

RECOMENDACIÓN 5

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Leucemia Aguda en personas de 15 años y más - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas de 15 años y más con leucemia linfoblástica aguda Philadelphia (+) tratados con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) más quimioterapia ¿Se debe realizar trasplante en primera remisión completa molecular en comparación con no realizarlo?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas de 15 años y más con leucemia linfoblástica aguda Philadelphia (+) tratados con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) más quimioterapia.

Intervención: Trasplante en primera remisión completa molecular.

Comparación: No realizarlo.

Desenlace (outcome): Mortalidad, calidad de vida, sobrevida libre de evento, sobrevida libre de recaída, efectos adversos.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Acute lymphoblastic leukemia” y “Acute myeloid leukemia”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 7 revisiones sistemáticas que incluyen 28 estudios primarios, de los cuales 14 corresponden a ensayos aleatorizados que evalúan el trasplante de células madre para leucemia linfoblástica aguda. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”², en el siguiente enlace: [Trasplante de células madre para la leucemia linfoblástica aguda](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	7 [1-7]
Estudios primarios	14 ensayos aleatorizados [8-21] y 14 observacionales [22-35]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observando que ningún estudio evaluó específicamente a la población de pacientes que alcanzaron remisión luego del tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa más quimioterapia, por lo que se realizó el análisis de evidencia indirecta existente (adultos con leucemia linfoblástica aguda Ph+ en remisión luego de tratamiento con quimioterapia [sin TKI]) [18, 26]. El único ensayo aleatorizado [18] no reportó los resultados separados para Ph+ con y sin la intervención, sino que ambos grupos juntos, por lo cual no fue posible estimar el efecto. Por lo tanto, se utilizó el único estudio observacional pertinente identificado [26] para construir la tabla resumen de resultados.

El resto de los estudios primarios incluidos en la matriz de evidencia no fueron considerados por las siguientes razones: Un ensayo comparó diferentes quimioterapias de inducción [17], cuatro ensayos no evaluaron la población Ph+ [10, 15, 16, 20,] y 4 compararon dos modalidades de trasplante [9, 11, 12, 14]. Además, el resto de los estudios observacionales no se consideraron pertinentes para responder la pregunta de interés [22-25, 27-35].

Metanálisis

Mortalidad



² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Sobrevida libre de progresión



Sobrevida libre de recaída



Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TRASPLANTE EN PRIMERA REMISIÓN COMPLETA MOLECULAR PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON INHIBIDORES DE TIROSINA KINASA MÁS QUIMIOTERAPIA.						
Población	Personas de 15 años y más con leucemia linfoblástica aguda Philadelphia (+) tratados con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) más quimioterapia.					
Intervención	Trasplante en primera remisión completa molecular.					
Comparación	No realizarlo.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN trasplan te	CON traspla nte	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,74 (0,62 a 0,90) -- 1 estudio / 158 personas [26]	866 por 1000	641 por 1000	Diferencia: 225 menos (87 a 329 menos)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Trasplante en primera remisión completa molecular podría disminuir la mortalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado por las revisiones sistemáticas.				--	--
Sobrevida libre de evento	RR 0,70 (0,58 a 0,84) -- 1 estudio / 158 personas [26]	902 por 1000	632 por 1000	Diferencia: 270 menos (144 a 379 menos)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Trasplante en primera remisión completa molecular podría disminuir supervivencia libre de evento. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Sobrevida libre de recaída	RR 0,38 (0,27 a 0,54) -- 1 estudio / 158 personas [26]	829 por 1000	315 por 1000	Diferencia: 514 menos (381 a 605 menos)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Trasplante en primera remisión completa molecular podría disminuir supervivencia libre de recaída. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado por las revisiones sistemáticas.				--	--
IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. * El riesgo SIN trasplante está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo CON trasplante (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).						
¹ El estudio es de diseño observacional. ² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia ya que no es claro si los grupos son comparables (estudio no presenta suficiente información). ³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, ya que no evalúa la población de interés sino que adultos con leucemia linfoblástica aguda Ph+ en remisión luego de tratamiento con quimioterapia (sin inhibidores de tirosina kinasa). Además, no compara contra no realizar trasplante sino que contra quimioterapia. Además, los desenlaces supervivencia libre de evento y supervivencia libre de recaída son sustitutos de calidad de vida.						
Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.						

Referencias

1. Gupta V, Richards S, Rowe J, Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2013;121(2):339-50.
2. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. Acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: temporal trend of outcomes in studies comparing allogeneic transplant with autologous transplant or chemotherapy. *Annals of hematology*. 2013;92(9):1221-8.
3. Orsi C, Bartolozzi B, Messori A, Bosi A. Event-free survival and cost-effectiveness in adult acute lymphoblastic leukaemia in first remission treated with allogeneic transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2007;40(7):643-9.
4. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja M, Kumar A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(10):CD008818.
5. Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Raanani P. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2010;116(14):3447-57.
6. Simnett SJ, Stewart LA, Sweetenham J, Morgan G, Johnson PW. Autologous stem cell transplantation for malignancy: a systematic review of the literature. *Clinical and laboratory haematology*. 2000;22(2):61-72.
7. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(12):2657-63.
8. ALL90. Ueda T, Miyawaki S, Asou N, Kuraishi Y, Hiraoka A, Kuriyama K, Minami S, Ohshima T, Ino T, Tamura J, Kanamaru A, Nishikawa K, Tanimoto M, Oh H, Saito K, Nagata K, Naoe T, Yamada O, Urasaki Y, Sakura T, Ohno R. Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: the ALL90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *International journal of hematology*. 1998;68(3):279-89.
9. Attal M, Blaise D, Marit G, Payen C, Michallet M, Vernant JP, Sauvage C, Troussard X, Nedellec G, Pico J. Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *BGMT Group. Blood*. 1995;86(4):1619-28.
10. Bernasconi C, Lazzarino M, Morra E, Alessandrino EP, Pagnucco G, Resegotti L, Locatelli F, Ficarra F, Bacigalupo A, Carella AM. Early intensification followed by allo-BMT or auto-BMT or a second intensification in adult ALL: a randomized multicenter study. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 1992;6 Suppl 2:204-8.
11. EORTC ALL-3. Labar B, Suci S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G, Peetermans M, Stryckmans P, Willemze R, Feremans W, Jaksic B, Bourhis JH, Burghouts JP, de Witte T. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients ≤ 50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica*. 2004;89(7):809-17.
12. EORTC ALL-4. Labar B, Suci S, Muus P, et al. Stem cell transplantation in ALL: a donor versus no donor comparison in the EORTC ALL-4 study. *Leuk Res*. 2007;31.

13. Fiere D, Broustet A, Leblond V, Maraninchi D, Castaigne S, Flesch M, Varet B, Vernant JP, Milpied N, Troussard X. Comparison of chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation as postinduction regimen in adult acute lymphoblastic leukemia: a preliminary multicentric study. *Haematology and blood transfusion*. 1990;33:409-12.
14. GOELAL02. Hunault M, Harousseau JL, Delain M, Truchan-Graczyk M, Cahn JY, Witz F, Lamy T, Pignon B, Jouet JP, Garidi R, Caillot D, Berthou C, Guyotat D, Sadoun A, Sotto JJ, Lioure B, Casassus P, Solal-Celigny P, Stalnikiewicz L, Audhuy B, Blanchet O, Baranger L, Béné MC, Ifrah N. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood*. 2004;104(10):3028-37.
15. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Foroni L, Paietta E, Litzow MR, Marks DI, Durrant J, McMillan A, Franklin IM, Luger S, Ciobanu N, Rowe JM. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111(4):1827-33.
16. LALA 85. Dhédin N, Dombret H, Thomas X, Lhéritier V, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Vey N, Kuentz M, Reman O, Witz F, Delannoy A, Kovacsovics T, Bradstock K, Charrin C, Boucheix C, Gabert J, Blaise D, Fièrè D, Vernant JP. Autologous stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis of the LALA-85, -87 and -94 trials. *Leukemia*. 2006;20(2):336-44.
17. LALA 87. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Huguet FR, Reiffers J, Sebban C, Lepage E, Thomas X, Fièrè D. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2000;14(6):1353-66, x.
18. LALA 94. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics T, Delannoy A, Fegueux N, Fenaux P, Stamatoullas A, Vernant JP, Tournilhac O, Buzyn A, Reman O, Charrin C, Boucheix C, Gabert J, Lhéritier V, Fiere D. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(20):4075-86.
19. MRC UKALL XA. Richards SM, Bailey C, Chessells J, Durrant J, and Prentice G. Bone Marrow Transplant (BMT) for High-Risk Childhood and Adult ALL in First Remission Compared with Chemotherapy. *Br J Haematol*. 1996;
20. PETHEMA ALL-93 . Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Moreno MJ, del Potro E, Torm M, Rivas C, Besalduch J, Sanz MA, Ortega JJ. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica*. 2005;90(10):1346-56.
21. Sebban C, Lepage E, Vernant JP, Gluckman E, Attal M, Reiffers J, Sutton L, Racadot E, Michallet M, Maraninchi D. Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;12(12):2580-7.
22. Bassan R, Pogliani E, Casula P, Rossi G, Fabris P, Morandi S, Lambertenghi-Deliliers G, Vespignani M, Lerede T, Rambaldi A, Borleri G, Spedini P, Cortelezzi A, Izzi T, Coser P, Broccia

- G, Corneo G, Barbui T. Risk-oriented postremission strategies in adult acute lymphoblastic leukemia: prospective confirmation of anthracycline activity in standard-risk class and role of hematopoietic stem cell transplants in high-risk groups. *The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association*. 2001;2(2):117-26.
23. Bishop MR, Logan BR, Gandham S, Bolwell BJ, Cahn JY, Lazarus HM, Litzow MR, Marks DI, Wiernik PH, McCarthy PL, Russell JA, Miller CB, Sierra J, Milone G, Keating A, Loberiza FR, Giralt S, Horowitz MM, Weisdorf DJ. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone marrow transplantation*. 2008;41(7):635-42.
 24. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, van't Veer MB, van Oers MH, Schouten HC, Ossenkoppele G, Sonneveld P, Maertens J, van Marwijk Kooy M, Schaafsma MR, Wijermans PW, Biesma DH, Wittebol S, Voogt PJ, Baars JW, Zachée P, Verdonck LF, Löwenberg B, Dekker AW. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*. 2009;113(6):1375-82.
 25. De Witte T, Awwad B, Boezeman J, Schattenberg A, Muus P, Raemaekers J, Preijers F, Strijckmans P, Haanen C. Role of allogeneic bone marrow transplantation in adolescent or adult patients with acute lymphoblastic leukaemia or lymphoblastic lymphoma in first remission. *Bone marrow transplantation*. 1994;14(5):767-74.
 26. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman AV, Durrant IJ, Marks DI, McMillan AK, Litzow MR, Lazarus HM, Foroni L, Dewald G, Franklin IM, Luger SM, Paietta E, Wiernik PH, Tallman MS, Goldstone AH. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood*. 2009;113(19):4489-96.
 27. Forman SJ, Chao N, Niland JC, et al.. Intensive chemotherapy or bone marrow transplantation for adult ALL in first complete remission: A Phase III trial [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 1995;
 28. Gupta V, Yi QL, Brandwein J, Minden MD, Schuh AC, Wells RA, Chun K, Kamel-Reid S, Tsang R, Daly A, Kiss T, Lipton JH, Messner HA. The role of allogeneic bone marrow transplantation in adult patients below the age of 55 years with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a donor vs no donor comparison. *Bone marrow transplantation*. 2004;33(4):397-404.
 29. Hallböök H, Hägglund H, Stockelberg D, Nilsson PG, Karlsson K, Björkholm M, Linderholm M, Wahlin A, Linder O, Smedmyr B, Swedish Adult ALL Group. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: the Swedish Adult ALL Group experience. *Bone marrow transplantation*. 2005;35(12):1141-8.
 30. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Ganser A, Heil G, Koch P, Freund M, Diedrich H, Rühl H. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123-31.
 31. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, Chevallier P, Buzyn A, Delannoy A, Chalandon Y, Vernant JP, Lafage-Pochitaloff M, Chassevent A, Lhéritier V, Macintyre E, Béné MC, Ifrah N, Dombret H. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(6):911-8.

32. Mksić M, Nemet D, Labar B, Bogdanić V, Radman I, Zupancić-Salek S, Kovacević-Metelko J, Aurer I, Maravić N. Chemotherapy versus allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. Transplantation proceedings. 1993;25(1 Pt 2):1268-70.
33. Oh H, Gale RP, Zhang MJ, Passweg JR, Ino T, Murakami H, Ohno R, Rowlings PA, Sobocinski KA, Tanimoto M, Tomonaga M, Weisdorf DJ, Horowitz MM. Chemotherapy vs HLA-identical sibling bone marrow transplants for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. Bone marrow transplantation. 1998;22(3):253-7.
34. Zander AR, Keating M, Dicke K, Dixon D, Pierce S, Jagannath S, Peters L, Horwitz L, Cockerill K, Spitzer G. A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for adults with acute leukemia of poor prognosis in first complete remission. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1988;6(10):1548-57.
35. Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, Gale RP, Messerer D, Klein JP, Löffler H, Sobocinski KA, Thiel E, Weisdorf DJ. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. The Acute Lymphoblastic Leukemia Working Committee. Annals of internal medicine. 1995;123(6):428-31.