

**PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE EL LINFOMA DE BURKITT (LB) EN
PACIENTES ADULTOS (A PARTIR DE 15 AÑOS)**

Servicio: Unidad de Hematología-Hemoterapia

Fecha de entrega: Enero de 2010

Destinatario: Facultativos Especialistas

Reg: PCM PT 034

CONTROL DE MODIFICACIONES		
DESCRIPCION	Nº Versión	Fecha Edición
Creación: Virginia Quirós Redondo Perla Salama Bendayán	1	04/01/10

Revisado: Raquel Barba, Mauro Ourezabal Fecha: 19-1-2010 Firma	Aprobado: Dirección Médica Fecha: 19-1-2010 Firma
--	---

INTRODUCCIÓN:

El Linfoma de Burkitt es un linfoma no Hodgkin de rápido crecimiento, por lo que el diagnóstico debe realizarse lo antes posible y se debe iniciar el tratamiento lo antes posible.

El tratamiento del Linfoma de Burkitt ha evolucionado en los últimos años: desde los clásicos BFM pasando por los protocolos tipo HyperCVAD hasta los protocolos actuales que buscan disminuir la toxicidad con la misma eficacia terapéutica.

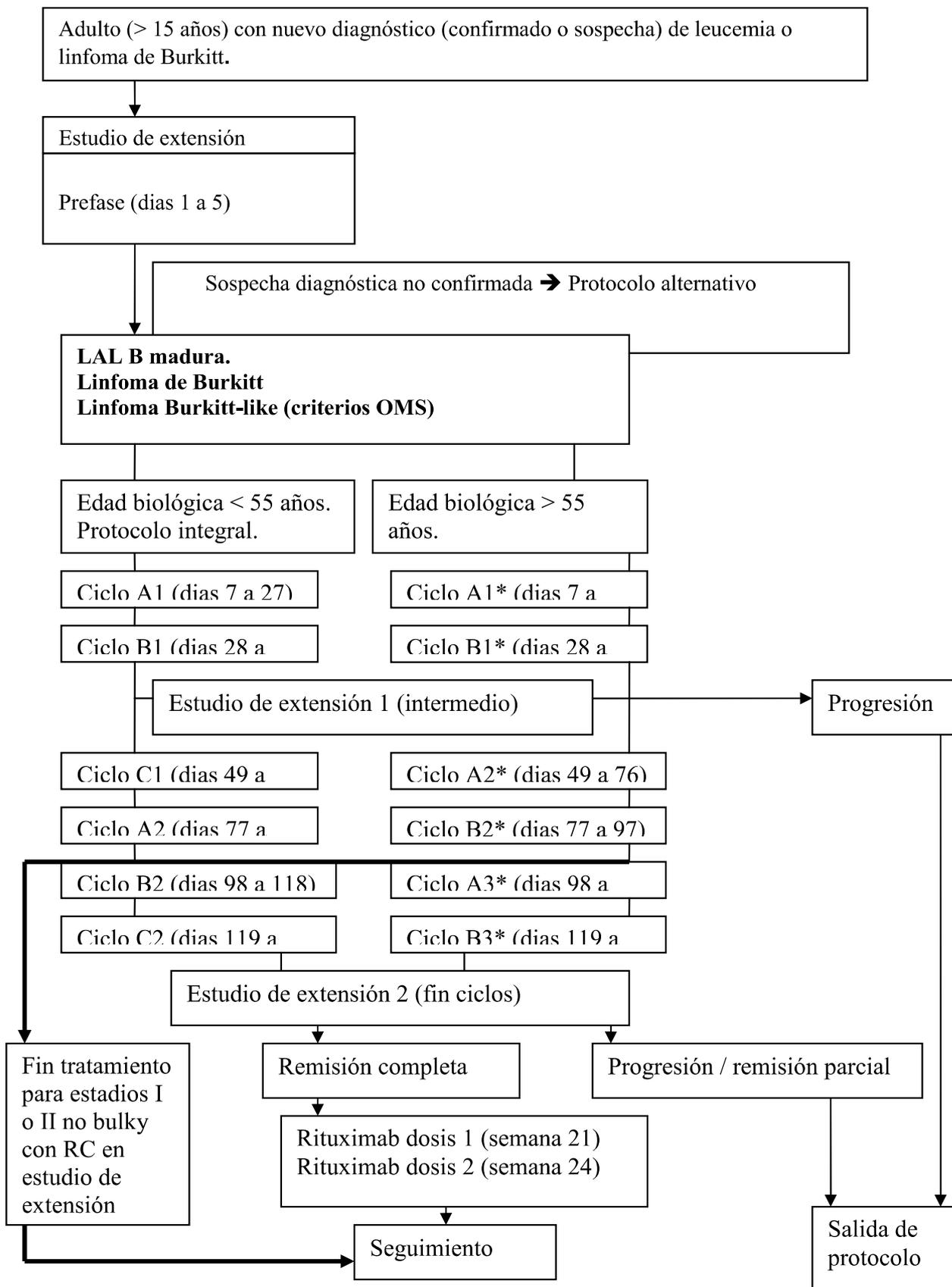
El tratamiento actual es el mismo en un principio que para una leucemia linfoblástica L3 (Burkitt) por lo que el seguimiento por el hematólogo durante el tratamiento debe ser exhaustivo dado los efectos secundarios de la quimioterapia y las complicaciones derivadas del tratamiento y de la enfermedad.

Así mismo es importante ponerse en contacto con el centro trasplantador de médula ósea para avisar de la existencia del caso y del protocolo terapéutico en curso.

El protocolo que a continuación se presenta está basado en el protocolo de Pethema Burkitt_Mab.

Sin embargo en hematología dado los cambios constantes de las clasificaciones, índices pronósticos y tratamiento, ante un nuevo paciente es imprescindible revisar la vigencia del tratamiento antes de iniciar el mismo.

Por último, no hay que olvidar que los tratamientos deben ser individualizados.



Los pacientes deberán cumplir los siguientes criterios

- Linfoma de Burkitt (incluido el linfoma de Burkitt-like).
- Edad \geq 15 años.
- Ausencia de complicaciones graves relacionadas con LAL3/LB o segunda enfermedad:
 - Complicaciones graves, no controlables, por ejemplo, sepsis, neumonía con hipoxia, shock, hemorragia al establecer el diagnóstico
 - Insuficiencia renal no condicionada por el linfoma/leucemia
 - Insuficiencia cardiaca o hepática grave
 - Enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva grave que no permite tratar al paciente con quimioterapia intensiva
 - Linfoma secundario tras quimioterapia o radioterapia previa o trasplante de órganos, o segundo tumor maligno en actividad.
 - Alergia conocida a proteínas extrañas.

- No Tratamiento previo con citostáticos excepto:

Linfoma de Burkitt (Excepción: administración a corto plazo de glucocorticoides \leq 7 días, administración única de vincristina o ciclofosfamida, o de un ciclo de CHOP).

De otro tumor maligno hace más de 5 años.

- Embarazo/lactancia.
- Enfermedad psiquiátrica grave u otros trastornos en que el paciente pueda no entender la explicación ni cooperar con el tratamiento.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se emplearán los criterios diagnósticos de la OMS (WHO) para diagnosticar a un paciente como afecto de una leucemia o linfoma de Burkitt y, en consecuencia, como potencial candidato a tratamiento según el protocolo.

Por tanto se deberá demostrar la presencia de células B maduras de fenotipo característico (CD19, CD20, CD79a o CD22 además de IgM en membrana con restricción de cadena ligera y negatividad para TdT, CD34, CD5 y CD23) y alguna de las traslocaciones características por citogenética convencional [t(8;14), t(2;8) o t((8;22)] o traslocación de *MYC* por alguna técnica alternativa (FISH) en una muestra citológica (médula ósea, LCR, líquido pleural o ascítico o PAAF de masa) o bloque de tejido (masa o biopsia de médula ósea).

Estudio fenotípico recomendado

	cCD22	CD19	CD79a	CD34	CD10	TdT	sCD22	CD20	CD38	CD45	C μ	SIg
Pro-B	+	±	+	+	-	+	±	-	++	±	-	-
Comun	+	+	+	±	++	+	+	±	+	±	-	-
Pre-B	+	+	+	-	+	+	+	+	±	+	+	- / ±
B madura	+	±	+	-	±	±	±	+	±	+	-	+

Estudio genético recomendado

1. Convencional (cultivo de 24 h y bandas G): t(8;14)(q24;q32), t(8;22) o t(2;8)
2. Análisis FISH (sonda LSI *c-MYC*/IgH).
3. Genética molecular: Estudio de reordenamiento clonal de las cadenas pesadas de las Ig (IgH) y de las ligeras kappa o lambda.

La toma de material para el análisis cromosómico **debe realizarse antes de iniciar** el tratamiento citorreductor. Se necesita siempre **aspirado de médula ósea**, ya que aproximadamente en el 25 % de los casos no se consigue demostrar anomalías cromosómicas en sangre periférica.

Estudio de extensión

Obligatorios: TC torácica, abdominal y pélvica, estudio de LCR y de médula ósea y exploración ORL. Opcionales en función de valoración clínica: estudio por PET, RM, biopsia hepática o otras exploraciones de imagen o invasivas.

El estadio se determina según la **clasificación de Ann-Arbor**:

Estadio I:	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación de una región ganglionar única o • Existencia de un foco extraganglionar localizado único (E)
Estadio II:	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación de 2 ó más regiones ganglionares a un lado del diafragma o • Afectación de un foco extraganglionar localizado (E) con afectación de una o varias regiones ganglionares a un lado del diafragma o • Existencia de varios focos extraganglionares localizados (E) con o sin afectación de una o varias regiones ganglionares a un lado del diafragma
Estadio III:	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación de 2 ó más regiones ganglionares a ambos lados del diafragma o • Afectación de uno o varios focos extraganglionares localizados (E) con o sin afectación de una o varias regiones ganglionares, de forma que existe afectación a ambos lados del diafragma.
Estadio IV:	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación diseminada de uno o varios órganos extra linfáticos con o sin afectación ganglionar • La afectación de la <u>médula ósea</u> o el <u>hígado</u> se considera estadio IV

El bazo, timo, anillo de Waldeyer se consideran regiones ganglionares

Afectación extraganglionar (E):

Manifestación de linfoma limitada fuera del tejido linfático por relación anatómica estrecha o crecimiento directo. Dos o varias manifestaciones extraganglionares del mismo tipo se deben incluir en los estadios II o III.

Ejemplos de estos focos extraganglionares: órbita, senos paranasales, mucosa nasal, boca, lengua, glándulas salivares, tiroides, pleura, mama, peritoneo, ascitis, hígado, páncreas, riñones, glándulas suprarrenales, vejiga, testículos, ovarios, útero, piel, partes blandas, hueso, SNC.

Sígnos B:

- Pérdida de más del 10 % del peso corporal en los últimos 6 meses y/o
- Fiebre superior a 38 °C y/o
- Sudación nocturna sin ningún otro síntoma reconocible

Enfermedad voluminosa:

Ganglios linfáticos, conglomerado de tumor o tumor mediastínico > 7,5 cm de diámetro mayor.

PRUEBAS INICIALES

a. Imprescindibles

- Anamnesis, exploración física. Valoración del estado general del paciente.
- Muestra histológica o citológica válida para el estudio morfológico y fenotípico. Muestra celular valorable para citogenética convencional y/o FISH.
- Mielograma o biopsia medular incluyendo también fenotipo y citogenética.
- Citología de líquido cefalorraquídeo.
- TC torácica y abdominal/pélvica.
- ECG
- Serologías para VHB, VHC y VIH.

b. Recomendables / opcionales

- Ventriculografía isotópica.
- Estudio fenotípico en LCR.
- Estudio fenotípico / molecular para seguimiento de enfermedad mínima residual.
- Otras exploraciones en función del contexto clínico (particularmente PET y RM).

DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Con el objetivo de evitar el síndrome de lisis tumoral y, a la vez, disponer de tiempo para confirmar el diagnóstico, se iniciará un tratamiento de prefase tan pronto como se hayan practicado todas las pruebas diagnósticas y de estudio de extensión.

En pacientes con edad biológica hasta 55 años se seguirá el tratamiento con seis ciclos de tratamiento intensivo: bloques A, B y C que se repetirán para completar seis ciclos (A1-B1-C1-A2-B2-C2)

En pacientes de edad biológica superior a 55 años, el bloque C (metotrexato + citarabina a altas dosis) no se administrará y los bloques A y B se administrarán en versión matizada, en tres repeticiones para completar también 6 ciclos totales (A1*-B1*-A2*-B2*-A3*-B3*)

Los pacientes que se encuentren en remisión completa recibirán como tratamiento adicional dos dosis de rituximab con tras semanas de diferencia (semanas 21 y 24 desde el diagnóstico).

Los pacientes con estadios iniciales I o II no voluminosa y con RC en el estudio de extensión intermedio (tras dos ciclos) podrán finalizar el tratamiento precozmente tras cuatro bloques de tratamiento (A1-B1-C1-A2 en jóvenes o bien A1*-B1*-A2*-B2* en edad avanzada). Estos pacientes no requerirán dosis adicionales de rituximab.

Se efectuarán reevaluaciones de la enfermedad tras dos ciclos y tras seis ciclos de tratamiento. La progresión tras dos ciclos de tratamiento o la remisión parcial o menor tras seis ciclos son criterios de retirada del estudio por fracaso.

Prefase

Para evitar un síndrome agudo de lisis tumoral, antes de empezar el tratamiento deben adoptarse todas las medidas de soporte necesarias. Entre estas se encuentran especialmente:

- Fluidoterapia: el objetivo es eliminar 2,5 l/24 horas
- Mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado
- Control del peso corporal una vez al día
- Si la diuresis es insuficiente: furosemida
- Alopurinol 300 mg/día VO durante 3-8 días*
- Alcalinización de la orina: bicarbonato sódico; objetivo: pH urinario > 7,0
- Controles de laboratorio: Hemograma, coagulación, Na, K, Ca, fosfato, ácido úrico, creatinina, equilibrio ácido-base, cada 12-24 horas

* En los pacientes con factores de riesgo de desarrollo de un síndrome de lisis tumoral debe considerarse el uso de **rasburicasa** (Fasturtec®) (0,2 mg/kg y día, 3-5 días). Deberán tenerse en cuenta los parámetros siguientes previos al inicio del tratamiento:

- Enfermedad voluminosa o LDH > 10 veces LSN.
- Hiperuricemia (> 8 mg/dl).
- Insuficiencia renal.

El tratamiento de prefase consistirá en:

Ciclofosfamida 200 mg/m ² EV (1 h)	Días 1 – 5
Prednisona 60 mg/m ² PO o EV en bolus	Días 1 – 5
Metotrexato 12 mg intratecal (IT diagnóstica y terapéutica)	Día 1

Pausa terapéutica el día 6

Ciclos

Tras la pausa terapéutica de la prefase (día 6) todos los pacientes recibirán un bloque A (pacientes de <55 años de edad biológica) o A*(pacientes de edad avanzada). Ambos ciclos tienen una duración de 6 días (días 7 a 12 del tratamiento) seguidos de 15 días para la recuperación hemoperiférica durante los cuales se recomienda usar factores de crecimiento para mantener la intensidad terapéutica siempre que sea posible.

IMPORTANTE: Los pacientes de más de 55 años que sigan el protocolo para biológicamente menores reducirán de todas maneras el metotrexato a un tercio de dosis (500 mg/m²).

Ciclo A1. Días 7 a 27.

Rituximab	375 mg/m ²	EV infusión progresiva	Día 7
Metotrexato	1500* mg/m ²	EV infusión de 24 horas	
			Día 8
Dexametasona	10 mg/m ²	PO o EV bolus	
			Días 8,9,10,11,12
Ifosfamida	800 mg/m ²	EV en 1 hora	Días 8,9,10,11,12
Vincristina	2 mg	EV bolus	Día 8
Etopósido (VP16)	100 mg/m ²	EV en 1 hora	Días 11, 12
Citarabina	150 mg/m ²	EV e 1 hora cada 12 horas	Días 11, 12

Profilaxis triple intratecal

Días 8 y 12

Citarabina	40 mg	IT	
Metotrexato	15 mg	IT	
Dexametasona	4 mg	IT	

* Si > 55 años la dosis de metotrexato es de 500 mg/m².

Ciclo A1* (pacientes de edad avanzada) . Días 7 a 27.

La versión matizada del ciclo A (A*) incluye dosis menores de metotrexato, ifosfamida, tenipósido y citarabina y suprime la vincristina (puesto que en pacientes de edad avanzada se administrarán tres ciclos B y por tanto tres dosis en total de este fármaco). También se sustituye el tratamiento triple intratecal por metotrexato intratecal solo (y tan solo una dosis puesto que no habrá ciclos sin tratamiento intratecal).

Rituximab	375 mg/m ²	EV infusión progresiva	Día 7
Metotrexato	500 mg/m ²	EV infusión de 24 horas	Día 8
Dexametasona	10 mg/m ²	PO o EV bolus	Días 8,9,10,11,12
Ifosfamida	400 mg/m ²	EV en 1 hora	Días 8,9,10,11,12
Etopósido (VP16)	60 mg/m ²	EV en 1 hora	Días 11, 12
Citarabina	60 mg/m ²	EV e 1 hora cada 12 horas	Días 11, 12

Profilaxis intratecal con metotrexato

Día 8

Metotrexato	15 mg	IT	
-------------	-------	----	--

No es necesario practicar un estudio de extensión tras el primer ciclo puesto que todos los pacientes recibirán el segundo cuando la recuperación hemoperiférica lo permita. Se recomienda practicar un mielograma en los casos de LAL-L3 puesto que en caso de persistencia de la infiltración se deberá iniciar el segundo ciclo incluso sin recuperación de las cifras hemoperiféricas.

El segundo ciclo de tratamiento es un ciclo B (pacientes de <55 años biológicos) o B* (pacientes de edad avanzada). También tiene una duración de seis días (28 a 33 del tratamiento) seguido de dos semanas para la recuperación con apoyo de factores de crecimiento si es necesario. En los ciclos B la ifosfamida rota a ciclofosfamida y el tenipósido y citarabina se rotan a una antraciclina (doxorubicina).

Ciclo B1. Días 28 a 48.

Rituximab	375 mg/m ²	EV infusión progresiva	Día 28
Metotrexato	1500* mg/m ²	EV infusión de 24 horas	Día 29
Dexametasona	10 mg/m ²	PO o EV bolus	Días 29 a 33
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	EV en 1 hora	Días 29 a 33
Vincristina	2 mg	EV bolus	Día 29
Doxorrubicina	25 mg/m ²	EV en 15 min	Días 32 y 33

Profilaxis triple intratecal

Días 29 y 33

Citarabina	40 mg	IT	
Metotrexato	15 mg	IT	
Dexametasona	4 mg	IT	

* Si > 55 años la dosis de metotrexato es de 500 mg/m².

Ciclo B1* (pacientes de edad avanzada). Días 28 a 48.

La versión matizada del ciclo B (B*) incluye dosis menores de metotrexato y vincristina, el reso de fármacos no se modifican. El tratamiento intratecal es con metotrexato solamente.

Rituximab	375 mg/m ²	EV infusión progresiva	Día 28
Metotrexato	500 mg/m ²	EV infusión de 24 horas	Día 29
Dexametasona	10 mg/m ²	PO o EV bolus	Días 29 a 33
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	EV en 1 hora	Días 29 a 33
Vincristina	1 mg	EV bolus	Día 29
Doxorrubicina	25 mg/m ²	EV en 15 min	Días 32 y 33

Profilaxis intratecal con metotrexato

Día 29

Metotrexato	15 mg	IT	
-------------	-------	----	--

Tras dos ciclos de tratamiento se efectúa la primera re-evaluación completa. Los pacientes en progresión saldrán de protocolo. Continuarán con el tercer ciclo los pacientes en RP, RCu o RC.

El tercer ciclo de tratamiento para pacientes con edad biológica menor a 55 años es un bloque C. Este ciclo no incluye alquilante ni antraciclina, el tenipósido rota a etopósido y concluye con dosis altas de citarabina. Por este motivo en este ciclo no se administrará tratamiento intratecal y tras los seis días de tratamiento (49 a 54) es conveniente un reposo terapéutico más largo, de tres semanas (días 55 a 76). En pacientes en el protocolo intensivo pero edad cronológica > 55 años se matizarán tanto la dosis de metotrexato (al 33%) como la de citarabina (al 50%).

Para pacientes de > 55 años no se contempla el ciclo C por su toxicidad, por lo que el tercer ciclo de tratamiento será nuevamente un ciclo A* (ciclo A2*).

Ciclo C1 (pacientes de edad biológica < 55 años). Días 49 a 76.

Rituximab	375 mg/m ²	EV infusión progresiva	Día 49
Metotrexato	1500* mg/m ²	EV infusión de 24 horas	Día 50
Dexametasona	10 mg/m ²	PO o EV bolus	Días 50 a 54
Vindesina	3 mg/m ² (max 5 mg)	EV bolus	Día 50
Etopósido (VP16)	250 mg/m ²	EV en 1 hora	Días 53 y 54
Citarabina	2 g/m ²	EV en 3 horas cada 12 horas	Día 54

* Si > 55 años la dosis de metotrexato es de 500 mg/m² y la dosis de citarabina 1g/m².

Ciclo A2* (pacientes de edad avanzada) . Días 49 a 76. Igual a ciclo A1*.

Recolección de progenitores (opcional)

En centros donde por protocolo se recojan progenitores para un eventual autotrasplante de progenitores se recomienda intentar la movilización tras la recuperación de citarabina a dosis altas (bloque C en pacientes jóvenes). Para seguir un esquema común se recomienda hacerlo tras el bloque A2* en pacientes de más de 55 años.

Cuarto ciclo de tratamiento y conclusión precoz de tratamiento para estadios localizados.

El cuarto ciclo de tratamiento será nuevamente un ciclo A para pacientes jóvenes (ciclo A2, días 77 a 97) y un ciclo B para pacientes de edad avanzada (ciclo B2*, días 77 a 97).

Tras el cuarto ciclo de tratamiento se podrá concluir el tratamiento en los pacientes que cumplan los dos requisitos siguientes:

Estadio inicial localizado (I o II no voluminoso).

RC tras los dos primeros ciclos.

Los ciclos quinto y sexto de tratamiento en pacientes jóvenes serán nuevamente un bloque B (B2, días 98 a 118) y uno C (C2, días 119 a 145) y en pacientes de edad avanzada un bloque A* (A3*, días 98 a 118) y uno B* (B3*, días 119 a 145).

Por tanto, el tratamiento quimioterápico se completaría en 21 semanas si no se producen retrasos de dosis. Pasado este periodo se procedería al estudio de extensión definitivo.

En este estudio de extensión se consideraría como fracaso la persistencia de enfermedad (incluyendo la remisión parcial) y el paciente debería recibir tratamiento de rescate (debe diferenciarse la remisión parcial de la persistencia de masa residual no activa en pacientes con afectación inicial voluminosa).

Los pacientes con RC o RCu se considerarán éxitos terapéuticos y recibirán dos dosis de consolidación con rituximab a dosis estándar (en las semanas 21 y 24 del diagnóstico) para completar ocho dosis totales de rituximab en el plan terapéutico completo

EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Respuesta completa (RC):

- Ningún signo clínico, radiológico, ni de laboratorio (LDH) de enfermedad.
- Ningún compromiso de espacio en los órganos afectados inicialmente.

- Sin afectación en la médula ósea (0-5 % de blastos en la médula ósea).
- *Normalización del hemograma*
Pla_q > 100x10⁹/l, Granul > 1'5x10⁹/l, Hb > 100 g/l, ningún blasto en SP.

RC incierta (RCu)

- Se cumplen todos los criterios de RC.
- Las técnicas de imagen detectan alteraciones residuales que no pueden evaluarse claramente.

Remisión parcial (RP)

- Reducción del volumen de afectación global al menos en un 50 %.
- Reducción de al menos 50% de infiltración en médula ósea (con no más del 25 % de blastos en la médula ósea).
- Ningún blasto en sangre periférica.

Ningún cambio (NC):

- Existe todavía tejido linfomatoso o infiltración medular.
- Ninguna masa ha aumentado más del 25 % en el diámetro mayor.
- No se cumplen los criterios de una RP (reducción menor al 50%).

Progresión (PRO):

- Reparición de los síntomas.
- Nuevas manifestaciones linfáticas o extraganglionares.
- Claro aumento de las manifestaciones del linfoma (> 25 % en comparación con los hallazgos iniciales) o aumento de la infiltración medular en leucemia.

Recidiva (REC). Un criterio es suficiente:

- Reparición de los síntomas al menos 2 meses después de la RC o la RCu
- Nuevas manifestaciones linfáticas, extraganglionares o medulares.
- Aumento de las manifestaciones del linfoma superior al 25 %

Fracaso del tratamiento

Los criterios para considerar el tratamiento como fracasado antes de su finalización son los siguientes:

Evaluación de la respuesta precoz (tras los dos primeros ciclos): se considera el tratamiento fracasado si tras dos ciclos se objetiva una progresión o no respuesta. Los pacientes que se hallen en RP pueden seguir el protocolo.

Evaluación final: los pacientes que no se hallen en RC o RCu tras seis ciclos de tratamiento se consideran fracasos del tratamiento y quedarán excluidos del protocolo aunque seguirán seguimiento para evaluar su supervivencia global.

Decisión médica

Las causas de esta suspensión pueden ser las siguientes:

- 1.- Enfermedad concomitante nueva, p.ej. insuficiencia renal, tumor maligno secundario, enfermedad psiquiátrica o falta de cumplimiento del tratamiento, que impiden continuar con el tratamiento del protocolo.
- 2.- Toxicidad grave que requiera la suspensión prolongada al tratamiento, una reducción muy importante de la dosis o impida la administración de bloques terapéuticos esenciales.
- 3.- Embarazo.
- 4.- Pérdida de control del paciente o imposibilidad de administrar el tratamiento adecuadamente.
- 5.- Cualquier otra situación que, según el criterio médico, perjudique al paciente si este continúa participando en el estudio.

Fin de tratamiento y seguimiento

Los pacientes en estadios I y II localizado en RC tras los dos primeros ciclos que hayan completado cuatro ciclos de tratamiento y los pacientes en estadio avanzado inicial que completen los seis ciclos y las dos dosis adicionales de rituximab habrán completado el tratamiento previsto y se seguirán determinar su supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Las reestadificaciones de seguimiento (exploración física, analítica y pruebas de imagen) se practicarán cada 3 meses durante el primer año después de la estadificación de fin de tratamiento, cada 6 meses hasta el 4º año y anualmente después de esta fecha.

Consideraciones importantes durante los ciclos de tratamiento

a. Intervalos entre ciclos

El objetivo es conseguir que los bloques terapéuticos se administren en intervalos adecuados para mantener la intensidad de dosis del protocolo, para ello se recomienda el uso de factores estimulantes de la granulopoyesis cuando sea necesario así como otras medidas de soporte. Sin embargo, antes de administrar cada bloque terapéutico deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Resolución al menos a grado 1 de la toxicidad orgánica, particularmente mucositis, del ciclo previo.
- Estado general aceptable
- Granulocitos $> 1 \times 10^9/l$ y plaquetas $> 50 \times 10^9/l$.

b. Tratamiento en pacientes con insuficiencia renal

Si al establecer el diagnóstico la función renal está alterada por infiltración renal linfomatosa o por una obstrucción del flujo urinario por el linfoma, el tratamiento debe realizarse según el protocolo, porque sólo así se conseguirá mejorar la función renal. Con frecuencia, ya en la fase previa al tratamiento se logra reducir claramente la masa tumoral. Para el bloque terapéutico A debe ajustarse la dosis de metotrexato

según la función renal (ver apartado siguiente). Una vez normalizada la función renal, puede administrarse dosis plenas de metotrexato en los siguientes bloques terapéuticos.

Indicaciones de la radioterapia.

En caso de ser necesaria la radioterapia se realizará tras finalizar (6 bloques).

Irradiación local del tumor residual al final del tratamiento (después de los bloques C2 o B3*) en masas voluminosas iniciales:

Indicación: Tumor residual (RP) o RC incierta (RCu) después del bloque C2 ó B3*

Irradiación craneal en la afectación inicial del SNC

Indicación: Pacientes con afectación inicial de SNC y dudas clínicas de RC después de completar el tratamiento intratecal completo (tratamiento triple 2-3 veces por semana hasta negativización de LCR más dos dosis seguido de plan terapéutico estándar en ciclos siguientes).

Manejo de fármacos

Rituximab:

Primera infusión: Infusión intravenosa por una vía aparte; se recomienda una velocidad de infusión inicial de 50 mg/hora; tras los primeros 30 minutos puede aumentarse la dosis de forma escalonada cada 30 minutos a razón de 50 mg/hora hasta alcanzar un valor máximo de 300 mg/hora.

Siguientes infusiones: Las infusiones siguientes pueden iniciarse con una velocidad de infusión de 100 mg/hora, que posteriormente puede aumentarse a intervalos de 30 minutos a razón de 100 mg/hora hasta alcanzar un valor máximo de 400 mg/hora.

Problemas: Síndrome de lisis tumoral en la primera infusión
Síndrome de "liberación de citocinas"
Reacciones anafilácticas

Vigilancia estrecha, especialmente durante/después de la primera infusión.

Metotrexato:

- Requerirá determinación de metotrexatemias a partir de la 24 horas de finalizada la infusión y rescate con ácido folínico (leucovorin).
- Infusión: 1/10 de la dosis global calculada en 30 minutos.
9/10 en una infusión prolongada durante 23 ½ horas con 3.000 ml/m² (si es posible) y líquidos (glucosa 5 % con 40 meq de bicarbonato sódico/l y 20 meq ClK/l).
- Diuresis forzada: 40 mg de furosemida después de 6 y 12 horas.
- Alcalinización de la orina: pH urinario > 7,5 antes, durante y al menos 48 horas después de la infusión de MTX.
- Determinación de los niveles de MTX y rescate con ácido folínico.
- Aspectos prácticos de la hidratación .

Rescate con leucovorin con dosis altas de metotrexato

Según la experiencia pediátrica, se realiza un rescate reducido con leucovorin. Este rescate se practica después de todos los ciclos MTX-AD.

Determinaciones de los niveles de MTX

Nivel sérico de MTX: **24 y 48** horas después de comenzar la infusión de MTX

El nivel de MTX a las 36 y ,60 horas debe determinarse también en caso de niveles de alarma a las 24 horas (MTX > 150 µmol/l o sospecha clínica de mala eliminación de MTX: aumento significativo de la creatinina, reducción de la diuresis a pesar del tratamiento con furosemida).

Rescate con leucovorin

Procedimiento estándar para controlar de forma adecuada la evolución de las concentraciones de MTX

Si la evolución de niveles de metotrexate es correcta:

El nivel de MTX:

- en la hora 24: MTX < 150,0 $\mu\text{mol/l}$
- en la hora 36: MTX < 3,0 $\mu\text{mol/l}$
- en la hora 42: MTX < 1,0 $\mu\text{mol/l}$
- en la hora 48: MTX < 0,4 $\mu\text{mol/l}$

administración de leucovorin:

- hora 36: 60 mg/m^2 i.v.
- hora 42: 30 mg/m^2 i.v.
- hora 48: 15 mg/m^2 i.v.
- hora 54: 15 mg/m^2 i.v.

* siempre horas después de comenzar la infusión de MTX

Si las concentraciones no evolucionan normalmente deberá determinarse la concentración de MTX cada 12 horas. El rescate se iniciará en cuanto aumente la concentración y mantener leucovorin 30 mg/m^2 cada 6 horas i.v. hasta MTX < 0, 25 $\mu\text{mol/l}$.

Ifosfamida/ciclofosfamida:

- Balance de líquidos; aporte de líquidos y diuresis (mínimo 2.000 ml/24 h)

Vincristina/vindesina

Observar dosis máximas: VCR: 2 mg (1 mg en pacientes mayores) y VDS: 5 mg.

- **Efectos secundarios más importantes**

Alteraciones neuromusculares (neuropatía periférica con parestesias, parestesias, dolores neurálgicos, estreñimiento, ileo paralítico), náuseas, vómitos, diarrea, mielodepresión, alopecia, reacciones de hipersensibilidad, convulsiones.

- **Medidas acompañantes**
- Profilaxis del estreñimiento.

- Controles neurológicos regulares.
- Reducción de la dosis en los casos de toxicidad neurológica un 50 % si aparecen parestesias intensas retirada a si aparecen paresias o síntomas de íleo
- Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática.

Citarabina

- Infusión de citarabina antes de la infusión de tenipósido.

Doxorrubicina

- Administración intravenosa en 15 minutos. Vigilancia de la cardiotoxicidad.
Precoz: alteraciones del ritmo cardíaco (aumento de la frecuencia, prolongación del QT, ESSV, ESV, taquicardias supraventriculares y ventriculares)
Tardía: cardiomiopatía irreversible con insuficiencia cardíaca.
- ECO o ECG antes de la primera administración y controles de seguimiento.
- No debe superarse una dosis total de 550 mg/m² (DNR y ADR)
- Reducir la dosis en la insuficiencia hepática, porque las antraciclinas no se metabolizan en el hígado:
 - con bilirrubina > 2 mg/dl al 50 %
 - con bilirrubina > 5 mg/dl, contraindicada; si la bilirrubina aumenta por la enfermedad de base, reducir la dosis al 50 %

Dosis altas de citarabina:

Efectos indeseables particulares:

- Conjuntivitis, fotofobia, exantema cutáneo maculopapular eritematoso generalizado (principalmente palmar y plantar).
- Neurotoxicidad: disfunción cerebral con disartria, disdiadococinesis y ataxia, nistagmo (riesgo elevado con una creatinina sérica > 1,2 mg/dl, edad > 40 años, fosfatasa alcalina > 3 veces el valor normal)
- Edema pulmonar.

- En la conjuntivitis grave refractaria tratamiento, reacción alérgica grave, síntomas neurológicos graves y transaminasas > 5 veces el valor normal, debe **suspenderse el tratamiento con ARAC-AD.**
- Procedimiento: 1ª administración por la mañana en 3 horas, etopósido al cabo de 6 horas (mediodía/tarde) y 2ª administración por la noche en 3 horas.
- **Profilaxis de la conjuntivitis.**
- **Control:** si aparece nistagmo/ataxia/disartria/disdiadococinesia, interrumpir la infusión.
- La citarabina no puede mezclarse con el metrotexato (incompatible)
- La citarabina puede reducir de forma reversible la concentración plasmática de digoxina; si es necesario, se cambiará el tratamiento a digitoxina.
- La citarabina reduce *in vitro* la sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* a la gentamicina, si es necesario, utilizar otro antibiótico.
- Reducción de la dosis en la insuficiencia renal.

12. Tratamientos de soporte

Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos, para los cuales **se emplearán los protocolos institucionales de cada centro participante.**

- ✓ **Medidas generales**
- ✓ Cuidado de la piel y las mucosas, profilaxis y tratamiento de la mucositis
- ✓ **Profilaxis y tratamiento de la conjuntivitis**
- ✓ **Profilaxis antimicrobiana, antimicótica y profilaxis de PCP**
- ✓ **Vigilancia microbiológica**
- ✓ **Tratamiento antimicrobiano y antimicótico sistémico, de las infecciones por el virus del herpes y CMV, neumonía por *Pneumocystis jiroveci***
- ✓ **Transfusión de componentes sanguíneos**
- ✓ **Hidratación y alcalinización**

Si el recuento de células tumorales o la masa tumoral son altos, además de añadir líquido por vía oral aproximadamente a razón de 2 l/día, hay que administrar aproximadamente 3-4 l de líquidos por vía parenteral y alcalinizar la orina (pH > 7,0) (bicarbonato sódico i.v. o Uralyt U). El tiempo que debe administrarse el suplemento líquido y alcalinizarse la orina depende de la evolución clínica, el pH urinario y el valor de los parámetros renales y la LDH.

Para determinar la cantidad de líquidos diaria y deben tenerse en cuenta las enfermedades acompañantes cardiopulmonares. Debe mantenerse cuidadosamente el balance hidroelectrolítico en los primeros días de la quimioterapia.

- ✓ **Profilaxis de la nefropatía urática (alopurinol, rasburicasa).** Ver apartado específico en la descripción del tratamiento.

- ✓ **Tratamiento antiemético**