

PETHEMA

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

**PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA Ph' (BCR/ABL) POSITIVA EN
PACIENTES DE EDAD >55 AÑOS**

CODIGO DEL PROTOCOLO: LAL-07OPH

INVESTIGADORES PRINCIPALES:

Josep M^a 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

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

Juan Manuel Sancho Cía.

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

Carretera del Canyet s/n 08916 Badalona.

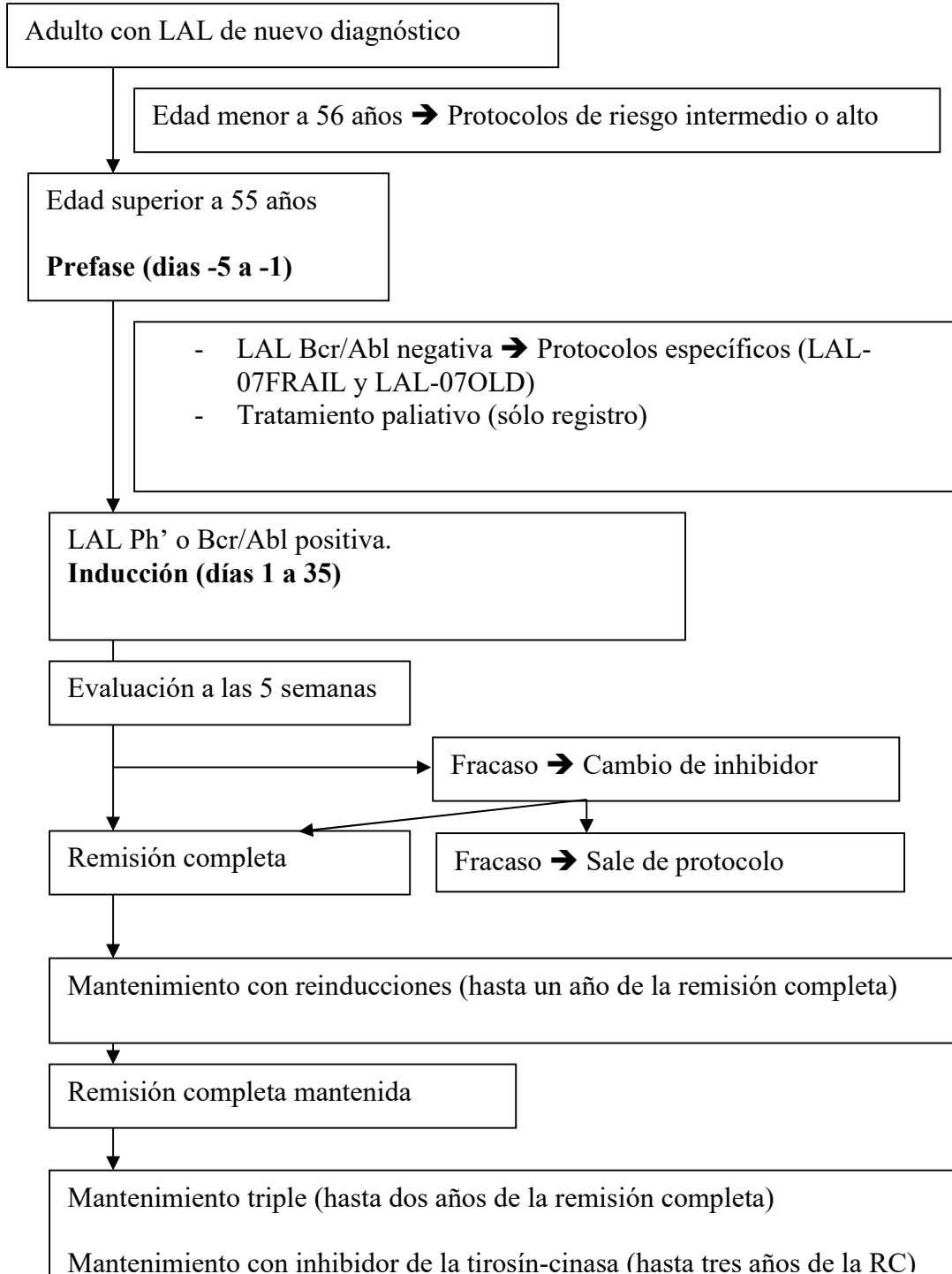
Tel 93 497 89 87 ext 3971

FAX 93 497 89 95

Mail jsancho@iconcologia.net

Versión 5-7-2013

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 ancianos se han diagnosticado y de los que llegan a tratarse 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 el Mail.

RESUMEN

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

1.- Promotor. Dr Jose M^a Ribera Santasusana, en nombre del Grupo Cooperativo PETHEMA (Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Enfermedades Malignas, Asociación Española de Hematología y Hemoterapia).

2.- Título. PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA Ph' (BCR/ABL) POSITIVA EN PACIENTES DE EDAD >55 AÑOS.

3. Código. PETHEMA LAL-07OPH

4. Investigadores principales. José M^a 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).

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

6. 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.

7. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización. Josep M^a Ribera Santasusana, Albert Oriol Rocafiguera y Juan Manuel Sancho Cía como investigadores principales. Mireia Morgades como gestora de datos.

- 8. Fármaco experimental y control.** No se incluyen fármacos en fase de experimentación.
- 9. Objetivo.** Valorar la eficacia del tratamiento en cuanto a la tasa de respuestas, supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.
- 10. Diseño.** Estudio prospectivo, multicéntrico y abierto.
- 11. Enfermedad o trastorno en estudio.** Leucemia aguda linfoblástica Ph' (o Bcr/Abl) positiva.
- 12. Variable principal de valoración.** Tasa de remisiones completas, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
- 13. Población en estudio y número total de pacientes.** Adultos de más de 55 años con leucemia aguda linfoblástica Ph' positiva o Bcr/Abl positiva. Se pretende incluir 40 pacientes en 5 años.
- 14. Duración del tratamiento.** Hasta los dos años de remisión completa continuada.
- 15. 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. Pruebas iniciales | pag 12 |
| a. Imprescindibles | |
| b. Recomendables y opcionales | |
| 4. Definiciones empleadas en el estudio | pag 13 |
| 5. Plan de tratamiento | pag 14-19 |
| a. Normas generales | |
| b. Prefase | |
| c. Inducción a la remisión | |
| d. Tratamiento de consolidación | |
| e. Tratamiento de mantenimiento | |
| 6. Bibliografía | pag 20-22 |
| 7. Efectos adversos y efectos adversos graves | pag 23 |
| 8. Aspectos éticos | pag 24 |
| 9. Consideraciones prácticas | pag 25 |
| 10. Análisis estadístico | pag 26 |
| 11. Anexos y cuaderno de recogida de datos | pag 27 |

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. Entre las características biológicas diferenciales del adulto con LAL respecto al niño, destaca una frecuencia mucho más elevada de LAL con la t(9;22). Tradicionalmente, se consideraba que la t(9;22) confería un diagnóstico infausto a la LAL y una gran proporción de pacientes de edad avanzada ni tan solo se consideraban candidatos a tratamiento puesto que la mayor parte de los pacientes de edad avanzada no estaban en condiciones de tolerar la intensidad del tratamiento quimioterápico estándar ni de consolidarse con un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, la única modalidad terapéutica que se consideraba con posibilidades de evitar la recidiva. Sin embargo, la aparición de inhibidores de las tirosin-kinasas efectivos en la LAL Bcr/abl positiva, estableció un nuevo paradigma en el tratamiento de estos pacientes. Imatinib ha demostrado eficacia tanto en la obtención como en el mantenimiento de la remisión en pacientes con LAL Bcr/Abl positiva en monoterapia. Asimismo, los datos disponibles hasta el momento sugieren que el tratamiento simultáneo con quimioterapia e imatinib puede ser superior, tanto en tasa de remisiones como en calidad de las mismas, a imatinib en monoterapia o al tratamiento secuencial con imatinib seguido de quimioterapia. El grupo GIMEMA evaluó la eficacia de la inducción con imatinib y prednisona seguida de mantenimiento con imatinib. La edad mediana de los pacientes fue de 69 años, y los 29 pacientes evaluables para respuesta obtuvieron la RC dentro de los primeros 45 días del tratamiento; sin embargo, sólo un paciente presentó una RCm. El tratamiento fue bien tolerado, sin muertes en RC. Las recaídas durante el tratamiento de mantenimiento con imatinib fueron frecuentes, con una mediana de duración de la RC de 8 meses. Un 40% de recaídas ocurrieron durante los primeros 4-6 meses del tratamiento. La evidencia más clara de la eficacia de imatinib como agente único en la LAL Ph+ de pacientes de edad avanzada la ha proporcionado el estudio aleatorizado del grupo cooperativo alemán GMALL, en el que se

compara imatinib (600 mg/día) con quimioterapia de inducción adaptada a la edad en pacientes de edad superior a 55 años, seguido en ambos brazos de un tratamiento de consolidación uniforme con imatinib en asociación con ciclos sucesivos de quimioterapia. Se incluyeron 55 pacientes con una edad mediana de 68 años. La tasa global de RC fue del 96% en los pacientes aleatorizados a imatinib y del 50% en los que recibieron quimioterapia de inducción ($p=0,0001$). Ningún paciente fracasó en el brazo de imatinib, mientras que el 35% de los pacientes fueron refractarios y el 8% fallecieron en el brazo de la quimioterapia de inducción. Los efectos adversos fueron significativamente más frecuentes en el brazo de quimioterapia (90% frente a 39%; $p=0,005$). Este beneficio inicial se perdió durante la fase de consolidación debido a una alta mortalidad en RC atribuible a la quimioterapia. Por ello, la SG ($42\pm 8\%$ a los 24 meses) no fue significativamente diferente en los dos grupos. El grupo francés GRAALL trató a los pacientes de edad superior a 55 años con una inducción con quimioterapia seguida de consolidación con imatinib y glucocorticoides durante 2 meses. Los pacientes en RC después de la consolidación recibieron 10 bloques de quimioterapia alternante, que incluía 2 bloques adicionales de 2 meses de imatinib. Se incluyeron 30 pacientes y se compararon con 21 controles históricos. De los 29 pacientes evaluables, 21 (72%) lograron la RC frente a 6/21 (29%) de los controles ($p=0,003$). La probabilidad de SG al año fue del 66% frente al 43% en el grupo control ($p=0,005$). La SLE al año fue del 58% frente al 11% de los controles ($P=0,0003$). Por tanto, el empleo de imatinib durante la consolidación y mantenimiento en pacientes de edad avanzada con LAL Ph+ parece mejorar la supervivencia. Sin embargo, hay que hacer constar que no suele observarse meseta en las curvas de supervivencia, lo que se debe sobre todo a recaídas.

La obtención de una remisión completa en pacientes de edad avanzada, se asocia a una mejora importante de la calidad de vida aún cuando dicha remisión se prevea de corta duración. A pesar de ello, se precisa desarrollar estrategias eficaces y poco tóxicas para mantener estas RC durante más tiempo.

El protocolo LAL07OPH es una réplica exacta del protocolo PETHEMA LAL-07FRAIL al que se añade de forma continua imatinib a dosis estándar (o bien dasatinib en caso de pérdida de respuesta molecular o determinación de una mutación resistente a imatinib) con el objetivo principal de garantizar un grado de tolerancia al tratamiento relativamente alta y una toxicidad aceptable *a priori* que permita cumplir el plan terapéutico a la mayor parte de pacientes y

secundariamente mejorar los resultados de imatinib en monoterapia en pacientes de edad superior a 55 años.

Por tanto los objetivos específicos del presente estudio son:

- 1.- Ofrecer un tratamiento adecuado y basado en la evidencia científica actual a los pacientes de edad avanzada con LAL Bcr/Abl positiva.
- 2.- Determinar si la quimioterapia a dosis reducidas asociada a imatinib o dasatinib presenta una tolerabilidad aceptable en pacientes de edad avanzada.
- 3.- Determinar si esta asociación permite aumentar la tasa y la calidad de las remisiones respecto a los resultados de la literatura de imatinib en monoterapia para pacientes de edad avanzada.

2.- Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluirán los pacientes:

Adultos de más de 55 años diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda Ph' positiva (o Bcr/Abl positiva) y no tratados previamente.

Son criterios de exclusión cualquiera de los siguientes

- 1.- Otras LAL negativas para la t(9;22) y para Bcr/Abl.
- 2.- Leucemias agudas con bifenotípicas o bilineales con t(9;22).
- 3.- Crisis blásticas de leucemia mieloide crónica en progresión durante o tras tratamiento poliquimioterápico (incluyendo alo-TPH) o con inhibidores de las tirosín-quinasas.

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

- 4.- Estado general afectado (grados 3 y 4 de la escala de la OMS), no atribuible a la LAL.
- 5.- Falta de consentimiento por parte del paciente para el uso de sus datos clínicos.

3.- 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 μ 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
 - 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 cuantitativa para cuantificación de la enfermedad residual.
- Congelación de muestras de SP o MO para estudios posteriores
(requiere autorización expresa del paciente y del Comité de Ética local).
- Determinación de la isoforma de Bcr/Abl
(indicada a partir del momento de aparición de resistencia).

5.- Definiciones empleadas en el estudio

Leucemia linfoblástica aguda

Presencia de más de un 20% de linfoblastos en la médula ósea. Es imprescindible una tipificación inmunofenotípica mínima de estirpe (ver apéndice I).

Remisión completa

Desaparición de las manifestaciones clínicas atribuibles a la LAL, Hb >100 g/L, granulocitos >1'5x10⁹/L, plaquetas >150x10⁹/L y médula ósea normocelular con menos de un 5% de blastos y ausencia de blastos en el LCR o en cualquier otra localización extramedular.

Remisión completa citogenética

Las características de remisión completa además de ausencia de t(9;22) en un mínimo de 20 metafases en médula ósea.

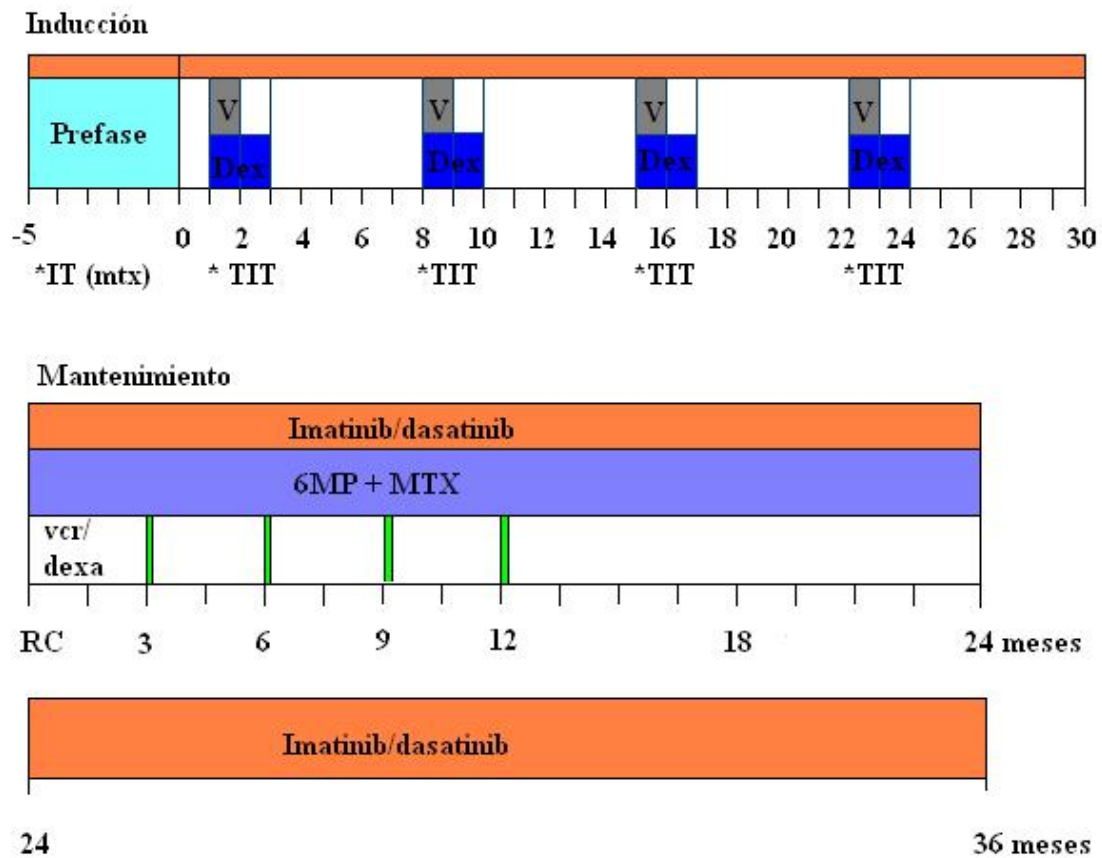
Remisión completa molecular

Las características de remisión completa además de una ratio Bcr-Abl/Abl (o Bcr-Abl/Gus) inferior a 0'01 en médula ósea o en sangre periférica.

Progresión molecular

Aumento en una escala logarítmica (y siempre por encima de 0'01) de la ratio Bcr-Abl/Abl (o Bcr-Abl/Gus). En caso de documentarse progresión molecular, esta debe confirmarse en una segunda determinación a los 7-15 días antes de proceder a los cambios terapéuticos correspondientes según protocolo.

6.- Plan de tratamiento



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 LAL Ph⁺ (LAL07OPH), LAL Ph⁻ (LAL07OLD) y LAL Ph⁻ frágiles (LAL07FRAIL) empiezan con el mismo tratamiento de prefase.

Desde la documentación de la positividad para t(9;22) o para Bcr/Abl (sea en prefase o con el inicio de la inducción) se administrará de forma continua (en ciclos y entre ciclos) y hasta tres

años del diagnóstico o la aparición de progresión molecular, imatinib 400 mg/día. Para garantizar que imatinib se administra por lo menos desde el día +1, es imprescindible la práctica del estudio citogenético y molecular en el momento del diagnóstico y con alta prioridad.

b. Prefase (días -5 a -1)

Prednisona (PDN) 60 mg/m², po o iv, hasta la caracterización de la LAL, con un máximo de 7 días.

Tratamiento complementario obligatorio:

- hidratación mínima 2000 ml/día.
- alopurinol 300 mg/día.
- protección gástrica (según centro).
- control diario de glucemias
- control diario de función renal.

Tratamiento intratecal (diagnóstico y profiláctico)

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

Se considerará como afectación inicial del SNC por la LAL la observación morfológica de linfoblastos en un citocentrifugado de LCR. La detección de linfoblastos por fenotipado o copias de Bcr/Abl en LCR se registrarán pero no deben desencadenar un cambio de actitud terapéutica

c. Inducción a la remisión

La tolerancia al período de prefase puede emplearse para establecer la indicación final de tratamiento (protocolo estándar o para pacientes frágiles). El día 0 es libre de tratamiento y se considera como día +1 el primero de la inducción.

Tratamiento sistémico

- Imatinib 400 mg VO diario y continuo.
- Vincristina (VCR): 1 mg (dosis absoluta) EV días 1, 8, 15 y 22.
- Dexametasona (DEX): 10 mg/m² EV, IM o VO días 1-2, 8-9, días 15-16, 22-23.

Quimioterapia intratecal

Se administrará tratamiento triple con metotrexato (MTX), arabinósido de citosina (ARA-C) e hidrocortisona, los días 1 y 22:

| | |
|--------------|-------|
| 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 de las morfológica de las células blásticas del LCR (citocentrifugado) en al menos dos punciones consecutivas. Alternativamente se administrará citarabina liposomal (Depocyte®) quincenal si autorizado por el centro o en el contexto de un ensayo clínico.

Esquema semanal de la prefase y de la inducción

| | Día -5 | | | | | Día 0 |
|----------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| | Dexa + mtx IT | Dexa | Dexa | Dexa | Dexa | |
| Día +1 | | | | | | |
| V+Dexa+I+ TIT | Dexa+I | I | I | I | I | I |
| Día +8 * | | | | | | Día +14 * |
| V+Dexa+I+ TIT | Dexa+I | I | I | I | I | I |
| Día +15 | | | | | | |
| V+Dexa+I+ TIT | Dexa+I | I | I | I | I | I |
| Día +22 | | | | | | |
| V+Dexa+I+ TIT | Dexa+I | I | I | I | I | I |
| I | I | I | I | I | I | Día +35 * |

* El día +8 se determinará manualmente la proporción de blastos en sangre periférica.

Los días +14 y +35 se practicará un mielograma 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

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 la inducción. Alternativamente se empleará soporte con hemoderivados y factores de crecimiento.

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). En este caso está indicado el cambio de imatinib por dasatinib 70 mg/12 horas con una nueva re-evaluación a los 15 días. En caso de respuesta el tratamiento proseguirá con dasatinib. Se recomienda en todos los casos en que sea necesario cambiar de inhibidor de la tirosín-cinasa, documentar la variante mutacional de Bcr/Abl (siempre que sea posible, la del diagnóstico y la del momento de la aparición de resistencia). Se excluirá al enfermo del protocolo pero no del seguimiento si se documenta resistencia y progresión también bajo dasatinib.

d. Tratamiento de mantenimiento del primer año

El mantenimiento durante el primer año se iniciará a partir de la recuperación completa tras la inducción y previa reevaluación completa de la enfermedad (incluyendo mielograma y ratio Bcr-Abl/Abl o Bcr-Abl/Gus en sangre periférica) y durará hasta cumplir un año desde el momento de la remisión completa.

El tratamiento básico incluirá imatinib 400 mg/día (o dasatinib), mercaptopurina a dosis

de 50 mg/m² y día VO y metotrexato 20 mg/m² por semana IM.

Una semana **cada 3 meses** se añadirá el tratamiento de mantenimiento una “mini-reinducción”, consistente en

- VCR: 1 mg (dosis absoluta), i.v., día 1.
- Dexametasona 40 mg/día, i.v. o p.o., días 1-2.
- No se consideran más dosis de tratamiento triple intratecal.

Solo se practicarán reinducciones durante el primer año después de la remisión, por tanto un total de 4 trimestrales.

e. Tratamiento de mantenimiento del segundo año

Tras el primer año de mantenimiento se practicará una reevaluación completa de la enfermedad (incluyendo mielograma) y si el paciente continúa en remisión completa se continuará el mantenimiento (sin reinducciones) hasta cumplir dos años desde el momento del diagnóstico.

Las dosis iniciales de mercaptopurina y metotrexato serán idénticas a las del primer año. Deberán ajustarse (mediante incrementos o disminuciones de un 20% de la dosis) para mantener las cifras de neutrófilos entre 1.5 y $3 \times 10^9/l$ y recuentos plaquetarios por encima de $100 \times 10^9/L$. Se recomienda no reducir la dosis de imatinib en caso de neutropenia con respuesta a factores de crecimiento y reducir tan solo a 300 mg/día en caso de citopenias graves y con un mal control mediante tratamiento con factores de crecimiento.

f. Tratamiento de mantenimiento del tercer año

Durante el tercer año tras la remisión completa se administrará tan solo imatinib (o dasatinib).

g. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de intensidad reducida.

Es una opción que puede contemplarse en pacientes en RC y buen estado general, preferentemente en buena respuesta molecular ($ER < 1 \times 10^{-4}$) y durante el primer año del tratamiento.

Modificaciones del inhibidor de la tirosín-quinasa

El tratamiento inicial será con imatinib 400 mg/día. Se permite la administración de factores de crecimiento granulo y eritropoyético para mantener dicha dosis. En caso de intolerancia grave se puede reducir la dosis a 300 mg/día. Si esta dosis no es tolerada no se recomienda reducir más la dosis, sino cambiar de inhibidor. La dosis inicial de dasatinib será de 70 mg cada 12 horas.

El protocolo contempla administrar dasatinib en los siguientes casos:

- 1.- Intolerancia a imatinib 300 mg/día.
- 2.- Progresión molecular bajo imatinib (ver definición en apartado 5, pag 12).

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, Viguie 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-Kaplon 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. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia patients without additional chemotherapy: results of the GIMEMA LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007; 109: 3676-8.
20. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Dührsen U, et al. Imatinib compared with Chemotherapy as Front-Line Treatment of Elderly Patients with Philadelphia Chromosome positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 2007; 109: 2068-76.
21. Delannoy A, Delabesse E, Lheritier V, Castaigne S, Rigal-Huguet F, Raffoux E, et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia*. 2006;20:1526-32.
22. Hoelzer D, Goekbuget 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 esta 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 normal 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 ji al cuadrado 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 estadísticamente asociadas a 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 12.0. 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.

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.

En el caso de LAL Ph' positiva, se considera LAL con proporciones inferiores si Ph' o Bcr/Abl son positivos.

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 |
|------------|----------|--------------|----------------|
| 2 | CD79a | CitCD3/CD3s | Anti-MPO |
| | cit IgM | anti-TcR α/β | |
| | cit CD22 | anti TcR γ/δ | |
| 1 | CD19 | CD2 | CD117 |
| | CD10 | CD5 | CD13 |
| | CD20 | CD8 | CD33 |
| | | CD10 | CD65 |
| 0,5 | 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 with 3 or more points will be assigned to the “Frail patient” protocol and patients with less than 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 |
| ALERGIA/INMUNOLOGIA | | | | | |
| 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 |
| CARDIACA - VASCULAR | | | | | |
| 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-07OPH

| Grado | | | | | |
|---|----------|---|--|---|---|
| Toxicidad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Taquicardia sinusal | Ninguna | Asintomática, no requiere tratamiento | Sintomática, pero no requiere tratamiento | Sintomática y requiere tratamiento de la causa subyacente | - |
| Arritmias supraventriculares (SVT/fibrilación atrial/flutter) | 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) |
| Episodio vasovagal | Ninguno | - | Presente sin pérdida de consciencia | Presente con pérdida de consciencia | - |
| Arritmia ventricular (PVCs/bigeminismo/trigeminismo/taquicardia ventricular) | 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) |
| CARDIOVASCULAR (GENERAL) | | | | | |
| Síndrome de filtración vascular agudo | Ausente | - | Sintomático, pero no requiere fluidos | Asistencia respiratoria o requiere fluidos | Amenazante para la vida, requiere presor y/o ventilación asistida |
| Infarto/isquemia cardíaca | 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 |
| Función ventricular izquierda cardíaca | 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 |
| Edema | 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-07OPH

| Grado | | | | | |
|---|----------|---|--|---|--|
| Toxicidad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Hipertensión | 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 |
| Hipotensión | 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) |
| Miocarditis | Ninguna | - | - | CHF que responde al tratamiento | CHF refractaria o severa |
| Grado | | | | | |
| Toxicidad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Efusión pericardial/pericarditis | 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) |
| Trombosis/embolismo | Ninguna | - | Trombosis de la vena profunda, no precisa anticoagulantes | Trombosis de la vena profunda, precisa tratamiento anticoagulante | Acontecimiento embólico que incluye embolismo pulmonar |
| Isquemia arterial visceral | 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-07OPH

| Grado | | | | | |
|---|---------|---------------------------------|---|--|---|
| Toxicidad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| COAGULACION | | | | | |
| DIC (coagulación intravascular diseminada) | 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. | | | | | |
| Microangiopatía trombótica (p. ej. púrpura trombocitopénica trombótica/TTP o síndrome urémico hemolítico/HUS) | 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 |
| DERMATOLOGIA/PIEL | | | | | |
| Alopecia | Ninguna | Pérdida leve del cabello | Pérdida acusada del cabello | - | - |
| Dermatitis (asociada con quimioterapia) | 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, ≥ 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-07OPH

| Grado | | | | | |
|---|----------|---|--|---|--|
| Toxicidad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Eritema multiforme (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica) | 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. |
| Descamación/erupción | 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 |
| Urticaria (erupciones de placas, granos o ronchas) | 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 | - |
| GASTROINTESTINAL | | | | | |
| Grado | | | | | |
| Toxicidad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Colitis | 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 |
| Úlcera duodenal (requiere documentación endoscópica o radiográfica) | Ninguna | - | Requiere control médico o tratamiento no quirúrgico | No controlada con control médico ambulatorio; precisa hospitalización | Hemorragia o perforación que requiere cirugía de urgencia |
| Dispepsia/pirosis | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | - |
| Disfagia, esofagitis, odinofagia (deglución dolorosa) | 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 |
| Fistula- intestinal | Ninguna | - | - | Presente | Precisa cirugía |
| Fistula- faríngeal | Ninguna | - | - | Presente | Precisa cirugía |

PROTOCOLO PETHEMA LAL-07OPH

| Grado | | | | | |
|---|----------|---|--|---|--|
| Toxicidad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Úlcera gástrica (requiere documentación endoscópica o radiográfica) | 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 |
| Gastritis | 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 |
| Ileo (o neuroconstipación) | Ninguna | - | Intermitente, no precisa intervención | Precisa intervención no quirúrgica | Precisa cirugía |
| Mucositis 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. | | | | | |
| Náusea | Ninguno | Capaz de comer | Disminución significativa de la ingesta oral | Ninguna ingesta significativa, requiere fluidos i.v. | - |
| Estomatitis/faringitis (mucositis oral/faringeal) | 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. | Úlceración severa o requiere soporte nutricional parenteral o enteral o intubación profiláctica |
| Tiflitis (inflamación del ciego) | 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) |
| Vómitos | Ninguno | 1 episodio en 24 horas sobre el pretratamiento o | 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 |
| HEPÁTICA | | | | | |
| 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 |
| NEUROLOGICA | | | | | |
| 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-07OPH

| Grado | | | | | |
|------------------------------------|----------|---|---|--|--|
| Toxicidad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Neuropatía-motora | 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 |
| Neuropatía-sensorial | 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 |
| Síncope (desvanecimiento) | Ausente | - | - | Presente | - |
| OCULAR/VISUAL | | | | | |
| Conjuntivitis | 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 | - |
| DOLOR | | | | | |
| Dolor abdominal o calambres | 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 V. Hoja de recogida de datos.

Descargar archivos

INC07OLD.DOC

Registro de paciente.

CRD07OPH.DOC

Datos completos.