



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Análisis de emparejamiento por puntaje de propensión de Hyper-CVAD y GRAALL 2003 como terapia frontal para pacientes mayores de 16 años con leucemia linfoblástica aguda de novo en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Jaime Fernando Valdés Céspedes

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina interna, Especialidad en Hematología
Bogotá, Colombia
2019

Análisis de emparejamiento por puntaje de propensión de Hyper-CVAD y GRAALL 2003 como terapia frontal para pacientes mayores de 16 años con leucemia linfoblástica aguda de novo en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Jaime Fernando Valdés Céspedes

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Hematología

Director (a):

Médico especialista magíster Leonardo José Enciso Olivera

Codirector:

Médico especialista magíster Roberto Franco Vega)

Línea de Investigación:

Leucemias Agudas - Hematología

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina interna, Especialidad en Hematología

Bogotá, Colombia

2019

A mi familia, lo más importante en la vida.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia por brindarme las herramientas para completar el proceso de entrenamiento y profundización en la especialidad. A los docentes de la Unidad Especializada de Apoyo de Hematología, los Doctores Octavio Martínez Betancur, Leonardo Enciso Olivera y Marco Antonio Grajales por sus invaluable enseñanzas y jornadas de dedicación desinteresada a la academia.

A las Doctoras Sandra Chichilla y Carmen Lucía Roa, patólogas y a las bacteriólogas del área de morfología especial del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. por su colaboración en el desarrollo de éste trabajo.

A todos los hematólogos del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. que me ofrecieron su conocimiento para completar éste proceso formación como Especialista en Hematología.

Resumen

Problema: Los esquemas de quimioterapia de inspiración en la población pediátrica han demostrado superioridad en tasas de respuesta frente a los esquemas de alta intensidad en la población adulta menor de 50 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y su uso en la práctica clínica ha venido en aumento. Hasta donde tenemos conocimiento, no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen efectividad clínica de estas dos intervenciones. El objetivo del estudio es comparar de forma retrospectiva los resultados de efectividad terapéutica de los esquemas de poliquimioterapia GRAALL 2003 e HCVAD.

Métodos: Se revisaron registros de 177 pacientes con LLA de novo que recibieron HCVAD (n=137) o GRAALL 2003 (n=40) como esquema de primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E entre junio de 2009 y diciembre de 2017. Se realizó un análisis por puntaje de propensión (PP) con el método de emparejamiento 1:1 con el vecino más cercano para evaluar la supervivencia global (SG) entre las cohortes.

Resultados: El emparejamiento por PP identificó 79 pacientes en la cohorte de HCVAD y 40 en la cohorte de GRAALL 2003, éste último indujo tasas de respuesta (TR) más altas (72,8% Vs. 91,8%), sin diferencias estadísticamente significativas en SG (14,5 Vs. 29,5 meses, $p=0,18$). En el análisis multivariado, no se logró demostrar que el GRAALL 2003 fuera un factor pronóstico independiente de supervivencia ($p=0,289$, HR: 0,71).

Conclusiones: El esquema de inspiración pediátrica GRAALL 2003 es efectivo y seguro en pacientes adultos con LLA logrando altas TR a la inducción sin lograr demostrar beneficios en SG.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, emparejamiento por puntaje de propensión, quimioterapia, GRAALL 2003, HyperCVAD.

Abstract

Background: The chemotherapy regimens inspired in pediatrics have shown better response rates to high intensity regimens in the adult population under 50 years of age and their use in daily clinical practice has been increasing. To our knowledge, there are no randomized clinical trials comparing the clinical effectiveness of these two interventions. The objective of the study is to compare retrospectively the results of therapeutic effectiveness of the multidrug therapy schemes GRAALL 2003 and HCVAD.

Methods: We reviewed the records of 177 patients with de novo acute lymphoblastic leukemia who received HCVAD (n = 137) or GRAALL 2003 (n = 40) as a first-line treatment at the National Institute of Cancer ESE between June 2009 and December 2017. A propensity score (PS) analysis was performed with the 1:1 pairing method with the nearest neighbor to assess overall survival (OS) among the cohorts.

Results: The pairing by PS identified 79 patients in the HCVAD cohort and 40 in the GRAALL 2003 cohort, the latter induced higher response rates (RR) (72.8% vs. 91.8%), without differences statistically significant in OS (14.5 Vs. 29.5 months, p = 0.18). In the multivariate analysis, it was not possible to demonstrate that the GRAALL 2003 was an independent prognostic factor of survival (p = 0.289, HR: 0.71).

Conclusions: The pediatric inspiration scheme GRAALL 2003 is effective and safe in adult patients with ALL achieving high RR induction without demonstrating benefits in OS.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, propensity score matching, chemotherapy, GRAALL 2003, HyperCVAD.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de Símbolos y abreviaturas	XV
Introducción	1
1. Justificación y planteamiento del problema	3
2. Estado del arte	7
2.1 Clasificación de la OMS	9
2.2 Inmunofenotipo	10
2.3 Citogenética.....	11
2.4 Consideraciones del abordaje.....	11
2.5 Principios generales de tratamiento	12
2.6 Tratamiento de la recaída	12
2.7 Trasplante de progenitores hematopoyéticos	13
2.8 Tratamiento de la LLA recidivante	14
3. Objetivo general	15
3.1 Objetivos específicos	15
4. Metodología	17
4.1 Diseño del estudio	17
4.2 Hipótesis.....	17
4.3 Población de estudio	17
4.3.1 Criterios de Inclusión.....	17
4.3.2 Criterios de exclusión	18
4.4 Descripción de las intervenciones.....	18
4.5 Procedimientos	18
4.6 Plan de análisis.....	19
4.6.1 Desenlaces	19
4.7 Análisis estadístico	20
4.8 Variables del estudio y definición.....	21
4.9 Conducción de estudio	35
4.9.1 Sitio de investigación.....	35
4.9.2 Archivo de datos y sistematización.....	35

4.9.3	Consideraciones éticas.....	35
4.9.4	Confidencialidad	35
4.9.5	Aseguramiento y control de calidad	36
5.	Resultados	37
5.1	Recolección de la información.....	37
5.2	Características clínicas y presentación inicial.....	38
5.3	Características de la inducción.....	41
5.3.1	Tasas de respuesta	41
5.3.2	Toxicidades	41
5.4	Desenlaces de supervivencia.....	44
5.5	Puntaje de propensión.....	47
6.	Discusión.....	50
7.	Conclusiones y recomendaciones	53
7.1	Conclusiones.....	53
7.2	Recomendaciones.....	53
A.	Anexo: Formato de recolección de datos	55
	Bibliografía	61

Lista de figuras

	Pág.
Figura 5.1-1: Diagrama de inclusión de pacientes	38
Figura 5.4-1: Supervivencia global por grupo de tratamiento	44
Figura 5.4-2: Supervivencia global según trasplante.....	45
Figura 5.4-3: Supervivencia libre de recaída según grupo de tratamiento.....	46
Figura 5.4-4: Supervivencia libre de recaída según trasplante.....	46

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2.2-1: Inmunofetipo de LLA de células B	10
Tabla 2.2-2: Inmunofenotipo de LLA de células T	10
Tabla 5.2-1: Características basales	41
Tabla 5.5-1: Descripción del puntaje de propensión estimado	47
Tabla 5.5-2: Puntaje de propensión	47
Tabla 5.5-3: Variables emparejadas.....	48

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>AYA</i>	Adolescents and Young Adults
<i>CD</i>	Clúster de diferenciación
<i>CyIg</i>	Inmunoglobulina citoplasmática
<i>ECOG</i>	Eastern Cooperative Oncology Group
<i>ERM</i>	Enfermedad Residual Mínima
<i>E.S.E.</i>	Empresa Social de Estado
<i>EICH</i>	Enfermedad injerto contra huésped
<i>FAB</i>	Franco-Americo-Británica
<i>FISH</i>	Hibridación in situ por fluorescencia
<i>GOELAMS</i>	Grupo Ouest-Est des Leucemies Airgues et Maladies du Sang
<i>GRAALL</i>	Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
<i>GWAS</i>	Estudio de asociación de genoma completo
<i>Hyper-CVAD</i>	Ciclofosfamida fraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona
<i>HR</i>	Hazard ratio
<i>IARC</i>	International Agency for Research on Cancer
<i>IC</i>	Intervalo de confianza
<i>INC</i>	Instituto Nacional de Cancerología
<i>IQR</i>	Interquartile range
<i>ITK</i>	Inhibidor de tirocina kinasa
<i>LLA</i>	Leucemia Linfoblástica Aguda
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>MPO</i>	Mieloperoxidasa
<i>PS</i>	Propensity Score
<i>SAP</i>	Sistemas, Aplicaciones y Productos
<i>SG</i>	Supervivencia global
<i>Slg</i>	Inmunoglobulina de superficie
<i>SLE</i>	Supervivencia libre de evento
<i>SLR</i>	Supervivencia libre de recaída
<i>SNC</i>	Sistema nervioso central
<i>SNP</i>	Single nucleotid polymorphism
<i>SP</i>	Sangre periférica
<i>TdT</i>	TdT desoxinucleotidil transferasa
<i>TPH</i>	Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Introducción

La LLA es una neoplasia hematológica de gran importancia en nuestra sociedad, la elección de esquemas de primera línea efectivos es la prioridad para lograr tasa de respuesta hematológica adecuadas con el objetivo de lograr la posibilidad de llevar a trasplante de progenitores hematopoyéticos como única opción curativa.

Los resultados mostrados en el estudio original del protocolo GRAALL 2003 sugerían fuertemente que un protocolo intensificado podría arrojar resultados significativamente mejores que los protocolos anteriores utilizados en adultos con LLA Ph-negativa(1).

Hasta donde se conoce, no se han realizado ensayos clínicos aleatorios que comparen esquemas de poliquimioterapia de inspiración pediátrica que contengan L-asparaginasa con poliquimioterapia convencional para la LLA, y por lo tanto se desconoce si el uso de L-asparaginasa en primera línea es una estrategia farmacológica y terapéutica óptima para la LLA. El objetivo de este estudio fue, por lo tanto, comparar los resultados clínicos de los pacientes con LLA tratados con HCVAD en primera línea con los que recibieron GRAALL 2003 en el INC E.S.E. Se utilizó un análisis de la puntuación de la propensión para equilibrar las características de los pacientes y reducir el sesgo al realizar una comparación retrospectiva de los pacientes tratados con cada uno de estos regímenes.

1. Justificación y planteamiento del problema

La LLA es un trastorno hematolinfoide grave y potencialmente mortal, representa la segunda neoplasia hematológica en la población adulta colombiana. Los regímenes más recientes de quimioterapia intensiva, los avances en el entendimiento de la biología molecular, la inclusión de terapias adaptadas al riesgo, dosis más elevadas de medicamentos no inmunosupresores, un mejor cuidado de soporte y la llegada de terapias dirigidas han mejorado el pronóstico para los pacientes con LLA en adultos. Aunque la incidencia más alta de LLA se encuentra entre niños menores de 5 años,(2) los resultados del tratamiento en adolescentes y adultos jóvenes (AYA, edades 16-39 años) son más pobres en comparación con los resultados infantiles debido a características citogenéticas desfavorables asociadas con el aumento de la edad, una mayor incidencia de inmunofenotipo de células T precursoras, mayores niveles de hemoglobina en el momento del diagnóstico y una menor incidencia de características linfomatosas en AYA. (3)(4)(5)

Entre las características citogenéticas pronósticas de la LLA se encuentra la presencia del cromosoma Filadelfia, que está fuertemente asociado con resultados más desfavorables.(6)

El régimen de poliquimioterapia denominado HyperCVAD, ha demostrado eficacia en LLA y en otras malignidades hematológicas, incluyendo la enfermedad de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma de células del manto, y en mieloma múltiple (7)(8) Por otro lado, los regímenes pediátricos han mostrado mejores resultados en pacientes AYA tratados con estrategias de remisión intensificadas en estudios de grupos cooperativos de adultos, sin embargo, estos regímenes no se han comparado directamente con los regímenes de HyperCVAD. (9)(10)(11) Los protocolos inspirados en pediatría utilizan dosis más altas de agentes no mielosupresores, incluida la L-asparaginasa, la cual se ha venido utilizando en la terapia de LLA pediátrica desde 1960 (9). No obstante, se cree que los protocolos

pediátricos son menos tolerables y conducen a un aumento de los eventos adversos en la población adulta. (11)(12)

Teniendo en cuenta que los ensayos controlados aleatorios son el estándar de oro en la investigación clínica, pero son difíciles de realizar debido a muchas consideraciones prácticas. Existen métodos como el análisis por puntaje de propensión de los estudios observacionales el cual es un método alternativo para estimar los efectos del tratamiento en estudios observacionales y de esta manera pueden ayudar a mejorar y complementar los hallazgos de estudios aleatorizados (13). Aunque los estudios observacionales no pueden considerarse un reemplazo de los estudios aleatorizados, los datos generados a partir de grandes cohortes de observación se han utilizado para evaluar preguntas clínicas importantes donde los datos de ensayos aleatorios son limitados o no existen (14)(15) Los estudios observacionales también tienden a tener barreras y costos más bajos para el reclutamiento de sujetos, lo que puede acelerar la participación y el análisis.

El análisis de PS es una técnica de inferencia causal para la estimación del efecto del tratamiento en estudios observacionales al explicar la probabilidad condicional de la selección del tratamiento, permitiendo así la reducción del sesgo al comparar las intervenciones entre los grupos de tratamiento (16,17). Este enfoque ofrece a los investigadores la capacidad de comprender mejor el efecto potencial de las intervenciones y tratamientos médicos. El uso del análisis PS ha venido creciendo significativamente recientemente debido a una mayor disponibilidad de grandes bases de datos. A pesar de su practicidad, el análisis PS también presenta desafíos analíticos e interpretativos (18–20).

Se considera que una evaluación cuantitativa de los riesgos y beneficios de la terapia de inspiración pediátrica comparada con el HyperCVAD puede llegar a proporcionar una directriz útil en la toma de decisiones de tratamiento específicas del paciente y el desarrollo de pautas acerca del mismo. Con base en este escenario clínico se plantea la pregunta PICOT:

En pacientes adultos mayores de 16 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda sin la presencia de la translocación 9;22 ¿Cuál es la efectividad terapéutica en términos de supervivencia global del protocolo de quimioterapia inspirado en población pediátrica

GRAALL 2003 comparado con el protocolo Hyper-CVAD en un plazo mínimo de doce meses?

2.Estado del arte

La LLA es una enfermedad clonal de la médula ósea en la que los precursores linfoides tempranos proliferan y reemplazan las células hematopoyéticas normales de la médula. La LLA es el tipo más común de cáncer y leucemia en niños en los Estados Unidos y el segundo en Colombia.(21)

Para Colombia, según los datos de la cuenta de alto costo, se tiene una prevalencia país 1,8 casos por cada 100.000 habitantes con edad igual o mayor a 18 años, y una incidencia país – 5,2-6,4 casos nuevos/ 100.000 de habitantes de 18 o más años, a partir de datos de la Miranda-Filho, et al en *Cancer Surveillance*, IARC.(22)

Alrededor del 20-40% de los adultos con LLA logran alcanzar una curación con los esquemas de tratamiento actuales. Históricamente, los pacientes con LLA se han dividido en tres grupos de riesgo: riesgo favorable, riesgo intermedio y riesgo desfavorable.

Los criterios de riesgo favorable o estándar incluyen paciente sin citogenética adversa, edad menor de 30 años, conteo de glóbulos blancos de menos de 30,000/ μ L, remisión completa dentro de cuatro semanas.

El riesgo intermedio incluye aquellos cuya condición no cumplía con los criterios para un riesgo favorable o un riesgo desfavorable.

Los criterios de riesgo desfavorable incluyen citogenética adversa - translocaciones t (9; 22), t (4; 11), edad mayor de 60 años, conteo de leucocitos mayor a 30000/uL en LLA B y superior a 100.000 / μ L en LLAT, así como el fracaso para lograr la remisión completa en cuatro semanas.

En un estudio de 428 pacientes con LLA con cromosoma Filadelfia negativo tratados en el MD Anderson Cancer Center, el 43% tenía un cariotipo diploide. La tasa de supervivencia general a 5 años fue del 47%. La supervivencia global de los pacientes con tres o cuatro anomalías cromosómicas fue similar a la de los pacientes diploides (51%), mientras que la supervivencia global para los pacientes con cinco o más anomalías fue del 28%. El cariotipo complejo e hipodiploidía / casi triploidía conservaron su importancia pronóstica independiente del estado de ERM del tratamiento.(23)

La presencia de ERM después del tratamiento es un fuerte predictor de recaída. El efecto se ha observado a través de múltiples tratamientos, subtipos de enfermedades y métodos de detección.

El análisis GWAS con matrices de SNP en 70 pacientes con LLAB-B, mostró que las deleciones más prevalentes ocurrieron en CDKN2A, IKZF1 y PAX5. (24). Liu y cols. Realizaron GWAS en 264 casos de LLA-T 72 en niños y adultos jóvenes. Las mutaciones NRAS / FLT3 se asociaron con LLA-T inmadura, se observaron mutaciones JAK3 / STAT5B en LLA desregulada HOXA1, se observaron mutaciones PTPN2 en TL-1 desregulada LLA-Ty PIK3R1 / PTEN mutaciones en TAL1 desregulada LLA. La LLA tipo Filadelfia fue identificada por estudios genómicos.(25)

Un estudio en población Colombiana realizado en el INC sugiere que la alta expresión de genes de la familia de ID y la firma de genes IGJ son predictores de baja respuesta al tratamiento de inducción y peor supervivencia.(26)

La clasificación más antigua y tradicional de la LLA es la clasificación FAB. Esto ahora ha sido reemplazado por la clasificación más reciente de la OMS, pero el sistema FAB se enumera con fines históricos, de la siguiente manera:

L1 - células pequeñas con cromatina homogénea, forma nuclear regular, nucléolo pequeño o ausente, y citoplasma escaso; subtipo representa el 25-30% de los casos de adultos.

L2: células grandes y heterogéneas, cromatina heterogénea, forma nuclear irregular y nucléolo a menudo grandes; este subtipo representa el 70% de los casos.

L3: células grandes y homogéneas con nucleólos múltiples, citoplasma azul profundo moderado y vacuolización citoplásmica que a menudo se superpone al núcleo ; representa el 1-2% de los casos en adultos.

La OMS clasifica los subtipos L1 y L2 de LLA como leucemia linfoblástica B precursora / linfoma linfoblástico o leucemia linfoblástica T precursora/linfoma linfoblástico según la célula de origen. El subtipo L3 de LLA se incluye en el grupo de neoplasias de células B maduras, como el subtipo de linfoma / leucemia de Burkitt.

En 2016, la OMS publicó una clasificación revisada de LLA (27). Esta clasificación incluye dos nuevas entidades provisionales para LLA-B. El primero, la leucemia / linfoma B-linfoblástico, de tipo *BCR-ABL1*, se describió originalmente como un subtipo de LLA infantil de pronóstico adverso con un perfil de expresión génica similar a la LLA positiva para el cromosoma Filadelfia(25,28). Algunos casos de este subtipo de LLA responden a la terapia con ITK. El segundo, LLA-B con amplificación intracromosómica del cromosoma 21, se detecta característicamente por FISH con una sonda para *RUNX1* que revela 5 o más copias del gen (29,30). Este último subtipo se produce en niños mayores con leucocitos bajos y se asocia con un mal pronóstico. Actualmente no hay una subdivisión de LLA-T con la excepción de dos nuevos subtipos provisionales. La leucemia linfoblástica precursora de linfocitos T temprana que es un subtipo con diferenciación temprana de linfocitos T con retención de algunas características mieloides y de células madre (31,32). El pronóstico de este subtipo es variable de un informe a otro. La leucemia / linfoma linfoblástico de células asesinas naturales es otro subtipo.

2.1 Clasificación de la OMS

Leucemia / linfoma linfoblástico B

Leucemia / linfoma linfoblástico B, NOS

Leucemia / linfoma B-linfoblástico con anomalías genéticas recurrentes

Leucemia / linfoma B-linfoblástico con t (9; 22) (q34.1; q11.2); *BCR-ABL1*

Leucemia / linfoma B-linfoblástico con t (v; 11q23.3); *KMT2A* reorganizado

Leucemia / linfoma B-linfoblástico con t (12; 21) (p13.2; q22.1); *ETV6-RUNX1*

Leucemia linfoblástica B / linfoma con hiperdiploidia

Leucemia linfoblástica B / linfoma con hipodiploidía

Leucemia / linfoma B-linfoblástico con t (5; 14) (q31.1; q32.3); *IL3-IGH*

Leucemia / linfoma B-linfoblástico con t (1; 19) (q23; p13.3); *TCF3-PBX1*

Entidad provisional: B-linfoma / leucemia linfoblástica, *BCR-ABL1* -como

*Entidad provisional: leucemia / linfoma B-linfoblástico con *iAMP21**

Leucemia linfoblástica T / linfoma

Entidad provisional: leucemia linfoblástica precursora de linfocitos T precoz

Entidad provisional: Leucemia / linfoma linfoblástico de células asesinas naturales (NK)

2.2 Inmunofenotipo

Una tinción MPO negativa y TdT positiva son características distintivas del diagnóstico de la mayoría de los casos de LLA. La confirmación del linaje linfóide debe realizarse mediante la demostración CMF de antígenos linfoides B o T. La TdT ayuda a distinguir la LLA de las neoplasias hematológicas linfoides maduras.

Tabla 2.2-1: Inmunofenotipo de LLA de células B

LLA las celdas	TdT	CD19	CD10	CyIg	SIg
LLA temprana del precursor B	+	+	-	-	-
LLA células B	+	+	+	+	-
B-cell ALL	-	+	+/-	+/-	+

Las células de las LLA usualmente presentan un perfil de expresión de antígenos que no se relaciona con la diferenciación de células B normal. Casi todos los casos de LLA B expresan CD19, CD79 a citoplasmático, TdT y HLA-DR [14, 39, 40]:

Tabla 2.2-2: Inmunofenotipo de LLA de células T

LLA las celdas	TdT	Superficie CD3	CD4 / CD8
LLA temprana del precursor T	+	-	+ / + 0 - / -
T-cell ALL	+	+	+/- 0 - / +

Los factores pronósticos para LLA incluyen la edad mayor de 30 años

Glóbulos blancos > 30000/mm³ para LLA de células B; WBC > 100000/mm³ para LLA de células T.

Para la LLA de células B precursoras, el pronóstico es peor para los casos CD10 negativos.

Para la LLA de células T precursoras, el pronóstico es peor para los subtipos pro, pre y T maduros (CD1a, CD3- / CD3 +), en comparación con el fenotipo cortical / tímico CD1a +

2.3 Citogenética

Los pacientes con LLA pueden tener anomalías en el número de cromosomas y translocaciones equilibradas. Los pacientes con un cariotipo normal y aquellos con deleciones aisladas de 9p / *CDKN2A-CDKN2B* tienen un pronóstico relativamente favorable (estándar)

Los pacientes con deleciones 6q, cariotipo diverso y cariotipo hiperdiploide han tenido un pronóstico intermedio.

Los pacientes con t (9; 22) / *BCR / ABL1*, t (4;11) / *MLL / AF4* y t(1;19) / *TCF3 / PBX1* han tenido un pronóstico desfavorable.

Anteriormente, t(9;22) (q34;q11) se consideraba de alto riesgo; sin embargo, los resultados han mejorado considerablemente con la adición de TKI dirigidos a BCR-ABL a la quimioterapia.

2.4 Consideraciones del abordaje

Los cuatro componentes del tratamiento de LLA son inducción, consolidación, mantenimiento y profilaxis del SNC.

Los regímenes comúnmente utilizados incluyen los siguientes:

- Hyper-CVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina [Adriamicina] y dexametasona) (33)
- Régimen CALGB 8811 (34)
- Régimen GRAALL-2003 (1)
- Rectificador 4-régimen de drogas ^[27]
- Régimen MRC UKLLAXII / ECOG2993 (35)

Solo el 20-30% de los adultos con LLA logran curación con los regímenes de quimioterapia estándar. En consecuencia, todos los pacientes deben ser evaluados para ingresar en ensayos clínicos bien diseñados. Si no se dispone de un ensayo clínico, el paciente puede ser tratado con terapia estándar.

2.5 Principios generales de tratamiento

Las recomendaciones de tratamiento para los pacientes que son diagnosticados con LLA incluyen inducción, consolidación y terapia de mantenimiento junto con profilaxis del SNC, de la siguiente manera (33–36):

Los pacientes reciben terapia de inducción con combinaciones de medicamentos, que incluyen vincristina, prednisona, ciclofosfamida, doxorubicina y L-asparaginasa, que se administran durante 4-6 semanas.

Los pacientes luego reciben consolidación (intensificación) con terapia multiagente adicionalmente, que incluye citarabina y metotrexato; no existe indicación para la radiación o el tratamiento quirúrgico en pacientes en fase de inducción.

La terapia de mantenimiento incluye 6-mercaptopurina, metotrexato, esteroides y vincristina; el metotrexato intratecal.

Estudios más recientes con quimioterapia multifarmacológica intensiva (es decir, los regímenes CALGB - 8811 e Hyper-CVAD y el régimen LLA-2) más la adición de ITK para LLA positiva para cromosoma Filadelfia y el rituximab para la LLA positiva para CD20 han resultado en supervivencias de 3 años del 50% o más en adultos.

2.6 Tratamiento de la recaída

El pronóstico para los pacientes que experimentan recaída después del tratamiento de primera línea es pobre, con muy pocos pacientes que sobreviven a largo plazo; el mejor resultado se obtiene si los pacientes logran una segunda remisión y luego proceden al alotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Los pacientes que están en remisión completa dentro de las cuatro semanas de comenzar la terapia tienen un mejor pronóstico (37) [27, 28, 29].

La mayoría de los regímenes de quimioterapia utilizados para el tratamiento de primera línea de la LLA se pueden utilizar en el entorno de rescate; sin embargo, las tasas de respuesta son bajas y la duración de la remisión es corta.

2.7 Trasplante de progenitores hematopoyéticos

A medida que las terapias sin trasplante han mejorado, ha surgido una controversia sobre si el trasplante siempre es necesario. Los ejemplos incluyen la adición de inhibidores de la tirosina quinasa en la LLA Ph + y la adición de rituximab en la LLA de células B maduras. Pocos estudios han comparado el trasplante con quimioterapia en adultos con LLA. En un estudio realizado por el GOELAMS, los sujetos menores de 45 años que tenían un donante hermano y cuya enfermedad estaba en remisión fueron asignados al TPH alogénico.(38) El resto de los sujetos recibieron metilprednisolona, Ara-C, mitoxantrona y quimioterapia con etopósido seguido de TPH MO autólogo.

Para los sujetos sometidos a TPH alogénico, la tasa de ausencia de recaída fue del 70% a los cuatro años. Sin embargo, debido a las complicaciones relacionadas con el trasplante, la tasa de supervivencia sin complicaciones fue solo del 33%. No se produjeron muertes relacionadas con toxicidad en los sujetos que se sometieron a TPH autólogo. Sin embargo, la tasa de supervivencia sin complicaciones fue solo del 17% a los 4 años debido a una alta tasa de recaídas. (38)

La diferencia de supervivencia fue significativa en los pacientes de riesgo estándar, pero no en los pacientes de alto riesgo con una alta tasa de mortalidad sin recaída en el grupo de donantes de alto riesgo. Los pacientes asignados al azar a la quimioterapia tuvieron una mayor SG a 5 años (46%) que los asignados al azar a un autotrasplante (37%). (35) Sin embargo, la mortalidad relacionada con el trasplante en pacientes mayores de alto riesgo fue inaceptablemente alta y derogó la reducción del riesgo de recaída.

El trasplante alogénico también puede ser una terapia eficaz para los pacientes que han experimentado una recaída después de la quimioterapia.

Estos resultados son similares a los de los pacientes en etapas más tempranas, lo que indica que las complicaciones relacionadas con el trasplante aumentan en el escenario alogénico. Sin embargo, un número significativo de pacientes lograr la curación. De modo contrario ocurre en el trasplante autólogo el cual es relativamente seguro pero se asocia con una alta tasa de recaídas, lo que hace que esta modalidad de trasplante sea de poca utilidad en pacientes con LLA.

Para los pacientes sin un hermano donante, una alternativa es un trasplante de donante no emparentado. Aunque la sangre periférica se ha preferido a la médula ósea como fuente de células madre de donantes no relacionados, un ensayo aleatorizado de fase III encontró que las células madre de SP no produjeron una mejoría en la supervivencia en comparación con las células madre de la médula y se asociaron significativamente con la aparición de EICH (39).

2.8 Tratamiento de la LLA recidivante

Los pacientes con LLA recidivante tienen un pronóstico extremadamente sombrío. La mayoría de los pacientes son referidos para tratamientos de investigación. Los pacientes que no se han sometido previamente a un trasplante son referidos para dicha terapia, preferiblemente después de obtener una respuesta completa a la terapia de rescate.

Los regímenes de reinducción incluyen regímenes quimioterapéuticos estándar (similares a los de primera línea), nuevos agentes quimioterapéuticos o inmunoterapias (blinatumomab, inotuzumab, ozogamicina o tisagenlecleucel). Los pacientes con enfermedad Ph + generalmente reciben un inhibidor de tirosina quinasa solo o en combinación algunas de estas terapias.

3. Objetivo general

Comparar retrospectivamente la efectividad terapéutica y los desenlaces clínicos de los pacientes mayores de 16 años con LLA que fueron tratados con Hyper-CVAD en primera línea frente a los pacientes que recibieron GRAALL 2003, a través, de un emparejamiento por puntaje de propensión en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en Bogotá D.C. en el periodo comprendido entre junio de 2009 y diciembre de 2017.

3.1 Objetivos específicos

- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de LLA.
- Estimar las tasas de respuesta completa y supervivencia global y libre de eventos de los pacientes con LLA en primera línea atendidos en esta institución.
- Describir las características citogenéticas e inmunofenotípicas de los pacientes con diagnóstico de LLA, de los cuales se cuente con los datos disponibles.
- Describir las complicaciones por toxicidad hematológicas y no hematológicas igual o mayor a 3 asociadas con el tratamiento de inducción de acuerdo a los Criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0.

4. Metodología

4.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico de cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de LLA tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en Bogotá D.C. en el periodo comprendido entre junio de 2009 y diciembre de 2017.

4.2 Hipótesis

Hipótesis nula: La efectividad terapéutica de los esquemas inspirados en población pediátrica tipo GRAALL 2003 en los pacientes adultos con LLA comparado con los pacientes tratados con HiperCVAD es igual.

Hipótesis alternativa: La efectividad terapéutica de los esquemas inspirados en población pediátrica tipo GRAALL 2003 en los pacientes adultos con leucemia LLA comparado con los pacientes tratados con HiperCVAD es diferente.

4.3 Población de estudio

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con LLA de reciente diagnóstico atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E en el período comprendido entre junio de 2009 a diciembre de 2017.

4.3.1 Criterios de Inclusión

- Ser mayor de 16 años de edad.
- Tener diagnóstico de LLA confirmado por la realización de un aspirado de la médula ósea que demostrara un porcentaje de blastos mayor al 20% de linaje linfoide establecido mediante citometría de flujo, utilizando un panel de anticuerpos

monoclonales estandarizado o la presencia de alguna de las alteración citogenéticas definitorias de LLA.

- Haber sido atendidos y tratados en primera línea de tratamiento en el INC entre junio de 2009 y diciembre de 2017.

4.3.2 Criterios de exclusión

- Haber recibido un esquema de tratamiento previo al ingreso al INC.
- Leucemia linfoblástica aguda asociada a enfermedad previa.
- Leucemia linfoblástica aguda asociada a terapia.
- Condición clínica severa que impida el inicio de la quimioterapia antes de la muerte de los pacientes.
- Diagnóstico de leucemia bifenotípica de acuerdo con los paneles de diagnóstico de Euroflow

4.4 Descripción de las intervenciones

Debido a a la naturaleza del estudio no se realizaron intervenciones directas a los pacientes incluidos. Dentro del análisis propuesto en el estudio se efectuó una descripción de los diferentes protocolos de quimioterapia que recibieron estos pacientes.

4.5 Procedimientos

Recolección de información:

- La identificación de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda, se hizo en el registro de la base de datos de citopatología del INC registrados en el sistema MED con los códigos M9835/3.2, en el periodo comprendido entre el 01 de junio de 2009 y el 31 de diciembre de 2017.
- Una vez identificados, se revisaron los registros digitales de muestras recibidas y analizadas en el laboratorio de patología (morfología, citogenética y citometría de flujo) y los registros internos de historias clínicas de los servicios de hospitalización y consulta externa de hematología del INC.

La recolección de datos se hizo por medio del instrumento de recolección de información (ver anexo A).

4.6 Plan de análisis

Se realizaron el análisis de las siguientes categorías:

- Respuesta a inducción: Remisión morfológica, remisión completa (RC), recuperación medular incompleta, enfermedad mínima residual (EMR) y falla al tratamiento.
- Se definirá como evento a: falla al tratamiento de inducción, a la refractariedad al tratamiento o a la muerte por cualquier causa.
- Recaída tras RC: tasa de recaída y tiempo a la recaída.
- Supervivencia: Global y libre de enfermedad.
- Muerte.
- Toxicidad hematológica y no hematológica (mayor a grado 3)

4.6.1 Desenlaces

Para el estudio se consideraron desenlaces clínicos relevantes:

- Respuestas:
- Remisión completa (RC):
- Remisión morfológica completa: paciente independiente de transfusiones con recuento absoluto de neutrófilos $> 1000/uL$, plaquetas $> 100000/uL$, un recuento de blástos en médula ósea menor a 5% y no haber evidencia de enfermedad extramedular residual.
- Debe ser sostenida por al menos 4 semanas después de terminada la inducción.
- RCi: Recuperación hematológica incompleta: se define como blastos medulares $<5\%$ con independencia de transfusión pero con persistencia de recuento de plaquetas menor a 100.000 o conteo absoluto de neutrófilos menor de 1.000 o nivel de hemoglobina menor a 7,0 con dependencia de transfusión de CGR.
- Remisión parcial (RP): Disminución de al menos 50% en el porcentaje de blastos a 5% -25% en el aspirado de médula ósea y la normalización de los recuentos en sangre periférica.
- Falla al tratamiento: No alcanzar respuesta completa después de 1 ciclo de quimioterapia de inducción. Se incluye quienes pierden la respuesta en las primeras cuatro semanas posterior a inducción.
- Refractariedad al tratamiento: No alcanzar respuesta completa después de al menos dos ciclos de quimioterapia.

- **Recaída tras respuesta completa:** Reparición de blastos leucémicos en sangre periférica o el hallazgo de >5% de blastos en médula ósea no atribuible a otra causa (por ejemplo, la regeneración de la médula ósea después de la terapia de consolidación) que ocurre después de al menos 4 semanas de haberse documentado la respuesta completa a la inducción o la presencia de recaída extramedular.
- **Supervivencia:**
- **Supervivencia global:** Periodo de tiempo transcurrido en días entre el primer día de inicio del tratamiento de primera línea hasta la muerte por cualquier causa.
- **Supervivencia libre de evento:** Periodo de tiempo transcurrido en días después del día de confirmación de la RC, hasta el primer día en que se documenta recaída o la muerte.
- **Mortalidad.**
- **Toxicidad hematológica** (definida en marco teórico) y **toxicidad no hematológica** (hepática, mucositis, pancreatitis, hiperglicemia, cardíaca y renal) en grado mayor o igual a 3

4.7 Análisis estadístico

Se realizaron imputaciones múltiples debido a la exclusión de pacientes con al menos una variable faltante que pueda causar sesgo.

Se describieron las variables nominales y ordinales mediante frecuencias absolutas y relativas, resumidas en tablas. Las variables continuas según tuvieran o no distribución normal, se describen mediante media y desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartílico. La comparación de proporciones de las variables categóricas se realizó mediante el estadístico exacto de Fisher y el Chi-cuadrado. Los datos de supervivencia global, libre de evento y la duración de la remisión completa fueron determinados por el método de Kaplan-Meier, y las comparaciones entre funciones de supervivencia por estratos se analizaron mediante la prueba de los rangos logarítmicos (log-Rank). Se estimó la frecuencia de eventos y desenlaces de interés calculando tasas de densidades de incidencias con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

El PS se calculó para cada paciente mediante análisis de regresión logística múltiple contra la categoría de tratamiento (Hyper-CVAD vs GRAALL 2003) ingresando las siguientes variables: edad, género, nivel sérico de lactato deshidrogenasa, estado

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

funcional por ECOG, conteo absoluto de leucocitos al diagnóstico, grupo de riesgo citogenético, administración de rituximab, porcentaje de blastos CD20 positivos al diagnóstico, presencia de compromiso en sistema nervioso central.

Para minimizar el sesgo cuando se compararon los resultados de los dos grupos, se realizó un ajuste de regresión lineal múltiple en el conjunto de pares más similares seleccionados previamente por un emparejamiento con el vecino óptimo global en base a los puntajes de propensión estimados utilizando calibres de ancho igual a 0.2 de la desviación estándar del logit del puntaje de propensión.

Luego se calculó el rango común o solapamiento entre los grupos, y se procedió a realizar el emparejamiento en relación 1: 1, verificándose a través de un diagnóstico del mismo, y posteriormente, se estimó el efecto en la variable de interés.

La significación estadística para las diferencias de medias ajustadas en los resultados entre todos los pacientes con LLA y los controles correspondientes correspondientes se corrigió por el test de Bonferroni para tener en cuenta las pruebas múltiples.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, y la significación estadística se estableció como $\alpha = 0.05$, excepto cuando se corrigió para pruebas múltiples como se especifica arriba. Todos los análisis se realizaron con STATA.

4.8 Variables del estudio y definición

Nombre	Descripción	Escala de Medición	Naturaleza	Codificación
Número de Identificación	Número de documento de identidad registrada en historia clínica del sistema SAP.	Continua	Cuantitativa	Números enteros
Registro de Archivo	Número de asignación individual para cada paciente en la historia clínica del Instituto Nacional de	Continua	Cuantitativa	Números enteros

Cancerología (número de historia clínica)					
Fecha de nacimiento	Fecha en que ocurrió el nacimiento registrada en historia clínica SAP.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA	
Fecha de ingreso	Fecha correspondiente al día de consulta al servicio de urgencias GAICA.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA	
Fecha de diagnóstico	Fecha del reporte de estudio de médula ósea, sangre periférica o estudio citogenética en el que se confirma el diagnóstico.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA	
Diagnóstico	Tipo de leucemia linfoblástica aguda según el reporte de biopsia, aspirado o citometría de flujo en médula ósea.	Nominal	Cualitativa		
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Nominal	Cualitativa	1. Hombre 0. Mujer	
ECOG al diagnóstico	Clasificación de la funcionalidad del paciente de acuerdo a la escala ECOG Escala del Eastern Cooperative Oncology Group.	Nominal	Cualitativa	ECOG	0
				ECOG	1
				ECOG	2
				ECOG	3
				ECOG	4
				ECOG 5	
Peso	Medida antropométrica del peso corporal medido en kilogramos al ingreso del paciente al servicio de urgencias.	Continua	Cuantitativa	Kg o 999: sin dato	
TLLAa	Medida antropométrica de la altura medida en metros al ingreso del paciente al servicio de urgencias.	Continua	Cuantitativa	M o 999: sin dato	

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Conteo de leucocitos al ingreso.	Conteo leucocitos en células por microlitro en sangre periférica de forma manual o automatizada al ingreso del paciente	Continua	Cuantitativa	10 ³ /μL
Hemoglobina al ingreso	Se consigna la concentración de hemoglobina sérica medida de forma manual o automatizada en gramos por decilitro medida en sangre periférica medida al ingreso del paciente reportado en el cuadro hemático al ingreso del paciente.	Continua	Cuantitativa	g/dL
Plaquetas al ingreso	Se consigna el conteo de plaquetas medida de forma manual o automatizada en células por microlitro reportado en el cuadro hemático al ingreso del paciente.	Continua	Cuantitativa	10 ³ /μL
LDH al ingreso	Concentración sérica de deshidrogenasa láctica medida de forma manual o automatizada en unidades por litro medida en sangre periférica de forma automatizada al ingreso del paciente.	Continua	Cuantitativa	U/L
Neutropenia febril al ingreso	Temperatura corporal mayor a 38,3°C o mayor a 38°C sostenida por una hora en presencia de un valor absoluto de neutrófilos menor a 500 (Cels/μl) al ingreso del paciente.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Coagulación intravascular al ingreso	Presencia de diagnóstico intravascular coagulación intravascular diseminada por criterios clínicos o paraclínicos al ingreso del	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato

	paciente de acuerdo a la <i>International Society of Thrombosis and Hemostasy</i>			
Síndrome de lisis tumoral al ingreso	Presencia de diagnóstico de síndrome de lisis tumoral por criterios clínicos o paraclínicos al ingreso del paciente.	Nominal	Cualitativa	0: No 1: Sí 999: Sin dato
Cariotipo al ingreso	Cariotipo en médula ósea al ingreso	Nominal	Cualitativa	0: normal 1: anormal 999: Sin dato
Caracterización molecular	Anormalidades citogenéticas por FISH o PCR en médula ósea al ingreso.	Nominal	Cualitativa	0: Ninguna 1: BCR/ABL p190 2: BCR/ABL p210 3: t(1;19) 4: t(4;11) 5: t(12;21) 6: Sin dato
Compromiso en sistema nervioso central al ingreso	Presencia de compromiso por leucemia linfoblástica aguda diferente en sistema nervioso central definida por un conteo de leucocitos \geq 5 cels/uL en líquido cefalorraquídeo con la presencia de linfoblastos o parálisis de los nervios craneales.	Nominal	Cualitativa	
Compromiso de otro órgano	Presencia de compromiso por enfermedad extramedular linfomatosa definida por criterios clínicos o paraclínicos.	Nominal	Cualitativa	Piel Digestivo Esplénico Testículo Óseo Pulmón Hígado Riñón Suprarrenal

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Otro

Nombre	Descripción	Escala de Medición	Naturaleza	Codificación
Esquema	Protocolo de quimioterapia elegida para el rescate.	Nominal	Cualitativa	1: HyperCVAD 2: GRAALL 2003 3: GRAALL 2005 4: R-GRAALL 2005 5. HyperCVAD - Imatinib 6. HyperCVAD- Dasatinib
Corticosenibilidad	Criterio de respuesta inicial a la terapia de inducción que se define por la persistencia de conteos de blastos en sangre periférica > 1x10 ³ /L día 7	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Quimiosensibilidad	Criterio de respuesta inicial a la terapia de inducción que se define por la persistencia blastos circulantes en sangre periférica o un porcentaje de blastos >5% en aspirado de médula ósea al día 8.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato

Fecha de respuesta completa	Fecha del primer día que logra respuesta completa.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA
Enfermedad mínima residual	Presencia de células leucémicas por debajo del umbral de detección por métodos morfológicos convencionales a la evaluación de la respuesta. Por citometría de flujo es positiva si es >0,01% en 5000000 de eventos.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Fecha de neutrófilos bajos.	Fecha del primer día con recuento absoluto de neutrófilos < a 500 cels/μl desde el inicio de la quimioterapia de inducción. Si el paciente presenta neutropenia < 500 cels/μl antes de la inducción, consigne esa fecha.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA
Fecha de plaquetas bajas.	Fecha del primer día con recuento de plaquetas menor a 50.000 Cels/μl durante la quimioterapia de inducción. Si el paciente presenta trombocitopenia < 50000 cel/μL antes de la inducción, consigne esa fecha.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA
Recuperación de neutropenia	Logra recuento de neutrófilos mayor a 500 cels/μL luego del inicio de la quimioterapia de inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Recuperación de trombocitopenia		Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Recuperación de trombocitopenia	Logra recuento de plaquetas mayor a 50.000 Cels/ μ l	Nominal Ordinal	Cualitativa Cuantitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Fecha de recuperación de neutropenia	durante la quimioterapia de inducción.			DD/MM/AA
Recuperación de trombocitopenia	Fecha del primer día que logra conteo de neutrófilos mayor o igual a 500 cel/uL	Nominal Ordinal	Cualitativa Cuantitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Fecha de recuperación de neutropenia		Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA
Fecha de recuperación de la trombocitopenia				DD/MM/AA
Recuperación de trombocitopenia	Fecha del primer día en que logra conteos de plaquetas mayores a 100000 cel/uL	Nominal Ordinal	Cualitativa Cuantitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Fecha de recuperación de neutropenia	Presencia de temperatura corporal mayor a 38,3°C o mayor a 38°C sostenida por una hora en presencia de un valor absoluto de neutrófilos menor a 500 (Cels/ μ l)	Nominal	Cualitativa	DD/MM/AA 0:No 1: Sí 999: Sin dato
Fecha de recuperación de la trombocitopenia				
Presencia de neutropenia febril al ingreso				
Tratamiento antifúngico	Uso de antibióticos antifúngicos durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Infección fúngica invasora en la inducción	Diagnóstico clínico o paraclínico probable o	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato

definitiva de infección fúngica invasora.				
Colonización por Gram negativos	Colonización por cualquier medio de cultivo de microorganismos negativos en la coloración Gram durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Colonización por Gram positivos	Colonización por cualquier medio de cultivo de microorganismos Gram positivos durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Coagulación intravascular diseminada en la inducción	Diagnóstico clínico o paraclínico de coagulación intravascular diseminada grado ≥ 3 durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
UCI en la inducción	Necesidad de ingreso a unidad de cuidado intensivo durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Vasopresor en la inducción	Necesidad de vasopresor durante la inducción	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Ventilación mecánica en la inducción	Necesidad de ventilación mecánica durante la inducción	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Diálisis en la inducción	Necesidad de terapia de reemplazo renal con diálisis durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Nutrición parenteral en la inducción	Necesidad de nutrición parenteral durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Pancreatitis en la inducción	Diagnóstico paraclínico de pancreatitis grado ≥ 3 durante la inducción	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Enfermedad Tromboembólica venosa en la inducción	Diagnóstico clínico o paraclínico de embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Sangrado en la inducción	Presentó o no sangrado con necesidad de transfusión de más de 2 unidades de glóbulos rojos, sangrado intracraneal o retroperitoneal, paro cardiorrespiratorio, necesidad de intervención quirúrgica inmediata o que produce secuelas irreversibles en la trombocitopenia durante la quimioterapia de inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Pancreatitis en la inducción	Diagnóstico clínico o paraclínico de pancreatitis aguda grado 3 o mayor durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Hipertrigliceridemia en la inducción	Elevación de la concentración de triglicéridos séricos medidos de forma manual o automatizada en sangre periférica en miligramos por decilitro grado 3 o mayor durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato

Colitis neutropénica en la inducción	Diagnóstico de clínico o paraclínico de colitis grado 3 o mayor en presencia de un conteo de neutrófilos <500 cel/uL durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Diabetes en la inducción	Diagnóstico clínico o paraclínico de diabetes mellitus grado 3 o mayor durante la inducción.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Falla en la inducción	Falla en lograr criterios de respuesta al final de la quimioterapia de inducción, enfermedad refractaria o muerte antes de que la misma fuera evaluable.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Fecha de la falla en la inducción	Fecha en que se documenta falla a la quimioterapia de inducción.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA
Respuesta a la evaluación	Disponibilidad de datos para documentar evaluación de la respuesta.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Respuesta completa	Remisión completa (RC): debe cumplir con todo lo siguiente: Si alcanzó o no remisión morfológica completa (recuperación en las tres líneas celulares sanguíneas), además de tener menos de 5% de blastos en aspirado de médula ósea y ausencia de leucemia extramedular.	Cualitativa	Nominal	0:No 1: Sí 999: Sin dato

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Nombre	Descripción	Escala de Medición	Naturaleza	Codificación
Consolidación	Se consigna si el paciente recibió o no realizó quimioterapia de consolidación.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Numero de ciclos de consolidación	Se consigna el número de ciclos de consolidación recibidos.	Razón	Cuantifica	Números enteros

Esquema de quimioterapia usado en la consolidación	protocolo de quimioterapia de consolidación recibido	Nominal	Cualitativa	G03 Bloque 1. G03 Bloque 2. G03 Bloque 3. G03 Bloque 4. G03 Bloque 5. G03 Bloque 6. G03 Bloque 7. G03 Bloque 8. G03 Bloque 9. G03 Bloque IT. G03 Bloque RT. G05 Ciclo 2. G05 Ciclo 3. G05 Ciclo 4. G05 Ciclo 5. G05 Ciclo 6. G05 Ciclo 7. G05 Ciclo 8. RG05 Bloque 1. RG05 Bloque 2. RG05 Bloque 3. RG05 Bloque 4. RG05 Bloque 5. RG05 Bloque 6. RG05 Bloque 7. RG05 Bloque 8. RG05 Bloque 9. RG05 IT. RG05 RT. HC Par. HC Impar.
--	--	---------	-------------	--

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

[Escriba aquí]

Fecha de consolidación	Fecha en que el paciente inicia esquema de quimioterapia de consolidación.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA
Neutropenia febril en la consolidación	Presencia de neutropenia febril grado ≥ 3 previamente definida, durante la fase de consolidación.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato

Datos de la fase de seguimiento

Nombre	Descripción	Escala de Medición	Naturaleza	Codificación
Seguimiento	Se consigna si el paciente recibió o no realizó Seguimiento.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Recaída	Reaparición de blastos en sangre periférica o en médula ósea $>5\%$ o en cualquier sitio extramedular después de alcanzar respuesta completa.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Fecha de recaída	Fecha en que se documenta la recaída o último contacto con el paciente en estado de remisión.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA
Rescate	Recibió esquema de quimioterapia de rescate.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Fecha de rescate	Fecha del primer día que recibe el último esquema de quimioterapia de rescate.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA
Trasplante	Fue llevado a trasplante de progenitores hematopoyéticos	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Fallecimiento	Paciente fallece.	Nominal	Cualitativa	0:No 1: Sí 999: Sin dato
Fecha de muerte	Fecha de muerte o último contacto vivo.	Ordinal	Cuantitativa	DD/MM/AA

4.9 Conducción de estudio

4.9.1 Sitio de investigación

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Cancerología, se revisaron los archivos de la base de datos del en el sistema MED de citopatología, los resultados de los estudios y los registros de historias clínicas disponibles en el sistema de historia clínica electrónica SAP.

4.9.2 Archivo de datos y sistematización

Los datos fueron extraídos de las historias clínicas en el instrumento diseñado para ese objetivo. Esta información fue almacenada en una base de datos diseñada por el grupo de unidad de análisis de la subdirección de investigaciones (REDCap) que estuvo disponible para todo el equipo de investigación cuando lo requirió. Los instrumentos en físico se almacenaron en un archivador físico y la base de datos también se almacenó en el disco duro del computador del investigador principal.

4.9.3 Consideraciones éticas

De acuerdo a la normatividad establecida en el artículo 11, resolución 8430 de 1993, este estudio es considerado una investigación sin riesgo.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Instituto Nacional de cancerología (INC) y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, para obtener el aval respectivo para el acceso a la información (historia clínica, laboratorio, morfología, patología, genética, citometría de flujo, etc).

4.9.4 Confidencialidad

La revisión de las historias clínicas se realizó manteniendo la confidencialidad de la información obtenida y finalmente de los resultados del estudio entre los investigadores involucrados en la investigación.

4.9.5 Aseguramiento y control de calidad

Los investigadores fueron quienes directamente obtuvieron la información al revisar las historias clínicas. El grupo de investigación estuvo conformado por profesionales del área de la salud familiarizada con las patologías y comprometidos con el proyecto de investigación. Minuciosamente se construyó un instrumento para la recolección de los datos, instrumento que quedó archivado para cualquier revisión. Además, el estudio estuvo abierto al sistema de monitoria a la investigación establecido por el Instituto Nacional de Cancerología durante todas sus fases de desarrollo.

Se deben incluir tantos capítulos como se requieran; sin embargo, se recomienda que la tesis o trabajo de investigación tenga un mínimo 3 capítulos y máximo de 6 capítulos (incluyendo las conclusiones).

5.Resultados

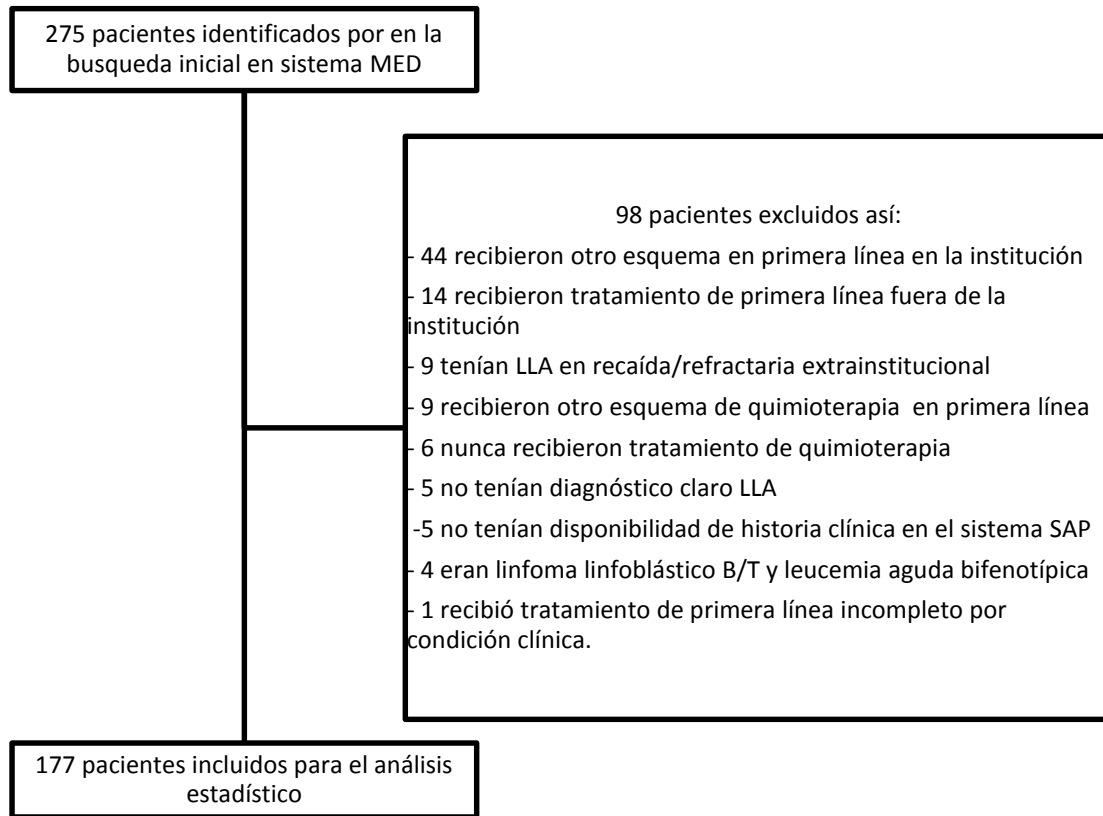
5.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017. Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera línea con GRAALL 2003 o Hyper-CVAD fuera de la institución, nueve recibieron otro esquema de quimioterapia en primera línea fuera de la institución, 10 eran casos con leucemia linfoblástica aguda en recaída/refractaria que procedían de otras instituciones, seis nunca recibieron tratamiento con quimioterapia en primera línea en la institución por alguna condición clínica, en cinco casos no se obtuvo disponibilidad de la historia clínica en el sistema SAP, en otros cinco no se tenía un diagnóstico claro de leucemia linfoblástica aguda, tres casos tenían diagnóstico de linfoma linfoblástico B/T, un caso tenía diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica, y uno no recibió el tratamiento de quimioterapia propuesto de forma completa por la condición clínica.

Al final, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, ingresaron al análisis del estudio un total de 177 casos como se ilustra en la figura 5.1-1.

Figura 5.1-1: Diagrama de inclusión de pacientes

5.2 Características clínicas y presentación inicial

Dentro del período de junio de 2017 a diciembre de 2017, 177 casos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda recibieron como terapia en primera línea con los protocolos HyperCVAD o GRAALL 2003, 94,9% era de linaje B, y 5,08% de linaje T, el 57,06% de la cohorte eran hombres, tenían una mediana de edad de 33,66 años +/- 14,22 con un rango entre 16,16 y 76,79 años.

La edad no tuvo una distribución normal en las cohortes. La mediana de edad en las cohortes fue de 30,2 +/- 14,22, en la cohorte de individuos hombres la mediana de edad fue de 28,67 años +/- 13,35, y en mujeres 33,84 +/- 15,03 con una tendencia de mayor edad en la cohorte de mujeres, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al género, $p = 0,0558$. De acuerdo al esquema de tratamiento, la mediana de

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

de 27,41 +/- 7,95, sin diferencias estadísticamente significativas, $p=0,0850$.

Dentro de la evaluación del estado funcional, 11,8% de la cohorte se encontraba con un ECOG: 0; 36,15% en ECOG: 1, 37,85% en ECOG: 2, 5,64% en ECOG: 3 y un paciente con ECOG 4, no se encontraron datos registrados de esta variable en el 7,09% de los pacientes.

En la evaluación de estado de la enfermedad en sistema nervioso central, el 24,07% tenían documentado compromiso lentomeníngeo por citometría de flujo o en un estudio citológico en líquido cefalorraquídeo; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, 76,92% de los casos pertenecían al grupo HyperCVAD y 23,08% al grupo GRAALL 2003, $p= 0,486$.

El 23,73% de la población presentaba compromiso extramedular, 25 presentaban compromiso esplénico, de estos, 14 tenía, compromiso hepatoesplénico y cinco compromiso únicamente hepático. Un paciente tenía compromiso testicular, uno compromiso óseo, dos otros compromisos, y dos pacientes presentaban leucemia cutis, ambos recibieron HyperCVAD.

De acuerdo al género, la mediana del conteo de leucocitos fue de 18390 cel./uL, +/- 113698,2 IQR 61020 para las mujeres, y 17370 cel/uL +/- 113245,6 IQR 70620, para los hombres, $p= 0,8857$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el conteo de leucocitos de acuerdo al grupo de tratamiento, en el grupo Hyper-CVAD la mediana fue de 21550 cel/uL +/- 121125,8 IQR 70460, y para el GRAALL 6600 cel/uL +/- 77892,88 IQR 35240, $p = 0,0795$.

En la cohorte la mediana del recuento de plaquetas fue de 37700 +/- 90776.49 IQR 55000. De acuerdo al género, la mediana de conteo plaquetario fue de 36000 cel./uL, +/- 68217,11, IQR 49500 para las mujeres, y 38000 cel/uL +/- 104551 IQR 58900 para los hombres, $p= 0,7121$. Por grupo de tratamiento, en el grupo Hyper-CVAD la mediana fue de 37000 cel/uL +/- 93640,18, IQR 54100, y para el GRAALL 2003 40500 cel/uL +/- 81263,77 IQR 54000, $p = 0,8704$.

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

estadísticamente significativas por género. En mujeres con una mediana de 8,6 g/dl +/- 1,863 IQR 2,7 y en hombres de 8,9 g/dl +/- 2,51 IQR 2,7, $p=0,3143$. En el grupo de HyperCVAD una mediana de 8,8 g/dl +/- 2,29 IQR 2,7, y de 8,8 g/dl +/- 2,189292 IQR 2,5 en el grupo GRAALL 2003, $p=0,5710$.

Al ingreso, los niveles de deshidrogenasa láctica se encontraban elevados por encima del límite superior de referencia, sin diferencias por el género. La mediana en la cohorte fue de 1050,5 +/- 3329,55 IQR 1580,5. En las mujeres la mediana fue de 1095 U/L +/- 1907,7 IQR 1515, y en hombres de 965 U/L +/- 4091,8 IQR 1412, $p=0,5124$, pero si, por grupo de tratamiento, en Hyper-CVAD una mediana de 1262 U/L +/- 2685,26 IQR 1611 comparada con 536,5 U/L +/- 4768,6 U/L IQR 859,5, en la cohorte de tratamiento con el esquema GRAALL 2003, $p=0,0005$.

Al ingreso, el 16,95% de los individuos debutaron con neutropenia febril con una mediana de 0,1692 +/- 0,3762, 18,25% pertenecían a la cohorte de HyperCVAD y 12,5% de la cohorte de GRAALL 2003, $p=0,277$. El 1,69% con coagulación intravascular diseminada, mediana 0,1694 +/- 0,12944, todos pertenecían a la cohorte de HyperCVAD. El 2,82% se presentaron con síndrome de lisis tumoral, mediana de 0,2824 +/- 0,166, correspondían a 2,19% de la cohorte de HyperCVAD, y 5% de la cohorte de GRAALL 2003, $p=0,316$.

En la evaluación citogenética, el 58,19% (103/177) de los cariotipos eran normales, 21,46% (38/177) tenían cariotipos anormales, en el 12,99% (23/177) de los cariotipos no se obtuvo crecimiento.

Dentro de las alteraciones citogenéticas, se encontró que un 7,9% (14/177) de los sujetos tenía la alteración t(9;22) p190, seguida por seis con t(1;19), tres con t(4;11), dos con t(9;22) p210. No logró identificar ninguna alteración citogenética en el 62,71% (117/177) de los pacientes.

Tabla 5.2-1: Características basales

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

Mediana de edad, años	31,53	27,41	0,0085
Estado funcional 0-1/≥ 2, %	48,9/45,9	45/37,5	-
WBC (x 10 ⁹ /L), mediana	21,550	6,600	0,07
Deshidrogenasa Láctica	1262	536,5	0,51
Compromiso en SNC	76,92	23,08	0,48

5.3 Características de la inducción

5.3.1 Tasas de respuesta

En el período de seguimiento, el 22,5% de los individuos recibieron el esquema GRAALL 2003 solo tres de ellos en combinación con rituximab comparado con el 77,4% que recibieron HyperCVAD, 70,62% como esquema único, nueve en combinación con rituximab, dos con imatinib y uno con dasatinib.

En el 90% de los casos se obtuvo una evaluación de la respuesta a la terapia de inducción, 124 en el grupo de Hyper-CVAD y 37 en el grupo que recibió protocolo GRAALL 2003. El 77,16% de la cohorte logró respuesta completa luego de recibir un esquema de inducción, 72,80% con Hyper-CVAD y 91,89% con GRAALL 2003, $p= 0,014$, de éstos, el 52,5% demostró corticosensibilidad y el 5% quimiosensibilidad al día 8 de la inducción. El 93,4% de los pacientes que recibieron Hyper-CVAD lograron la respuesta tras recibir un ciclo de quimioterapia, y el 5,4% tras completar dos ciclos.

La evaluación de la ERM por citometría de flujo de ocho colores al final de la inducción mostró una positividad de 75,82% en los pacientes que recibieron Hyper-CVAD y 64,70% en los que recibieron GRAALL 2003.

5.3.2 Toxicidades

Se documentó neutropenia febril durante la inducción en el 76, 84% de la cohorte, 75,18% en la cohorte de HyperCVAD comparado con 82,5% en la cohorte de GRAALL 2003, sin diferencias estadísticamente significativas, $p= 0,229$. La mediana de recuperación de la

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

1,12 (IC95% 14-18), y para GRAALL 2003 24 días +/- 2,12 (IC 95% 19-33), $p=0,0002$. La mediana de recuperación de la trombocitopenia fue de 24 días +/- 1,75 (IC 95% 21-29), en el grupo HyperCVAD 22 días +/-1,74 (IC95% 17-26), y para GRAALL 2003 32 días +/- 2,87 (IC 95% 24-36), $p=0,0267$.

La terapia antifúngica fue utilizada en el 31,64% de los individuos durante la inducción con una mayor frecuencia en los que recibieron el protocolo GRAALL 2003, 50% de los casos comparado con 26,28% de HyperCVAD, $p=0,005$. La infección fúngica invasora posible o confirmada se presentó en 21,47% de los casos, y fue similar en ambas cohortes con un 18,98% de los casos en el grupo Hyper-CVAD, y 30% en el grupo GRAALL 2003, $p=0,188$.

Se identificó foco microbiológico en 33 pacientes por bacilos Gram negativos, es decir, en un 18,64% de la cohorte, 15,33% pertenecían a la cohorte de HyperCVAD, y 30% a la cohorte de GRAALL 2003, $p=0,062$; y 20 pacientes con aislamiento de cocos Gram positivos correspondiente al 11,3% de las cohortes, el 11,68% pertenecían a la cohorte de HyperCVAD y 10% de la cohorte de GRAALL 2003 $p=0,512$.

Dos pacientes en inducción en la cohorte que recibieron Hyper-CVAD cursaron con coagulación intravascular diseminada manifiesta durante la inducción, ambos requirieron manejo en unidad de cuidado intensivo con necesidad de soporte ventilatorio y vasopresor, presentando una mortalidad del 100%.

La tasa de ingreso a unidad de cuidado intensivo en la cohorte fue del 10,17%, la tasa fue similar en ambos grupos, 10,22% en el grupo de HyperCVAD y 10% en el grupo de GRAALL 2003, $p=0,617$. La mortalidad de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo fue del 90,9%. Se requirió uso de soporte vasopresor en 10,73% de los casos, 10,22% de los individuos en el grupo HyperCVAD y 12,5% en el grupo de GRAALL 2003, $p=0,435$. El 9,6% de los sujetos requirieron soporte ventilatorio mecánico invasivo, 9,49% en los pacientes que ingresaron a unidad de cuidado intensivo en el grupo de HyperCVAD y 10% en los del grupo de GRAALL 2003, $p=0,564$.

Solamente, dos individuos de la cohorte de HyperCVAD requirieron soporte con terapia de reemplazo renal con hemodiálisis, $p=0,598$. Un sujeto requirió soporte nutricional parenteral y pertenecía a la cohorte de GRAALL 2003, $p=0,226$.

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

Durante la inducción, 5,08% de los individuos presentaron complicaciones relacionadas con enfermedad tromboembólica venosa, 4,38% en la cohorte de Hyper-CVAD y 7,35% en la cohorte de GRAALL 2003, $p=0,331$.

Las manifestaciones de sangrado se documentaron en 7,34% de los individuos de la cohorte, 8,76% en los que recibieron el protocolo Hyper-CVAD comparado contra 2,5% de los que recibieron GRAALL 2003 $p=0,161$.

En ninguno de los pacientes que recibieron el protocolo de quimioterapia Hyper-CVAD se documentó como complicaciones como pancreatitis, ni hipertrigliceridemia durante la inducción, en cambio en la cohorte de GRAALL 2003 éstas complicación se presentó en el 5%, $p=0,05$. La colitis neutropénica se documentó en el 5,08% de la cohorte, con tasas similares en ambas cohortes, 5,11% en la cohorte de HyperCVAD y 5,0% en la de GRAALL 2003, $p=0,669$. Durante la inducción se presentó hiperglicemia en 1,69% de la cohorte, 1,46% en los que recibieron HyperCVAD y 2,5% en la cohorte de GRAALL 2003, $p= 0,539$.

La falla en la inducción se documentó en 26,7% de la cohorte, 30,15% de los casos de que recibieron el protocolo Hyper-CVAD comparado con 15% de los casos en la cohorte de GRAALL 2003 con diferencias estadísticamente significativas $p= 0,041$.

La tasa de pacientes que recibieron la fase de quimioterapia de consolidación fue similar en ambas cohortes, en la cohorte de Hyper-CVAD fue del 62,04% comparado con el 65% de los que recibieron GRAALL 2003, en ésta última cohorte, 27,5% completaron todos bloques de quimioterapia, incluyendo los bloques de intensificación tardía, y 17,5% lograron completar todos los esquemas de quimioterapia hasta la fase de radioterapia. El 37,5% (15/40) de los pacientes presentó neutropenia febril durante la fase de consolidación.

El 77,01% de la cohorte tuvo seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., 74,63% pertenecían al grupo de HyperCVAD y 85% a los del grupo GRAALL 2003, $p =0,122$. Durante el seguimiento el 53,11% de los pacientes presentaron al menos una recaída de su enfermedad, una tasa similar entre las dos cohortes, 54,01% en el grupo de HyperCVAD comparado con 50% en el grupo de GRAALL 2003, $p=0,394$; el 52% recibió esquemas de rescate, incluyendo por enfermedad refractaria a esquemas de primera línea.

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

progenitores hematopoyéticos.

Durante el período de seguimiento de la cohorte, el 49,72% de los casos fallecieron; 51,82% en la cohorte de Hyper-CVAD y 42,5% en la cohorte de GRAALL 2003, sin diferencias estadísticamente significativas, $p=0,196$.

5.4 Desenlaces de supervivencia

La mediana de supervivencia global para toda la cohorte fue de 15,63 meses \pm 1,29 (IC 95% 12,6 – 22,9), para el grupo del Hyper-CVAD 14 meses \pm 1,38 (IC 95% 11,13 – 16,96) y de 29,53 meses \pm 7,2139 para el grupo de GRAALL 2003 IC 95% (11,8 – NA) log Rank $p = 0,18$, y un HR 0,69 \pm 0,18 (IC 95% 0,40-1,18) como se ilustra en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** La supervivencia global a un año para la cohorte de HyperCVAD fue de 94,16% (IC 95% 88,66% - 97,04%) comparada con 97,5% (IC95% 83,55%- 99,64%), $p > 0,5$.

Se observó un beneficio en la supervivencia global en los pacientes que fueron sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos como se observa en a figura 5.4-2. En este subgrupo, la mediana de supervivencia global fue de 50, 83 meses \pm 5,58 IC 95% (27,8-NA) comparado con 13,83 meses \pm 1,509 IC 95% (11,13- 16,63) con los que no lo lograron, p log Rank= 0,0013.

El estado de EMR al final de la inducción mostró diferencias absolutas sin lograr significancia estadística; para los paciente con ERM negativa la supervivencia fue del 50% \pm 13,82 (11,3.NA) comparado con 16,1% \pm 1,46% (IC 11,8%-25,53%) en los que no la tuvieron, $p= 0,1091$.

Figura 5.4-1: Supervivencia global por grupo de tratamiento

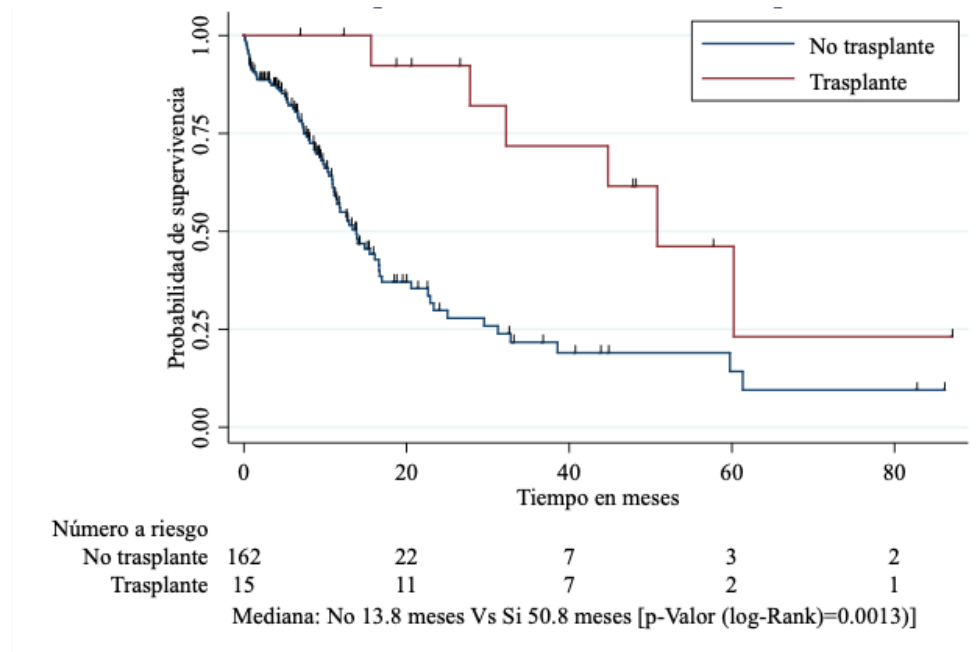
1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

Figura 5.4-2: Supervivencia global según trasplante

La mediana de supervivencia libre de recaída en la cohorte fue de 7,13 meses \pm 0,767 (IC95% 5,53 – 9,76) con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a favor del GRAALL 2003 con una mediana de 10,63 meses \pm 2,49 (IC 95% 7,133 – 30,06) y en el Hyper-CVAD 5,7 meses \pm 0,94 (IC 95% 4,53 – 7,6) $p= 0,0465$, figura 5.4-3.

Figura 5.4-3: Supervivencia libre de recaída según grupo de tratamiento

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

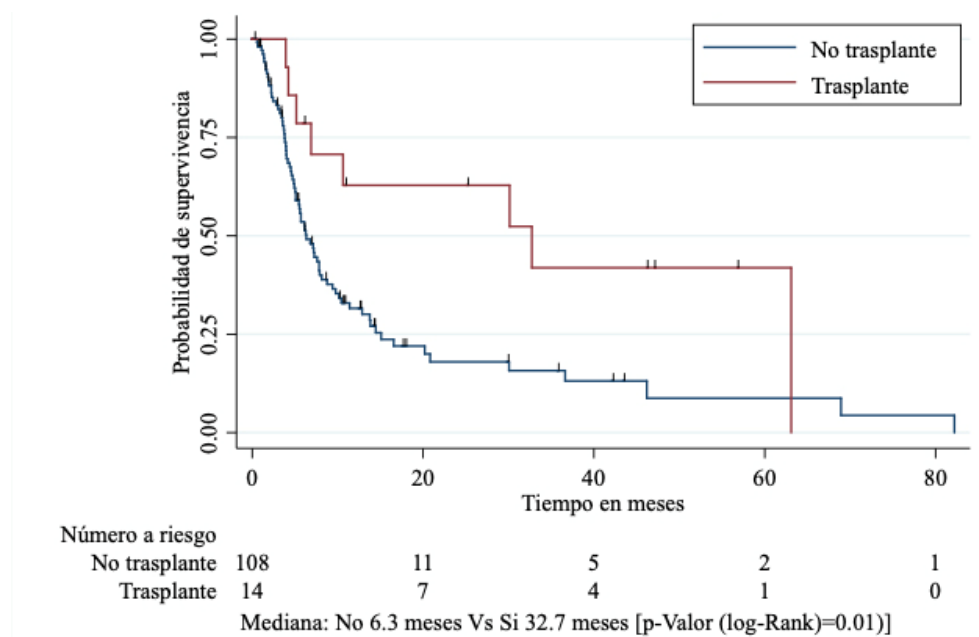
Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

En el grupo de pacientes llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos el efecto fue aún mayor como se ilustra en la figura 5.4-4, con una mediana de SLR de 32,73 meses +/- 5,45 (IC95% 5,16- NA) para los que lo lograron y de 6,33 meses +/- 0,767 (IC95% 5,1-7,9) para los que no fueron sometidos a trasplante, $p=0,014$, .

Figura 5.4-4: Supervivencia libre de recaída según trasplante



5.5 Puntaje de propensión

Al ajustar los grupos por las covariables confusoras – edad, conteo de leucocitos, niveles de deshidrogenasa láctica, compromiso en sistema nervioso central, y riesgo molecular, se realizó un modelo de regresión logística, se una estimación del puntaje de propensión. Se obtuvieron 29 casos en la cohorte de GRAAL 2003 y 79 casos pareados en la cohorte de HyperCVAD.

Tabla 5.5-1: Descripción del puntaje de propensión estimado

	Percentiles	Smallest		
1%		.0396364		
5%	.0910437	.0910437		
10%	.1147439	.1077623	Obs	105
25%	.140211	.1092585	Sum of Wgt.	105
	.1898267			

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

		Largest	Std. Dev.	0.1012
75%	.3670474	.4276202		
90%	.3943691	.4317281	Variance	0.0102414
95%	.4232392	.438906	Skewness	-.1622163
99%	.438906	.463058	Kurtosis	1.860519

Posteriormente, se identificó el número de bloques óptimo, tres, para asegurar de que no existieran un numero diferente para los controles y los tratados en cada bloque. También se evaluó el balance en los puntajes de propensión.

Tabla 5.5-2: Puntaje de propensión

Límite inferior del bloque del puntaje de propensión	HyperCVAD	GRAALL2003	Total
0	88	14	102
0.2	40	25	65
0.4	9	1	10
Total	137	40	177

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

Variable	Unmatched Matched	Tratados	Control	% error	%reducción error	t-test t p> t	V(T)/ V(C)
Edad	U	28.324	33.859	-49.4		-2.01 0.047	0.30*
	M	28.324	26.363	17.4	64.6	0.82 0.414	0.56
Leucocitos	U	41437	59799	-22.6		-1.00 0.319	0.73
	M	41437	62254	-25.7	-13.4	-0.98 0.333	0.73
LDH	U	2013.1	1821.7	4.6		0.26 0.792	8.49*
	M	2013.1	1879.4	3.2	30.2	0.12 0.901	11.81*
SNC	U	.24138	.26316	-5.0		-0.23 0.822	-
	M	.24138	.2069	7.8	-58.3	0.31 0.758	-
Riesgo Molecular	U	.13793	.19737	-15.8		-0.70 0.484	-
	M	.13793	.13793	0.0	100.0	-0.00 1.000	-
Funcionalidad	U	.06897	.07895	-3.8		-0.17 0.865	-
	M	.06897	.03448	13.0	-245.5	0.58 0.561	-

Luego se evaluó el tamaño del efecto del tratamiento de protocolo GRAALL 2003 por el método de emparejamiento del vecino más cercano.

n. treat.	n. contr.	ATT	Std. Err.	t
40	79	-0.323	0.142	-2.275

También se realizó una estimación por el método de radio o distancia más cercana

n. treat.	n. contr.	ATT	Std. Err.	t
29	76	0.111	-1.318	.

Se realizó una estimación por el método de Kernel de densidad

n. treat.	n. contr.	ATT	Std. Err.	t
40	137	-0.151	.	.

Se realizó una estimación por el método de estratificación

n. treat.	n. contr.	ATT	Std. Err.	t
29	76	-0.150	.	.

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

desenlace de mortalidad.

Fallece		Coficiente	AI Robust Std. Err.	z	P> z	[95% IC]
ATET	GRAALL 2003	-.3448276	.1188134	-2.90	0.004	-.5776976 - .1119576

Usando método emparejamiento en las cohortes por el vecino más cercano con el modelo de riesgos proporcionales de Cox, en el análisis multivariado el efecto del tratamiento en los pacientes que recibieron el protocolo GRAALL 2003 no demostró ser un factor pronóstico de supervivencia al compararse con el esquema Hyper-CVAD (HR 0,701 [IC 95% 0,36 – 1,3], $p=0,289$).

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

6. Discusión

La LLA se ha considerado durante mucho tiempo como una enfermedad difícil de tratar en la población adulta con tasas de curación históricas de solo 20% a 40%. Sin embargo, además de las mejoras significativas en la supervivencia de los adultos con LLA cromosoma Filadelfia positivo, en la última década se han visto varios avances importantes en el campo que se han traducido en mejores desenlaces de supervivencia para los pacientes adultos. Actualmente vienen introduciéndose una serie de terapias novedosas en la población recidivante/refractaria con resultados muy alentadores, particularmente en el ámbito de la inmunoterapia. Además, los nuevos conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad, incluida la reciente identificación de un nuevo subconjunto de LLA precursora B, LLA tipo Filadelfia (tipo Ph), ofrecen nuevas oportunidades para personalizar los enfoques de tratamiento con agentes específicos.

El tratamiento de la LLA en adultos continúa siendo un reto debido a que la administración de esquemas de quimioterapia de alta intensidad en ésta población es menos factible en comparación con la población pediátrica.

Hasta donde se conoce este es el primer informe sobre los resultados clínicos del protocolo de poliquimioterapia de alta intensidad Hyper-CVAD en comparación con un protocolo de inspiración en población pediátrica, GRAALL 2003 mediante la metodología de emparejamiento por puntaje de propensión para equilibrar las características iniciales de los pacientes, y se demostró unas mejores tasas de respuesta en la cohorte de GRAALL 2003, similares a las del estudio multicéntrico original en Europa, cosa contraria ha ocurrido con el esquema de poliquimioterapia intensiva HyperCVAD en donde las tasas de respuesta en tres cohortes históricas en diferentes momentos en éste centro no han logrado alcanzar los resultados obtenidos en el estudio original del MD Anderson Cancer Center, a pesar de las mejoras en el cuidado de soporte y la experiencia acumulada del centro.

En las cohortes iniciales, el protocolo de quimioterapia de inspiración pediátrica GRAALL 2003 se asoció con SRE y SG prolongadas en comparación con el Hyper-CVAD, sin diferencias estadísticamente significativas. Las tasas más altas de respuesta profunda

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

mejorar los desenlaces mencionados. Este efecto también se observó en la población que fue sometida a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, aunque pudo haber un sesgo en el seguimiento de los pacientes de acuerdo al centro donde fueron atendidos.

Se observaron toxicidades tolerables en ambas cohortes con diferencias importantes entre los grupos en relación a los efectos adversos del uso de la asparaginasa, tales como pancreatitis, hipertrigliceridemia, aunque con una frecuencia mayor comparada con el estudio del GRAALL(1), esto que obliga a mantener la adherencia a los protocolos institucionales en la vigilancia estrecha de los paraclínicos de química sanguínea de forma rutinaria al utilizar este tipo de protocolos.

Una limitación potencial para el análisis de puntaje de propensión es que este tipo de análisis solo equilibra las variables conocidas y seleccionadas. Por lo tanto, es posible que factores de riesgo no reconocidos puedan afectar estos hallazgos. Sin embargo, los pacientes incluidos en análisis tenían características iniciales similares. El diseño retrospectivo se llevó a cabo debido a que actualmente la práctica clínica de la institución abandonó el uso del protocolo de quimioterapia multiagente HyperCVAD, impidiendo realizar comparaciones prospectivas; ésta limitación ha promovido el interés de éste centro en conformar registros de cohortes prospectivas para mantener la calidad del dato y disminuir el riesgo de sesgos en futuras investigaciones.

Por lo tanto, en ausencia de un ensayo aleatorizado y controlado de fase III, el presente estudio ofrece pruebas convincentes de la efectividad terapéutica en cuanto a tasas de respuesta a la inducción y seguridad, sin diferencias en términos de supervivencia global del protocolo GRAALL 2003 en el escenario de primera línea comparado con el esquema de poliquimioterapia de alta intensidad HyperCVAD en un centro de referencia de hematología oncológica en el país.

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1 Conclusiones

La LLA es una neoplasia hematolinfoide que sin tratamiento conlleva a desenlaces fatales, actualmente, la poliquimioterapia intensiva es el estándar de tratamiento, pero se desconoce si los protocolos de inspiración pediátrica ofrecen mejores beneficios en términos de supervivencia, a pesar de que las tasas de respuesta observadas con el esquema de inspiración pediátrica son más altas, no existen estudios de comparaciones directas que logren confirmar este hallazgo.

En este estudio el análisis descriptivo de la cohorte de pacientes tratados en el INC entre junio de 2009 y diciembre de 2017 con el esquema de quimioterapia GRAALL 2003 en primera línea parece haber mejorado la SLE y la SG al comparar los resultados con la cohorte histórica de los pacientes tratados con el protocolo Hyper-CVAD.

Al realizar en análisis a través de la metodología de emparejamiento por puntaje de propensión, no se logró demostrar diferencias estadísticamente significativas en términos de efectividad terapéutica en supervivencia global entre las cohortes históricas de pacientes que recibieron los protocolos de poliquimioterapia Hyper-CVAD y GRAALL 2003, y en el análisis multivariado tampoco se logró demostrar que el tratamiento con el protocolo GRAALL 2003 fuera un factor pronóstico independiente de supervivencia

7.2 Recomendaciones

Los investigadores sugieren a la comunidad médica que utilizar esquemas de poliquimioterapia ya sea intensiva o de inspiración pediátrica en primera línea para los pacientes mayores de 16 años con LLA Ph negativo de acuerdo a la experiencia lograda en cada centro. Así como también a estimular la investigación clínica con este tipo de metodologías para documentar la efectividad terapéutica de dichos esquemas en el mundo real en un escenario de recurso limitados como nuestro país.

1.1 Recolección de la información

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema de patología institucional MED versión 6.11.22 para identificar los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asignados a los códigos M9835/3.2 para linaje B y M9837/3.1 para linaje T, respectivamente.

Se obtuvieron un total de 275 casos con estudios histopatológicos analizados por el servicio de hematopatología del INC E.S.E desde junio de 2009 hasta diciembre de 2017.

Luego de la identificación de los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas en el sistema institucional SAP.

De los 275 casos, fueron excluidos 98, de los cuales 44 recibieron otro esquema en primera línea en la institución, 14 recibieron tratamiento de primera

diferentes esquemas usados en la fase de inducción de pacientes adultos con LLA

Es imperativa la necesidad de conformar registros prospectivos de cohortes de pacientes en centros de referencia de manejo de los pacientes con cáncer, esto conlleva a una mejora en la calidad del dato y disminuye el riesgo de sesgos para la realización de futuros trabajos de investigación

A. Anexo: Formato de recolección de datos

“Análisis de propensión por emparejamiento de HyperCVAD y GRAALL 2003 como terapia frontal para pacientes mayores de 16 años con leucemia linfoblástica aguda en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.”

Paciente N°:

Fecha de diligenciamiento: / / DD/MM/AAAA

Módulos Datos Generales

- | | |
|---|---|
| 1. Número de Identificación | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 2. Registro de Archivo | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 3. Fecha de nacimiento | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD/MM/AAAA |
| 4. Fecha de ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD/MM/AAAA |
| 5. Fecha de diagnóstico | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD/MM/AAAA |
| 6. Diagnóstico (marque con una X) | 6.1 Leucemia Linfoblástica Aguda B <input type="checkbox"/>
6.2 Leucemia Linfoblástica Aguda T <input type="checkbox"/> |
| 7. Sexo (marque con una X) | 7.1 Hombre <input type="checkbox"/>
7.2 Mujer <input type="checkbox"/> |
| 8. ECOG al diagnóstico (marque con una X) | 8.1 ECOG 0 <input type="checkbox"/>
8.2 ECOG 1 <input type="checkbox"/>
8.3 ECOG 2 <input type="checkbox"/>
8.4 ECOG 3 <input type="checkbox"/>
8.5 ECOG 4 <input type="checkbox"/>
8.6 ECOG 5 <input type="checkbox"/> |
| 9. Peso al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg |
| 10. Talla al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> m |
| 11. Conteo de leucocitos al ingreso. | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 10 ³ /μL |
| 12. Hemoglobina al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g/dL |
| 13. Plaquetas al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 10 ³ /μL |
| 14. LDH al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U/L |
| 15. Ácido úrico al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL |
| 16. Creatinina al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL |
| 17. Potasio al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mEq/L |
| 18. Fósforo al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL |
| 19. Calcio al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL |
| 20. Albúmina al ingreso | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g/dL |
| 21. Neutropenia febril al ingreso | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> |

Sin dato
Sin dato
Sin dato

22. Coagulación intravascular al ingreso No Sí
23. Síndrome de lisis tumoral al ingreso No Sí
24. Cariotipo al ingreso (marque con una X)
- 24.1 Normal
- 24.2 Anormal
- 24.3 Otro
25. Caracterización molecular (marque con una X sólo la anomalía presente)
- 25.1 p190
- 25.2 p210
- 25.3 t(1;19)
- 25.4 t(4;11)
- 25.5 t(12;21)
26. Compromiso en sistema nervioso central al ingreso No Sí
27. Compromiso de otro órgano. (marque con una X)
- 27.1 Piel
- 27.2 Digestivo
- 27.3 Esplénico
- 27.4 Testículo
- 27.5 Óseo
- 27.6 Pulmón
- 27.7 Hígado
- 27.8 Riñón
- 27.9 Suprarrenal
- 27.10 Otro

Iniciales de la persona que diligenció ____ _

Módulo de variables de la inducción

28. ¿Cuál fue el esquema de quimioterapia de inducción que recibió?
- 28.1 HyperCVAD
- 28.2 GRAALL 2003
- 28.3 GRAALL 2005
- 28.4 RGRAALL 2005
- 28.5 FRALLE 93
- 28.6 POMP
29. ¿Tuvo corticosensibilidad? No Sí
30. ¿Tuvo quimiosensibilidad? No Sí
31. ¿Cuál fue el recuento de blastos al día 15? (%)
32. ¿Tuvo respuesta a la evaluación? No Sí
33. ¿Logró respuesta completa? No Sí
34. Fecha en que logró la respuesta completa / / DD/MM/AAAA
35. Fecha de conteo absoluto de neutrófilos $< 0.5 \cdot 10^3$ c/ μ L / / DD/MM/AAAA
36. Fecha de conteo de plaquetas $< 50 \cdot 10^3$ c/ μ L / / DD/MM/AAAA
37. ¿Tuvo recuperación de neutropenia $> 1.0 \cdot 10^3$ c/ μ L? No Sí
38. ¿Tuvo recuperación de trombocitopenia $> 100 \cdot 10^3$ c/ μ L? No Sí
39. Fecha de la recuperación de neutropenia / / DD/MM/AAAA
40. Fecha de la recuperación de la trombocitopenia / / DD/MM/AAAA
41. ¿Presentó neutropenia febril a No Sí
42. ¿recibió tratamiento antifúngico en la inducción? No Sí
43. ¿Tuvo infección fúngica invasora en la inducción? No Sí
44. ¿Tuvo colonización por Gram negativos en la inducción? No Sí
45. ¿Tuvo colonización por Gram positivos en la inducción? No Sí
46. ¿Tuvo infección por gérmenes multiresistentes en la inducción? No Sí
47. ¿Presentó coagulación intravascular diseminada en la inducción? No Sí
48. ¿Requirió ingreso a unidad de cuidado intensivo en la inducción? No Sí
49. ¿Requirió soporte vasopresor en la inducción? No Sí
50. ¿Requirió soporte con ventilación mecánica en la inducción? No Sí
51. ¿Requirió soporte con diálisis en la inducción? No Sí
52. ¿Requirió soporte con nutrición parenteral en la inducción? No Sí
53. ¿Presentó pancitopenia en la inducción? No Sí
54. ¿Presentó enfermedad tromboembólica venosa en la inducción? No Sí
55. ¿Presentó manifestaciones de sangrado en la inducción? No Sí
56. ¿Presentó pancreatitis aguda en la inducción? No Sí
57. ¿Presentó Hipertrigliceridemia > 400 mg/dL en la inducción? No Sí

58. ¿Presentó colitis neutropénica en la inducción?

No Sí

59. ¿Presentó diabetes o glucosa > 180 mg/dl en la inducción?

No Sí

60. ¿Tuvo falla a la inducción?

No Sí

61. Fecha de la falla en la inducción

/ / DD/MM/AAAA

Iniciales de la persona que diligenció ____ ____ ____

Modulo variables durante la consolidación

66. ¿recibió esquema de quimioterapia consolidación?

No Sí

- GRAALL 2003 Bloque 1 GRAALL 2003
- Bloque 2 GRAALL 2003
- GRAALL 2003 Bloque 3 GRAALL 2003
- Bloque 4 GRAALL 2003
- GRAALL 2003 Bloque 5 GRAALL 2003
- Bloque 6 GRAALL 2003
- GRAALL 2003 Bloque 7 GRAALL 2003
- Bloque 8 GRAALL 2003
- GRAALL 2003 Bloque 9 GRAALL 2003
- Bloque IT
- GRAALL 2003 Bloque RT

67. Esquema de quimioterapia usado en la consolidación ¿Cuál fue el protocolo de quimioterapia consolidación recibido? Marque con una X en frente.

- GRAALL 2005 Ciclo 2 GRAALL 2005
- Ciclo 3 GRAALL 2005
- GRAALL 2005 Ciclo 4 GRAALL 2005
- Ciclo 5 GRAALL 2005
- GRAALL 2005 Ciclo 6 GRAALL 2005
- Ciclo 7
- GRAALL 2005 Ciclo 8
- RGRAALL 2005 Bloque RGRAALL 2005
- Bloque 2 RGRAALL 2005
- RGRAALL 2005 Bloque 3 RGRAALL 2005
- Bloque 4 RGRAALL 2005
- RGRAALL 2005 Bloque 5 RGRAALL 2005
- Bloque 6 RGRAALL 2005
- RGRAALL 2005 Bloque 7 RGRAALL 2005
- Bloque 8 RGRAALL 2005
- RGRAALL 2005 Bloque 9 RGRAALL 2005
- IT
- RGRAALL 2005 RT
- HyperCVAD Par HyperCVAD
- Impar

FR Consolidación

FR IT1 FR MI

FR IT2

68. Fecha de inicio de la consolidación

/ / DD/MM/AAAA

69. ¿Presentó neutropenia febril en la consolidación?

No Sí

Modulo variables del seguimiento:

70. ¿Tuvo seguimiento clínico en la institución?

No Sí

71. ¿Presentó recaída?

No Sí

72. Fecha en que ocurrió la recaída

/ / DD/MM/AAAA

73. ¿Recibió esquema de quimioterapia de rescate?

No Sí

74. Fecha en que se inició el esquema de quimioterapia de rescate

/ / DD/MM/AAAA

75. ¿Fue llevado a trasplante de progenitores hematopoyéticos?

No Sí

76. ¿Falleció?

No Sí

78. Fecha en que ocurrió la muerte o último contacto vivo.

/ / DD/MM/AAAA

Iniciales de la persona que diligenció ____ ____ ____

Bibliografía

1. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Feb 20;27(6):911–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.18.6916>
2. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer E CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site [Internet]. April. 2018 [cited 2018 Aug 19]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.12
3. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2003 Oct 1;98(7):1337–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.11664>
4. Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2005;130(2):166–73.
5. Stock W, Douer D, Deangelo DJ, Arellano M, Advani A, Damon L, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: Recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(12):2237–53.
6. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 1998 Jun 1;91(11):3995–4019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9596644>
7. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of

- Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Feb;18(3):547–547. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2000.18.3.547>
8. For R, Development THE. THE HYPER-CVAD REGIMEN IN ADULT ACUTE LYMPHOCYTIC. 2000;14(6):1381–96.
 9. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* [Internet]. 2008 Sep 1;112(5):1646–54. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2008-01-130237>
 10. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2012 May;87(5):472–8.
 11. Schafer ES, Hunger SP. Optimal therapy for acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2011;8(7):417–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.77>
 12. Breitenbach K, Stock W. Intergroup Trial C10403 : A Pediatric Treatment Approach to Improve Outcomes in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. 2011;1(2):107–8.
 13. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized Trials or Observational Tribulations? *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Jun 22;342(25):1907–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200006223422511>
 14. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* [Internet]. 1996 May 11;312(7040):1215–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8634569>
 15. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med* [Internet]. 2009 Feb;122(2):114–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934308009522>
 16. ROSENBAUM PR, RUBIN DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* [Internet]. 1983;70(1):41–55. Available from: <https://academic.oup.com/biomet/article->

- lookup/doi/10.1093/biomet/70.1.41
17. D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med [Internet]*. 1998 Oct 15;17(19):2265–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9802183>
 18. Lunceford JK. Correction to: Stratification and weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: a comparative study (*Statistics in Medicine*, (2004), 23, 19, (2937-2960), 10.1002/sim.1903). *Stat Med*. 2017;36(14):2320.
 19. D'Agostino RB. Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation*. 2007;115(17):2340–3.
 20. Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Stat Med [Internet]*. 2008 May 30;27(12):2037–49. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.3150>
 21. Ministerio de salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblásticas y mielode en población mayor de 18 años [Internet]. 2017 [cited 2018 Jul 3]. 37 p. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_Leucemia_Mayores_18años/LEUCEMIAS - profesionalesDIC29_WEB.pdf
 22. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol [Internet]*. 2018 Jan;5(1):e14–24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302617302326>
 23. Issa GC, Kantarjian HM, Yin CC, Qiao W, Ravandi F, Thomas D, et al. Prognostic impact of pretreatment cytogenetics in adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in the era of minimal residual disease. *Cancer [Internet]*. 2017 Feb 1;123(3):459–67. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.30376>
 24. Patel S, Mason CC, Glenn MJ, Paxton CN, South ST, Cessna MH, et al. Genomic analysis of adult B-ALL identifies potential markers of shorter survival. *Leuk Res [Internet]*. 2017 May;56:44–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212617300450>
 25. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang Y-L, Pei D, et al. Targetable Kinase-Activating Lesions in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med [Internet]*. 2014 Sep 11;371(11):1005–15. Available from:

- <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403088>
26. Cruz-rodriguez N, Combata AL, Enciso LJ, Quijano SM, Pinzon PL, Lozano OC, et al. High expression of ID family and IGJ genes signature as predictor of low induction treatment response and worst survival in adult Hispanic patients with B-acute lymphoblastic leukemia. 2016;1–14.
 27. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2017 Aug 15];127(20):2391–405. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/127/20/2391.full.pdf>
 28. Reshmi SC, Harvey RC, Roberts KG, Stonerock E, Smith A, Jenkins H, et al. Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL : a study from the Children ' s Oncology Group. 2018;129(25):3352–62.
 29. Heerema NA, Carroll AJ, Devidas M, Loh ML, Borowitz MJ, Gastier-Foster JM, et al. Intrachromosomal Amplification of Chromosome 21 Is Associated With Inferior Outcomes in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in Contemporary Standard-Risk Children's Oncology Group Studies: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Sep 20;31(27):3397–402. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.49.1308>
 30. Harrison CJ, Moorman A V, Schwab C, Carroll AJ, Raetz EA, Devidas M, et al. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia* [Internet]. 2014 May 29;28(5):1015–21. Available from: <http://www.nature.com/articles/leu2013317>
 31. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Feb;10(2):147–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204508703140>
 32. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, Wu G, Heatley SL, Payne-Turner D, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* [Internet]. 2012 Jan 12;481(7380):157–63. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature10725>
 33. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin,

- and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2004 Dec 15;101(12):2788–801. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.20668>
34. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* [Internet]. 1995 Apr 15;85(8):2025–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7718875>
35. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* [Internet]. 2005 Dec 1;106(12):3760–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105981>
36. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 1995 Sep 15;86(6):2091–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7662956>
37. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, Stella-Holowiecka B, Piatkowska-Jakubas B, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol*. 2008 Jun;142(2):227–37.
38. Hunault M. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genotypical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* [Internet]. 2004 Nov 15;104(10):3028–37. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.02.053>
39. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Oct 18;367(16):1487–96. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1203517>

