomática, no requiere tratamiento	Pericarditis (roce, cambios en el ECG y/o dolor torácico)	Consecuencias fisiológicas producidas por los síntomas	Tamponamiento (drenaje o requiere abertura pericardial)
<b>Trombosis/embolismo</b>	Ninguna	-	Trombosis de la vena profunda, no precisa anticoagulantes	Trombosis de la vena profunda, precisa tratamiento anticoagulante	Acontecimiento embólico que incluye embolismo pulmonar
<b>Isquemia arterial visceral</b>	Ninguna	-	Episodio breve de isquemia controlado sin necesidad de cirugía y sin déficit permanente	Requiere intervención quirúrgica	Amenazante para la vida o con déficit funcional permanente (p. ej. resección del íleon)

**PROTOCOLO PETHEMA LAL-07OLD**

Grado					
Toxicidad	0	1	2	3	4
<b>COAGULACION</b>					
<b>DIC (coagulación intravascular diseminada)</b>	Ausente	-	-	Hallazgos de laboratorio presentes sin ninguna hemorragia	Hallazgos de laboratorio y hemorragia
Clasificar también las plaquetas. Nota: Han de haber aumentado los productos de división de fibrina o D-dímero para clasificar como DIC.					
<b>Microangiopatía trombótica (p. ej. púrpura trombocitopénica trombótica/TTP o síndrome urémico hemolítico/HUS)</b>	Ausente	-	-	Hallazgos de laboratorio sin consecuencias clínicas	Hallazgos de laboratorio y consecuencias clínicas, (p. ej. hemorragia del CNS/hemorragia o trombosis/insuficiencia renal o embolismo) que requieren intervención quirúrgica
<b>DERMATOLOGIA/PIEL</b>					
<b>Alopecia</b>	Ninguna	Pérdida leve del cabello	Pérdida acusada del cabello	-	-
<b>Dermatitis (asociada con quimioterapia)</b>	Ninguna	Eritema leve o descamación seca	Eritema de moderado a severo o una descamación húmeda poco uniforme, en su mayor parte limitada a los pliegues y arrugas de la piel; edema moderado	Descamación húmeda confluyente, $\geq 1.5$ cm de diámetro, no limitada a los pliegues de la piel; edema profundo	Necrosis cutánea o ulceración del grosor total de la dermis; puede incluir hemorragia espontánea no inducida por trauma menor o abrasión

**PROTOCOLO PETHEMA LAL-07OLD**

<b>Grado</b>					
<b>Toxicidad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Eritema multiforme (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica)</b>	Ausente	-	Disperso, pero erupción no generalizada	Severo o requiere fluidos i.v. (p. ej. erupción generalizada o estomatitis dolorosa)	Amenazante para la vida (p. ej., dermatitis exfoliante o ulcerativa o requiere asistencia nutricional, enteral o parenteral.
<b>Descamación/erupción</b>	Ninguna	Erupción macular o papular o eritema sin síntomas asociados	Erupción macular o papular o eritema con prurito u otros síntomas a-sociados que abarcan < 50% de la superficie corporal o descamación localizada u otras lesiones que abarcan < 50% de la superficie corporal	Eritroderma generalizado sintomático o erupción vesicular o papular, macular o descamación que abarca ≥50% del área de la superficie corporal	Dermatitis exfoliante generalizada o dermatitis ulcerativa
<b>Urticaria (erupciones de placas, granos o ronchas)</b>	Ninguna	Requiere medicación	Requiere PO o tratamiento tópico o medicación i.v. o esteroides durante 24 horas	Requiere medicación i.v. o esteroides durante de 24 horas	-
<b>GASTROINTESTINAL</b>					
<b>Grado</b>					
<b>Toxicidad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Colitis</b>	Ninguna	-	Dolor abdominal con mucus y/o sangre en heces	Dolor abdominal, fiebre, cambios en los hábitos intestinales con signos peritoneales o ileo y documentación radiográfica o biopsia	Perforación o requiere cirugía o megacolon tóxico
<b>Úlcera duodenal (requiere documentación endoscópica o radiográfica)</b>	Ninguna	-	Requiere control médico o tratamiento no quirúrgico	No controlada con control médico ambulatorio; precisa hospitalización	Hemorragia o perforación que requiere cirugía de urgencia
<b>Dispepsia/pirosis</b>	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	-
<b>Disfagia, esofagitis, odinofagia (deglución dolorosa)</b>	Ninguna	Disfagia leve, pero puede comer dieta regular	Disfagia que requiere predominantemente dieta líquida, blanda o purés	Disfagia que requiere hidratación i.v.	Obstrucción completa (no puede tratar saliva) que requiere soporte nutricional parenteral o enteral o perforación
<b>Fistula- intestinal</b>	Ninguna	-	-	Presente	Precisa cirugía
<b>Fistula- faríngeal</b>	Ninguna	-	-	Presente	Precisa cirugía

**PROTOCOLO PETHEMA LAL-07OLD**

<b>Grado</b>					
<b>Toxicidad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Úlcera gástrica (requiere documentación endoscópica o radiográfica)</b>	Ninguna	-	Requiere control médico o tratamiento no quirúrgico	Hemorragia sin perforación, no controlada con control médico ambulatorio; precisa hospitalización o cirugía	Hemorragia o perforación que requiere cirugía de urgencia
<b>Gastritis</b>	Ninguna	-	Requiere control médico o tratamiento no quirúrgico	No controlada con control médico ambulatorio; precisa hospitalización o cirugía	Hemorragia amenazante para la vida, que requiere cirugía de urgencia
<b>Ileo (o neuroconstipación)</b>	Ninguna	-	Intermitente, no precisa intervención	Precisa intervención no quirúrgica	Precisa cirugía
<b>Mucositis</b> La mucositis se clasifica en la categoría GASTROINTESTINAL por áreas específicas: colitis, esofagitis, gastritis, estomatitis/faringitis (mucositis oral/faringeal) y Tiflitis; o la categoría GENITOURINARIA/RENAL para vaginitis.					
<b>Náusea</b>	Ninguno	Capaz de comer	Disminución significativa de la ingesta oral	Ninguna ingesta significativa, requiere fluidos i.v.	-
<b>Estomatitis/faringitis (mucositis oral/faringeal)</b>	Ninguna	Úlceras dolorosas, eritema o inflamación leve en ausencia de lesiones	Eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer o tragar	Eritema doloroso, edema, o úlceras que requieren hidratación i.v.	Ulceración severa o requiere soporte nutricional parenteral o enteral o intubación profiláctica
<b>Tiflitis (inflamación del ciego)</b>	Ninguna	-	-	Dolor abdominal, diarrea, fiebre o documentación radiográfica	Perforación, hemorragia o necrosis u otras complicaciones amenazantes para la vida que requieren intervención quirúrgica (p. ej. colostomía)
<b>Vómitos</b>	Ninguno	1 episodio en 24 horas sobre el pretratamiento	2-5 episodios en 24 horas sobre el pretratamiento	6 episodios en 24 horas sobre el pretratamiento; o necesidad de fluidos i.v.	Requiere nutrición parenteral; o consecuencias fisiológicas que requieren asistencia intensiva; colapso hemodinámico

Grado					
Toxicidad	0	1	2	3	4
<b>HEPÁTICA</b>					
Fosfatasa alcalina	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Bilirrubina	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
GGT (γ - glutamil transpeptidasa)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Insuficiencia hepática (clínica)	Normal	-	-	Asterixis	Encefalopatía o coma
SGOT (AST) (transaminasa glutámico-oxalacética sérica)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
SGPT (ALT) (transaminasa pirúvico-glutámico sérica)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
<b>NEUROLOGICA</b>					
Aracnoiditis/meningismo/radiculitis	Ausente	Dolor leve que no interfiere en el funcionamiento	Dolor moderado que interfiere en el funcionamiento pero no interfiere en las actividades de la vida diaria	Dolor severo que interfiere en las actividades de la vida diaria	Incapacidad para funcionar o para realizar actividades de la vida diaria; en cama; paraplegia
Nivel disminuido de la consciencia	Normal	Somnolencia o sedación que no interfiere en el funcionamiento	Somnolencia o sedación que interfiere en el funcionamiento, pero no en las actividades de la vida diaria	Obtundación o estupor; dificultad para despertarse; interfiere en las actividades de la vida diaria	Coma
Mareos/vértigos	Ninguno	No interfieren en el funcionamiento	Interfiere en el funcionamiento, pero no en las actividades de la vida diaria	Interfiere en las actividades de la vida diaria	En cama o incapacitado
Leucoencefalopatía asociada con hallazgos radiológicos	Ninguna	Leve aumento del SAS (espacio subaracnoide) y/o ventriculomegalia leve; y/o hiperintensidades focales T2 (+/- múltiples) pequeñas, que afecta a la materia blanca periventricular o < 1/3 de las áreas susceptibles del cerebro	Aumento moderado del SAS y/o ventriculomegalia; y/o hiperintensidades focales T2 que se extienden al óvalo central; o afectan 1/3 a 2/3 de las áreas susceptibles del cerebro	Aumento severo del SAS; ventriculomegalia severa; hiperintensidades T2 de casi toda la materia blanca o atenuación baja difusa CT); necrosis focal (cística) de la materia blanca	Aumento severo del SAS; ventriculomegalia; atenuación baja difusa con calcificación (CT); necrosis difusa de la materia blanca (MRI)

**PROTOCOLO PETHEMA LAL-07OLD**

<b>Grado</b>					
<b>Toxicidad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Neuropatía-motora</b>	Normal	Debilidad subjetiva pero ningún hallazgo objetivo	Debilidad objetiva leve que interfiere en el funcionamiento, pero no interfiere en las actividades de la vida diaria	Debilidad objetiva que interfiere en las actividades de la vida diaria	Parálisis
<b>Neuropatía-sensorial</b>	Normal	Pérdida de los reflejos del tendón o parestesia (incluyendo hormigueo) pero no interfiere en el funcionamiento	Pérdida sensorial objetiva o parestesia (incluyendo hormigueo) que interfiere en el funcionamiento, pero no interfiere en las actividades de la vida diaria	Pérdida sensorial o parestesia que interfiere en las actividades de la vida diaria	Pérdida sensorial permanente que interfiere en el funcionamiento
<b>Síncope (desvanecimiento)</b>	Ausente	-	-	Presente	-
<b>OCULAR/VISUAL</b>					
<b>Conjuntivitis</b>	Ninguna	Cambios oftalmológicos anormales, pero asintomáticos o sintomáticos sin deterioro visual (es decir, dolor e irritación)	Sintomática e interfiere en el funcionamiento pero no en las actividades de la vida diaria	Sintomática e Interfiere en las actividades de la vida diaria	-
<b>DOLOR</b>					
<b>Dolor abdominal o calambres</b>	Ninguno	Dolor leve que no interfiere en el funcionamiento	Dolor moderado: dolor o analgésicos que interfieren en el funcionamiento pero no en las actividades de la vida diaria	Dolor severo: dolor o analgésicos que interfieren severamente en las actividades de la vida diaria	Incapacidad

Grado					
Toxicidad	0	1	2	3	4
Dolor de cabeza	Ninguno	Dolor leve que no interfiere en el funcionamiento	Dolor moderado: dolor o analgésicos que interfieren en el funcionamiento pero no en las actividades de la vida diaria	Dolor severo: dolor o analgésicos que interfieren severamente en las actividades de la vida diaria	Incapacidad
Mialgia (dolor muscular)	Ninguno	Dolor leve que no interfiere en el funcionamiento	Dolor moderado: dolor o analgésicos que interfieren en el funcionamiento pero no en las actividades de la vida diaria	Dolor severo: dolor o analgésicos que interfieren severamente en las actividades de la vida diaria	Incapacidad
Dolor neuropático (p. ej., dolor en la mandíbula, dolor neurológico, dolor en el limbo del espectro, neuralgia postinfecciosa o neuropatías dolorosas)	Ninguno	Dolor leve que no interfiere en el funcionamiento	Dolor moderado: dolor o analgésicos que interfieren en el funcionamiento pero no en las actividades de la vida diaria	Dolor severo: dolor o analgésicos que interfieren severamente en las actividades de la vida diaria	Incapacidad
Grado					
Toxicidad	0	1	2	3	4
Síndrome de lisis tumoral	Ausente	-	-	Presente	-

El criterio común para efectos no especificados en las tablas es:

- Grado 1                      Leve
- Grado 2                      Moderado
- Grado 3                      Severo
- Grado 4                      Amenazante para la vida

---

**APÉNDICE V. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL REGISTRO DE DATOS**

Nombre del paciente:

Usted sufre una leucemia aguda linfoblástica (LAL). Tras efectuar los estudios pertinentes, su LAL tiene características de alto riesgo. En España el grupo cooperativo PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) ha desarrollado un protocolo de tratamiento uniforme para todos los pacientes con la misma enfermedad y situación que usted.

Con el objetivo de conocer los resultados del tratamiento que usted reciba, al igual que ocurre con otras enfermedades, es conveniente disponer de la información relativa a los resultados de la quimioterapia en el mayor número de pacientes en que ésta se aplica. De esta manera se pueden extraer conclusiones válidas que permiten avanzar en el conocimiento acerca de las enfermedades neoplásicas y su tratamiento. La información referente a usted, a su diagnóstico y seguimiento es confidencial y será introducida en una base de datos que permita conocer y analizar los resultados de su tratamiento, con un único interés científico.

La legislación actual exige que usted sepa que sus datos son recogidos y registrados, y que dé su consentimiento por escrito.

**DECLARO**

Que he sido informado por el médico después mencionado de que:

- Mis datos serán registrados en bases de datos locales, nacionales e internacionales,
- He comprendido la información recibida y podido formular todas las preguntas que he creído oportunas

Nombre: .....

Fecha y firma:

Declaración del médico de que ha informado debidamente al paciente

Nombre: .....

Fecha y firma:

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

Nombre: .....

Fecha y firma:

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, .....revoco el  
consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha  
.....

Fecha de la revocación.....

Firma:

---

**Apéndice VI. Hoja de recogida de datos.**

Descargar archivos

INC07OLD.DOC

Registro de paciente.

CRD07OLD.DOC

Datos completos.