

PROTOCOLO CLÍNICO

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B PHILADELPHIA NEGATIVO EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS

PROGRAMA DE CÁNCER DEL ADULTO 2019

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile



LISTA DE ABREVIATURAS

LLA	Leucemia linfoblástica aguda
PETHEMA	Programa Español de Tratamientos en Hematología
TPH	Transplante de progenitores hematopoyéticos
EMR	Enfermedad mínima residual
LLA Ph(-)	Leucemia linfoblástica aguda Philadelphia negativo
TP	Tiempo de Protrombina
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activada
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VDRL	Prueba de diagnóstico serológico para sífilis
HTVL I	Virus linfotrópico humano T tipo I
LCR	Líquido céfalo raquídeo
QT	Quimioterapia
IT	Intratecal
AP	Antero posterior
MO	Médula ósea
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
MP	Mercaptopurina
MTX	Metotrexato
EV	Endovenoso
VO	Vía oral
ELP	Electrolitos plasmáticos

COORDINADOR CLÍNICO

Pilar León Maldonado

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital Carlos Van Buren
Sociedad Chilena de Hematología

AUTORES

Alejandra Barahona

Químico Farmacéutico
Hospital del Salvador
Sociedad Chilena de Química y Farmacia Oncológica

COORDINADOR DEL PROGRAMA NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

María Soledad Undurraga

Médico Cirujano, Especialista en Hematología
Hospital del Salvador
Past President Sociedad Chilena de Hematología

RESPONSABLES TÉCNICOS

Sylvia Santander

Médico Cirujano. Mg. en Psicología de la Adolescencia. Ph.D. en Cs. de la Educación
Jefe División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Sergio Becerra

Médico Cirujano, Oncólogo Radioterapeuta, Mg. en Administración en Salud
Jefe del Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

COORDINADOR METODOLÓGICO y EDITOR

Juvenal Ríos

Médico Cirujano, Mg. Cs. Biológicas, Ph.D. en Biología Celular y Molecular
Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología y definición de la enfermedad

La incidencia estimada de la Leucemia Linfoblástica Aguda B Philadelphia Negativo (en adelante, LLA) corresponde a 1,6 /100.000 habitantes/año en EE.UU, mostrando una significativa variación dependiente de la edad. La mediana al diagnóstico es de 15 años. Es la neoplasia más frecuente en los niños. Sólo un 20% corresponde a mayores de 55 años al momento del debut, en EE.UU [1],[2]. En los adultos, a mayor edad aumentan los factores biológicos asociados a mal pronóstico, como las comorbilidades y disminuye la tolerancia al tratamiento intensivo. Esto explicaría los peores resultados obtenidos, con una supervivencia global (SG) a 5 años de 10-20% aproximadamente, en comparación con los adultos menores de 60 años [3]. La LLA es una enfermedad clonal de progenitores linfoides de estirpe B. Corresponde a un subgrupo clínico y biológicamente diferente que corresponde a un 25% de las LLA del adulto y se trata en un capítulo aparte [4].

1.2. Consideraciones generales en la terapéutica de la LLA

Existen pocas publicaciones relacionadas a tratamiento en pacientes añosos¹, la mayoría de ellas se refieren a un subgrupo de pacientes "Fit" (<75 años, performance status <2, pocas comorbilidades, valoración geriátrica completa adecuada) que reciben esquemas diseñados para pacientes adultos (protocolo pediátrico modificado). En general, se recomienda disminuir la dosis de antraciclinas y evitar el uso de asparaginasa durante la inducción. Estos protocolos, específicos para este tipo de pacientes, deben ofrecer una posibilidad de cura, pero por otro lado limitar la toxicidad, la mortalidad precoz y mantener la mejor calidad de vida posible[4],[5],[6]. Pacientes "Unfit" son referidos para protocolos paliativos que incluyen inducción con dosis reducidas de vincristina, corticoides asociados a quimioterapia intratecal y mantención con mercaptopurina y metotrexato [4]. Drogas, como el rituximab en LLA B CD20+ y nelarabine en LLA T, están recomendados [4]. La respuesta individual a la terapia, medida con Enfermedad Residual Mínima (ERM), sigue siendo el factor pronóstico más importante, independiente de la edad [7]. El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) tiene alta tasa de mortalidad en pacientes mayores. Hay estudios con acondicionamientos de baja intensidad en pacientes con ERM positiva, sin embargo aún no está bien definido su rol [4]. Resulta fundamental el tratamiento de soporte en estos pacientes. El manejo de la neutropenia febril, según protocolo, y el uso de factores estimulantes de colonias disminuyen la mortalidad asociada a infección [4]. En nuestro medio, aún no es posible ofrecer terapias más intensivas a pacientes mayores, por lo que se presenta un esquema paliativo, similar al del Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA) en paciente frágil, que pretende homogenizar el manejo, con el propósito de posteriormente extender esquemas más intensivos, pero modificados, a pacientes "Fit" y en un futuro, a inmunoterapia [8],[9].

¹ El método más común de evaluar estado del paciente para predecir la tolerancia al tratamiento es el "performance status" (PS); sin embargo, no es capaz de evaluar adecuadamente la fragilidad del paciente. Se sabe que las medidas de fragilidad son más precisas en predecir los resultados clínicos que la edad cronológica. En ese sentido, la evaluación geriátrica puede identificar estados vulnerables en pacientes considerados como buen PS (0-1). Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes oncológicos son mayores de 65 años, en la práctica oncológica casi no se utilizan herramientas de evaluación geriátrica, ya sea por falta de tiempo, experiencia o recursos. Es por esto que en la actualidad se recomienda incorporar evaluaciones geriátricas y de fragilidad en el manejo de pacientes mayores con cáncer, para evitar aumentar la toxicidad y empeorar su calidad de vida [10],[11],[12],[13],[14],[15],[16]

2. PROTOCOLO ANTERIOR (Versión 2014)

Autores: Javiera Molina, Bárbara Puga y Vivianne Torres.

3. OBJETIVO

Otorgar una guía de diagnóstico y tratamiento actualizado para los pacientes mayores de 60 años con LLA y unificar el manejo en los distintos centros.

4. ALCANCE

Este protocolo abarcará desde la sospecha hasta las complicaciones del tratamiento de la LLA Ph (-) mayor de 60 años.

5. PÚBLICO OBJETIVO

Equipos de hemato-oncología del sistema público y privado que cuenten con la capacidad necesaria para tratar este tipo de patología.

6. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Pilar León, no presenta conflicto de interés

Alejandra Barahona, no presenta conflicto de interés

María Soledad Undurraga, viajes y congresos financiado por Laboratorio NOVARTIS

7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó búsqueda en PubMed considerando estudios clínicos randomizados, revisiones sistemáticas y revisiones narrativas, en su mayoría estudios del año 2010 en adelante.

8. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de la LLA en pacientes mayores es de curso agudo, con un compromiso general marcado y síntomas asociados a las citopenias presentes: anemia, infección y sangrado de piel y mucosas. El performance status generalmente está más deteriorado que en los jóvenes y alrededor del 70% de ellos presenta comorbilidades [4].

9. DIAGNÓSTICO

9.1. Anamnesis y examen físico

9.2. Laboratorio

- Hemograma con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.
- Estudio de hemostasia: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina (TTPA).
- Perfil bioquímico con estudio de función renal y hepática.
- Estudio de marcadores virales (VHB, VHC, HIV, VDRL, HTVL I)

9.3. Imágenes

- Radiografía de tórax AP y lateral.
- Ecocardiograma doppler

9.4. Estudio de Médula Ósea (MO)

- Mielograma y/o biopsia de médula ósea, si el primero es frustrado.
- Inmunofenotipo por citometría de flujo.
- Biología molecular para t(9;22).
- Citogenética.

10. TRATAMIENTO

10.1. Pre-requisitos

- Todo paciente debe ser hospitalizado en una Unidad de Aislamiento para pacientes inmunosuprimidos oncológicos, de un centro hospitalario habilitado y deberá ser manejado por un equipo multidisciplinario capacitado.

10.2. Protocolo Terapéutico “LLA Mayores de 60 años”

- Ver anexos; figuras 1 y 2, tablas 1, 2 y 3.

10.2.1. Protocolo de Inducción

- Basado en el Protocolo PETHEMA LAL-07-FRA10 [5].

10.2.1.1. Prefase

- Dexametasona 10 mg/m² EV /día por 5 días

10.2.1.2. Quimioterapia (QT)

- Dexametasona 10 mg/m² EV ó VO (día 1-2, 8-9, 15-16, 22-23) fraccionado c/12 hrs. Mantener omeprazol y control de glicemias.
- Vincristina 1 mg EV a pasar en 10 min. (días 1, 8, 15 y 22).

10.2.1.3. Quimioterapia Intratecal (IT)

- Día 1 de la prefase: Sólo Metotrexato 12 mg
- Días 1, 8, 15 y 22 de la Inducción: QT Triple con metotrexato 12 mg, Citarabina 50 mg y Dexametasona 4 mg.
- Recolectar 20 gotas de Líquido Céfalo Raquídeo (LCR) para citología y químico en cada dosis de quimioterapia Intratecal.
- Posterior a la realización de quimioterapia Intratecal los pacientes deben permanecer por lo menos 30 minutos en posición horizontal sin cabecera.
- En caso de LCR (+) se realizará QT IT cada 72 hrs hasta la desaparición de células blásticas en 2 punciones consecutivas.

10.2.1.4. Evaluación de la respuesta a la Inducción

- Mielograma en el día +35 de la Inducción
- <5% blastos: continuar con protocolo de Mantención.
- >5% blastos: Cuidados Paliativos.

10.3. Protocolo de Mantención

- Se inicia 1 semana después de terminada la inducción, se sugiere empezar con 50% de la dosis, ajustar según hepatotoxicidad y mielosupresión.
- Requisitos:
- Buenas condiciones generales PS/IK = sobre 90%
- Hemograma con al menos: leucocitos >1.000 xmm³, RAN > 500 xmm³, Plaquetas >75.000 xmm³
- Pruebas hepáticas normales
- Ausencia de infección

10.3.1. Quimioterapia

- Mercaptopurina 50 mg/m² todos los días a las 19:00 hrs en ayuno (excepto el día del metotrexato).
- Metotrexato 20 mg/m² 1 día a la semana, fraccionado en 2 a 3 dosis.
- Duración de la mantención oral con 6-MP y MTX: 24 meses (hombres y mujeres) desde la remisión completa.

10.3.2. Seguimiento

- Control mensual con hemograma y pruebas hepáticas, mantener leucocitos entre 2000 - 3000 x mm³ y RAN entre 1000 - 1500 x mm³ y ajustar dosis de acuerdo a la tabla adjunta en anexo 3.

10.3.3. Interrupción de tratamiento de mantención

- Leucocitos <1.000 xmm³
- Infección
- Toxicidad hepática: hacer estudio virológico
- Reanudar tratamiento de mantención si se resuelven causas anteriores.

10.3.3. Reinducciones

- Durante el primer año, realizar cada 3 meses una “mini-re inducción” , en total, 4
- Vincristina 1 mg (dosis absoluta) EV día 1
- Dexametasona 40 mg día 1 y 2 EV, VO
- No se realizán intratecales

11. TERAPIA DE SOPORTE

11.1. Cuidado de mucosas.

- Educación permanente.
- Aseo bucal cuidadoso con colutorios de bicarbonato de sodio o antisépticos orales 4 veces al día.
- Cepillado dental suave.
- Aseo prolijo de prótesis y encías.

11.2. Profilaxis de íleo intestinal y mantención de tránsito intestinal diario.

- Debe mantenerse el tránsito intestinal diario para evitar la proliferación de agentes bacterianos.
- Aumentar el consumo de líquidos cocidos orales diarios.
- Usar medicamentos orales para estimular el peristaltismo (metoclopramida) y evacuantes suaves del tipo mucílagos o jaleas.
- Uso de fleet oral 20 ml por una vez, en caso de tres días sin deposiciones.
- Los enemas están formalmente contraindicados.

11.3. Protección renal

- Hidratación con suero fisiológico 3.000 cc/m²/día, EV más furosemida 10 mg x litro, en 24 horas. (Depende de hemodinamia de paciente).
- Aporte de KCl en suero según ELP y función renal.
- Furosemida ev, si diuresis < 1000 cc en 8 horas.
- Alopurinol 200 mg c/8 horas vía oral (ajustar según función renal).
- En caso de falla renal evaluar indicación de hemodiálisis aguda.

11.4. Hiperleucocitosis > 400.000/ul

- Evitar transfundir glóbulos rojos.
- Iniciar citorreducción con corticoides (dexametasona 10 mg/m²/día)

11.5. Transfusión de hemoderivados

11.5.1. Plaquetas

- Conteo < 10.000/l siempre transfundir.
- Entre 10.000 y 20.000 transfundir si hay petequias, infección o sangramiento.
- Entre 20.000 y 50.000 transfundir si hay sangramiento activo con riesgo vital, si hay antecedentes de cirugía menos de 5 días o si se debe realizar un procedimiento invasivo (cirugía, punción biopsica, punción lumbar).

11.5.2. Glóbulos rojos

- Hemoglobina < 7 a 8 g/dl, salvo situaciones clínicas que ameriten mayor hemoglobina.

11.5.3. Tratamientos de infecciones

- Tratamientos, descrito en capítulo de neutropenia febril de alto riesgo.
- Profilaxis de Pneumocistis Jiroveccii, usar Cotrimoxazol forte 1 comprimido 3 veces por semana (Lunes, Miércoles, Viernes), desde día 21 hasta 1 año después de terminada la mantención.

12. EFECTOS COLATERALES

- Secundarios a las citopenias: Anemia, infección y sangrado.
- Secundario al tratamiento: Hepatotoxicidad, neuropatía entre otros.

13. CUIDADOS PALIATIVOS

Se indicarán:

- En caso de no calificar para tratamiento con quimioterapia
- En caso de recaída, sin otra alternativa de tratamiento
- En algunos casos puntuales, puede usarse radioterapia del SNC como tratamiento paliativo.

14. RESUMEN DE DROGAS

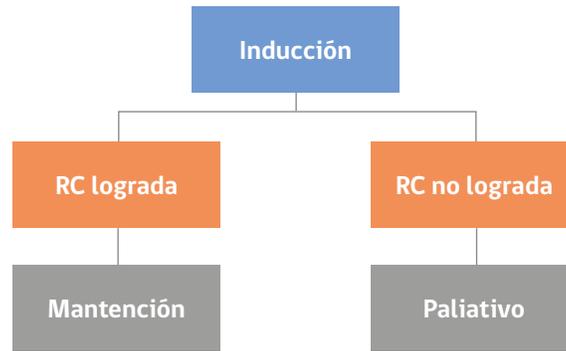
Droga	Tipo de Financiamiento			
	GES	PPV no GES	Ley Ricarte Soto	Podrían ser financiadas en el futuro
Metotrexato	X			
Citarabina	X			
Betametasona	X			
Dexametasona	X			
Vincristina	X			
Mercaptopurina	X			

REFERENCIAS

1. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract.* 2019;15:67-75.
2. Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P. Trends in survival outcomes of B-lineage acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:2296-300.
3. Sawalha Y, Advani AS. Management of older adults with acute lymphoblastic leukemia: challenges & current approaches. *Int J Hematol Oncol.* 2018;7:IJH02.
4. Gökbüget N. Treatment of Older Patients with Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs Aging.* 2018;35:11-26.
5. Ribera J-M, García O, Oriol A, Gil C, Montesinos P, Bernal T, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leuk Res.* 2016;41:12-20.
6. Go kbuget N. Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.* 2016;2016:573-9.
7. Van Dongen JJM, van der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood.* 2015;125:3996-4009.
8. Chiaretti S, Foà R. Chemotherapy-free and reduced intensity approaches in elderly patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Intern Med.* 2018;58:22-7.
9. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, Ravandi F. Novel Therapies for Older Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018;13:91-9.
10. Charlson M, Wells MT, Ullman R, King F, Shmukler C. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS One. Public Library of Science;* 2014;9:e112479.
11. Hamaker ME, Wildes TM, Rostoft S. Time to Stop Saying Geriatric Assessment Is Too Time Consuming. *J Clin Oncol. American Society of Clinical Oncology;* 2017;35:2871-4.
12. Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, Borlenghi E, Drea M, Rossi G. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer. John Wiley & Sons, Ltd;* 2009;115:4547-53.
13. Loh KP, Klepin HD. Geriatric Assessment in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI);* 2018;10.
14. Liu MA, DuMontier C, Murillo A, Hsieh T, Bean JF, Soiffer RJ, et al. Gait speed, grip strength and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2019;134:blood.2019000758.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
16. VanderWalde N, Jagsi R, Dotan E, Baumgartner J, Browner IS, Burhenn P, et al. NCCN Guidelines Insights: Older Adult Oncology, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:1357-70.

ANEXOS

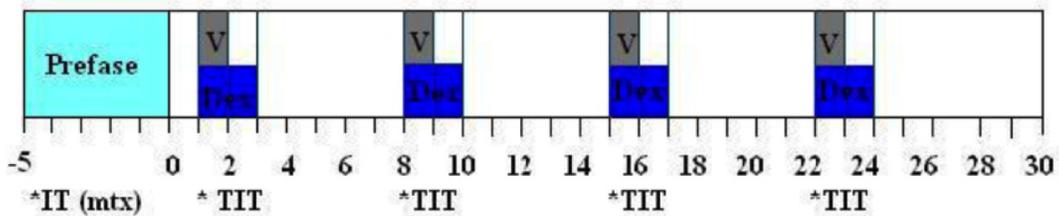
FIGURA 1. ESQUEMA SIMPLIFICADO (RESUMIDO) DE TRATAMIENTO



RC = Remisión completa

FIGURA 2. ESQUEMA COMPLETO DE TRATAMIENTO

Inducción



Mantenimiento hasta dos años de la remisión

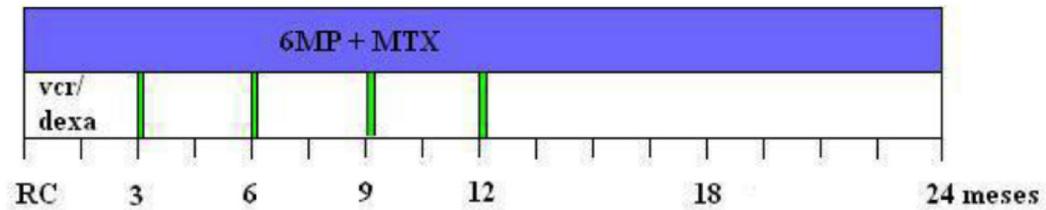


TABLA 1. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Orden de administración	Medicamento	Dosis	Día de administración	Vía	Observaciones
1	Metotrexato Citarabina Betametasona	12 mg 40 mg 4 mg	Día 1, 8, 15, y 22	IT*	No exceder 6cc total Chequear recuento de plaquetas mayor a 50.000 previo a procedimiento Si recuento de plaquetas menor a 50.000, transfundir 6 U de plaquetas (no diferir)
2	Dexametasona	10 mg/m ² / día EV, VO	1-2, 8-9, 15-16 y 22-23	EV	Fraccionado cada 12 hrs Omeprazol 20 mg VO día (o EV) Control de glicemias
3	Vincristina	1 mg (dosis absoluta)	1, 8, 15 y 22	EV	S.F. 50 ml 10 minutos VESICANTE Administrar a temperatura ambiente.

TABLA 2. QUIMIOTERAPIA DE MANTENCIÓN

Secuencia	Medicamentos	Dosis	Día de Administración	Vía	Observaciones
1	MERCAPTOPURINA*	50 MG/M ²	TODOS LOS DÍAS, EXCEPTO DÍA MTX	VO	A LAS 19 PM EN AYUNO
2	METOTREXATO*	20 MG/M ² /DÍA	1 DÍA A LA SEMANA	VO	FRACCIONAR EN 2 A 3 DOSIS

TABLA 3. AJUSTE DE DOSIS EN QUIMIOTERAPIA DE MANTENCIÓN

Neutrófilos	<500 x mm ³	>500-1.000 x mm ³	1.000 - 2000 x mm ³	> 2000 x mm ³
% DOSIS DE MP Y MTX	SUSPENDER HASTA RECUPERACIÓN	REDUCIR AL 50%	MANTENER MISMA DOSIS	AUMENTAR 25% DOSIS

