

**PROTOCOLO DE MANEJO PARA PACIENTES PEDIATRICOS
CON LINFOMA NO HODGKIN**

Las tasas de supervivencia hasta ahora obtenidas en el Hospital Infantil de México en el tratamiento de los Linfomas no Hodgkin no alcanzan las reportadas en las diversas series. Lo anterior es debido principalmente a la falta de estratificación de los pacientes en subcategorías de acuerdo a características clínicas, de inmunohistoquímica y citogenéticas, alta tasa de abandono y a fallas a tratamiento secundarias a toxicidad.

OBJETIVOS

General

Mejorar las tasas de curación de los pacientes con Linfoma no Hodgkin en el Hospital Infantil de México

Específicos

Mejorar la Estratificación de los pacientes para proporcionar una terapia mejor dirigida

Disminuir la tasa de recaída

Reducir la tasa de abandono

Reducir la mortalidad por complicaciones infecciosas al lo largo del tratamiento

Disminuir las secuelas, incluyendo riesgo de segundas neoplasias

INTRODUCCION

Los linfomas no Hodgkin (LNH) representan un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la proliferación clonal maligna de precursores linfohematopoyéticos que normalmente forman el sistema inmune.

En niños, mas del 90% de los LNH son linfomas de alto grado.

- Linfoma de células grandes
- Linfoma de células pequeñas no hendidas tipo Burkitt
- Linfoma linfoblástico

LINFOMA DE BURKITT Y SUS VARIANTES

Los linfomas de células pequeñas no hendidas tipo Burkitt se dividen en la variedad endémica y esporádica. La primera se manifiesta principalmente por masa mandibular

en la mitad de los casos y también en abdomen, órbita y región paraespinal. La variedad esporádica se presenta en abdomen con mayor frecuencia y después cabeza y cuello. El involucro de ileón distal, apéndice y ciego hace que una de sus presentaciones clínicas sea el abdomen agudo. Esta variedad histológica tiene una alta tasa de curación debido a la biología celular del tumor que lo hace muy quimiosensible. En nuestra institución la mayor parte de los pacientes que ingresan están en etapas avanzadas.

LINFOMA LINFOBLÁSTICO

El linfoma linfoblástico generalmente se presenta como enfermedad supradiaphragmática con y sin invasión extratorácica por que la presentación clínica es con masa mediastinal ocasionando en algunos casos síndrome de vena cava superior. La presentación abdominal aislada no es frecuente. La supervivencia en esta variedad histológica depende en gran parte de la obtención de la remisión. Debido al comportamiento biológico del tumor el tratamiento que se administra es el de leucemias linfoblásticas.

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES

El Linfoma no Hodgkin de Células Grandes (LCG) comprende aproximadamente 30% de los LNH que ocurren en edad pediátrica. Este subtipo histológico muestra un amplio espectro clínico y morfológico tanto en niños como en adultos.

Los avances en las técnicas de inmunotipificación y genética molecular han llevado a un mayor entendimiento de los LCG y de sus distintos orígenes en células T o B. Estos avances han permitido el reconocimiento de subtipos únicos de LCG con base en características clínicas, morfológicas y biológicas descritas en la Clasificación revisada Europeo Americana.

LNH Anaplásico de Células Grandes (LACG)

El LACG representa una entidad distinta de LNH, originalmente descrito por Stain et al en 1985. Estos linfomas representan 10 a 15% de todos los LNH de los niños y alrededor del 40% de los LNH de células grandes. Muestran un curso clínico agresivo, con frecuencia se acompañan de síntomas B y de invasión a sitios no ganglionares como piel, pulmón, hueso y tejidos blandos.

Dentro del ganglio tienen una localización preferentemente paracortical e intrasinusoidal. Se caracterizan por la presencia de células grandes anaplásicas. Su aspecto morfológico es variable, y va de células pequeñas a grandes, algunas semejantes a las de la histiocitosis maligna. Son de inmunofenotipo T o de células nulas, que expresan el antígeno CD30 (previamente llamado Ki-1). La Clasificación Revisada Europeo Americana de Neoplasias Linfoides (REAL) limita el término de Linfoma Anaplásico de Células Grandes sólo a los casos de inmunofenotipo T y nulo e incluye a los linfomas con morfología anaplásica e inmunofenotipo B dentro de las variantes morfológicas de los Linfomas de Células Grandes B. A pesar de ser heterogéneos, estos linfomas tienen varias características comunes: células grandes con núcleos excentricos en forma de herradura, expresión del antígeno CD30 y la presencia de la traslocación t(2;5)(p23;q35) que lleva a la expresión de la proteína de fusión nucleofosmina - cinasa del linfoma anaplásico (NPM/ALK).

El gen de fusión NPM/ALK codifica para una proteína quimérica de 80-kD que consiste en la porción terminal de la molécula de nucleofosmina (aminoácidos 1 a 117) unidos al dominio citoplásmico completo del receptor neuro-específico de tirosina-cinasa ALK. Se piensa que esta proteína de fusión juega un papel clave en la linfomagénesis por la fosforilación aberrante de substratos intracelulares. Se dispone de anticuerpos policlonales y monoclonales dirigidos a la detección de esta proteína de fusión y su expresión se ha demostrado en aproximadamente 60% de los casos de LACG.

El tratamiento de los LACG ha variado significativamente en los diferentes grupos y mientras algunos recomiendan tratamientos cortos e intensos semejantes a los empleados para LNH de células B, otros siguen recomendando esquemas prolongados

Linfomas T Periféricos

Representan un grupo diverso de enfermedades con manifestaciones clínicas variadas. Se componen de células T maduras o postímicas, que expresan CD4 o CD8. Muestran una respuesta a quimioterapia convencional generalmente pobre. Empleando análogos de purinas se han obtenido respuestas de 25 a 60% en pacientes con recaídas o tumores refractarios, con mínima toxicidad. Las tasas más altas de respuesta se han obtenido con pentostatina y gemcitabina. La terapia combinada empleando estos medicamentos y análogos de purinas puede mejorar las tasas de respuesta, aunque con mayor toxicidad. El tratamiento con anticuerpos monoclonales ha surgido en la última década como una alternativa en el tratamiento de estas neoplasias. El Campath-1H, un anticuerpo monoclonal que tiene la capacidad de depletar células T es una terapia efectiva y bien tolerada. Sin embargo ninguna de las terapias disponibles parece ser curativa, pero pueden ser útiles para facilitar el TMO.

LNH de Células B Primarios de Mediastino con Esclerosis

Representan una entidad clínica y patológica distinta de LNH derivados de células B tímicas maduras. Se caracterizan por la proliferación difusa de células grandes de citoplasma claro, tienen un patrón de crecimiento invasivo y muestran distintos grados de esclerosis que dan el típico patrón de compartimentalización las células tumorales son de origen B y expresan CD79a, CD19, CD20, and CD22, pero no CD5 ni CD10. Son característicamente negativos para Ig G y para CD21, lo que indica su origen en células tímicas medulares. Clínicamente se caracterizan por grandes tumores mediastinales que con frecuencia invaden estructuras adyacentes al mediastino y el tejido pulmonar y comúnmente se acompañan de síndrome de compresión de vena cava superior, el sitio más común de afección intratorácica es el riñón y es rara la diseminación a otros órganos extranodales como MO o SNC. Constituye una entidad rara en niños, pero se ha identificado como de excelente pronóstico cuando

EVALUACION INICIAL (Común en las distintas variedades histológicas)

Exámenes basales de laboratorio

A todos los pacientes con sospecha de Linfoma de Células Grandes se les deberá realizar

- Biometría Hemática completa
- Química Sanguínea: urea, creatinina, ácido úrico, glucosa
- Electrolitos séricos: sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio
- Función hepática: transaminasas, bilirrubinas, proteínas séricas
- Pruebas de coagulación: TP, TTP
- Otros: deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina

Estudios de gabinete:

- Radiografía de tórax en proyecciones PA y lateral
- TC de la región afectada o RMN en caso de localización primaria en tejidos blandos
- Ecocardiograma con determinación de fracción de eyección ventricular y fracción de acortamiento

Biopsia de Ganglio o Sitio Afectado

Siempre que sea posible debe realizarse una biopsia excisional del sitio sospechoso como parte de la evaluación inicial

Una biopsia con aguja fina puede ser suficiente en algunos casos para documentar recaída cuando ya se ha clasificado el linfoma.

Toma y procesamiento de las muestras de Médula Osea para Biopsia y Aspirado

El estudio de Médula Osea (MO) es importante tanto para evaluación de los elementos de la MO normal antes de iniciar tratamiento como para estadificación.

Dado que la probabilidad de identificar invasión a MO incrementa 10 a 20% con múltiples muestras, las biopsias y aspirados deberán tomarse de al menos dos sitios distintos.

Las biopsias y aspirados de MO deberán reportarse como positivas (evidencia inequívoca de neoplasia maligna) o negativas (sin agregados o con pocos o circunscritos) o indeterminada (mayor número de agregados, pero sin atipia citológica o en la arquitectura). Debe indicarse también el porcentaje de invasión y el subtipo de linfoma, esto último para describir posibles discordancias con los hallazgos en el sitio primario.

Aspirado

El sitio de punción de médula ósea deberá elegirse de acuerdo a la edad

- tuberosidad anterior de la tibia en menores de 3 meses
- cresta iliaca posterior: sitio de elección en la mayoría de los casos (la cresta iliaca anterior es alternativa en los casos de difícil toma)

Tomar dos muestras con diferentes jeringas

- La primera muestra debe ser de 0.2 a 0.3 mL y emplearse para los frotis que deberán ser 5 por lo menos y en todos los casos deberá teñirse con Wright
- La segunda muestra se hará con jeringa de 10 ó 20 mL que contenga 0.5 mL de heparina y deberán aspirarse 5 mL. Esta muestra se reservará para inmunotipificación con anticuerpos monoclonales por Citometría de Flujo o análisis citogenético en casos particulares y cuando por alguna razón se realice inmunotipificación y se demuestre una pequeña población clonal de células B, la MO deberá ser interpretada como normal dado que no hay estudios clínicos que demuestren un peor pronóstica en este grupo de pacientes.

Biopsia

Siempre que sea posible deben tomarse biopsias grandes (el tamaño ideal es de 1.5 a 2 cms.). Las muestras deberán ser incluidas inmediatamente en formol.

Punción Lumbar

Deberá realizarse en todos los casos, teniendo las siguientes precauciones:

- realizar examen de fondo de ojo cuando existan datos de hipertensión endocraneana y diferir la punción si existe papiledema, hemorragia retiniana o sospecha clínica de hipertensión intracraneana.
- realizar TC de cráneo en los casos en que se tenga sospecha de hemorragia o hipertensión intracraneanas
- interrumpir la punción si el líquido sale con alta presión
- transfundir concentrados plaquetarios si la cuenta plaquetaria es menor de 50,000 y corregir otras alteraciones de coagulación cuando estén presentes.
- evitar punción en área de piel en que sea evidente la presencia de infección
- Cuando se tenga certeza en el diagnóstico, podrá administrarse quimioterapia intratecal de acuerdo al esquema recomendado por edad (ver mas adelante)

Estudios Adicionales

Para evaluar respuesta o progresión de la enfermedad se han propuesto una serie de estudios, aunque no todos son necesarios en todos los casos

Gammagrafía con Galio 67 (67Ga)

El papel preciso de la gammagrafía con ⁶⁷Ga para evaluar el status de los LNH no está bien definido. Este procedimiento parece tener utilidad limitada en la mayoría de los LNH. Casi todos los datos disponibles son de linfomas de células grandes. La mayoría de los datos recientes demuestran que este estudio es más útil que las radiografías, tomografías y examen clínico y se ha identificado una correlación entre la positividad de enfermedad residual identificada con ⁶⁷Ga (en presencia de remisión clínica) y la posibilidad de recurrencia. En los estudios de SPECT (Single-Photon Emission Tomography) empleando ⁶⁷Ga se ha encontrado elevada sensibilidad y especificidad

Resonancia Magnética de Médula Osea

Se ha sugerido que este estudio puede mejorar la exactitud en la precisión del compromiso de la MO, aunque no se emplea como un recurso diagnóstico de rutina.

Diagnóstico y Clasificación

El diagnóstico de sospecha de Linfoma no Hodgkin deberá hacerse con base en las manifestaciones clínicas, exploración física y hallazgos de laboratorio y el diagnóstico de certeza será establecido mediante la biopsia del ganglio o sitio entranodal afectado.

- **Morfológico:** la clasificación se basará en los criterios de la OMS y la REAL (ver anexos)
- **Inmunológico:** los Linfomas no Hodgkin serán clasificados desde este punto de vista en
 - o precursores de células B
 - o células B maduras
 - o células T inmaduras
 - o células T maduras (periféricos o postímicos)
 - o células NK

de acuerdo a la positividad de los anticuerpos monoclonales (anexo 1 B)

- **Citogenético**
 - o **Alteraciones numéricas** las células neoplásicas serán analizadas y clasificadas de acuerdo a la ploidia
 - o **Alteraciones estructurales:** incluyen la traslocación 2;5 (que es característica del Linfoma anaplásico de células grandes), y traslocaciones que afectan la región 14q32 (que se presentan en aproximadamente la mitad de los casos de LCG B)

Para la clasificación genética se emplean los siguientes recursos

- **Análisis citogenético con técnica de bandeo:** en este estudio se buscarán alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales, visibles en el examen microscópico (ver protocolo correspondiente)
- **Estudio molecular:**
- en LNH de Células Grandes
 - Traslocación 2;5 no detectable en el examen citogenético de los linfomas anaplásicos. Puede realizarse por medio de FISH o RT-PCR
 - Proteína ALK: expresión de la fusión anterior, puede estar o no presente y se busca por inmunohistoquímica en el material fijado en parafina.

Estudios Especiales durante el Tratamiento (dependiendo del esquema empleado o de las manifestaciones de toxicidad asociadas)

- 1.- Ecocardiograma con determinación de fracción de eyección y de acortamiento
- 2.- Velocidad de Conducción Nerviosa
- 3.- Resonancia Magnética Nuclear de caderas
- 4.- Audiometría.
- 5.- Gamagrafía renal

ESTADIFICACION

Estadio I

Afección de una sola región ganglionar o tumor extranodal único con excepción de mediastino y abdomen

Estadio II

Tumor extranodal único con invasión de ganglios linfáticos regionales
Dos o mas áreas ganglionares u órganos extranodales a un solo lado del diafragma
Tumor del tracto gastrointestinal) generalmente del área ileocecal con o sin invasión de ganglios mesentéricas asociados, que es completamente resecable.

Estadio III

Dos tumores extranodales únicos a ambos lados del diafragma
Dos o más regiones ganglionares a ambos lados del diafragma
Cualquier tumor primario intratorácico (mediastinal, pleural o tímico)
Enfermedad intraabdominal extensa
Cualquier tumor paraespinal o epidural, sin importar el compromiso de otros sitios

Estadio IV

Cualquiera de los hallazgos arriba mencionados, con invasión inicial al sistema nervioso central, médula ósea o ambos

* Basado en el Sistema de Estadificación propuesto por Murphy

ESTRATIFICACION DE LOS PACIENTES

Tomando en cuenta características histológicas, inmunohistoquímicas, citogenéticas, algunas características clínicas y etapa, los casos serán estratificados de la siguiente forma

ANAPLASICO y LNH CÉLULAS B

PRONOSTICO	FAVORABLE	DESFAVORABLE
HISTOLOGIA	Cualquiera	cualquiera
INMUNOHISTOQUIMICA	ALK positivos (en LACG)	ALK – y CD 56 + (en LACG)
DESHIDROGENASA LACTICA	<800 UI/L	>800 UI/L
ETAPA	I, II, III	IV
CITOGENETICA	t 2;5 (en LACG)	
LOCALIZACION	Mediastinal de células B con esclerosis	SNC TESTICULAR Extensa invasión a hueso
SNC STATUS	SNC 1	SNC2, SNC3
RESPUESTA A TRATAMIENTO INICIAL	RC, RC no confirmada	Respuesta parcial, enfermedad estable o progresión

Linfomas T Cutáneos

Dentro de la Variedad Histológica Células Grandes Todos los Linfomas T son de células T maduras y la estratificación de los pacientes debe hacerse con base en la entidad clínica definida por las características de presentación

Tratamiento

LNH de Células Grandes

El tratamiento dependerá de la variedad histológica y estratificación

Anaplásico (ALK +), LNH células Grandes B

Etapas Tempranas I y II

Esquema COMP

Ciclofosfamida (CF): 1200 mg/m² dosis DU

Vincristina (VCR) 1.5 mg/m² IV DU en bolo después de la dosis de CF

Methotrexate (MTX) 300 mg-m² IV DU en infusión corta (día X)

Dexametasona (Dexa) o Prednisona (PDN): 6 mg/m² (60 mg/m² en caso de emplearse PDN) por vía oral dividida en 4 dosis/día

Etapas Avanzadas III y IV

Esquema Total B Modificado

Terapia Inicial (de inducción): es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga neoplásica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. Incluye tratamiento semanal al SNC por 4 dosis.

Al terminar esta fase debe evaluarse la respuesta a tratamiento para demostrar o descartar remisión (ver Evaluación de la Respuesta más adelante)

Ciclofosfamida: 300 mg/m² dosis c/12 hrs por 6 dosis (1800 mg totales)

Vincristina 1.5 mg/m² IV DU en bolo después de la última dosis de CF

Doxorrubicina 30 mg-m² IV DU en infusión corta (después de la 4^a dosis de CF)

Etopósido 300 mg/m² (en lugar de Doxo para pacientes con infiltración primaria a SNC)

Mantenimiento: el objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona maligna. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento presintomático al SNC.

MEDICAMENTOS

Parte A

Ciclofosfamida (CF): inicia una vez establecido el diagnóstico (día 0) a dosis de 300 mg/m² c/12 hrs por vía intravenosa por un total de 6 dosis.

Vincristina (VCR): Se administra a dosis de 2 mg/m² (con tope de 2 mg) en mayores de 10 Kg ó de 0.05 mg/m² en menores de 10 Kg. Por vía intravenosa, en bolo. Su aplicación será los días 3, 10 y 17 del tratamiento durante la etapa inicial, posteriormente sólo el día 3

Doxorrubicina (Doxo): se dará a dosis de 30 mg/m² con disminución al 50% en menores de un año y desnutridos de tercer grado e incrementos subsecuentes del 25% si hay buena tolerancia. Se administra por vía intravenosa en infusión de una hora el día 3 en ciclos subsecuentes deberá valorarse su administración en casos de mucositis grado 3 y 4 de la OMS, ante evidencia de infección con o sin fiebre o si la Biometría Hemática muestra leucocitos totales <800 o plaquetas < 50,000, cuando la Hb sea < 8 deberá transfundirse paquete globular a 15 mL/Kg.

Etopósido (VP-16): emplear en lugar de doxorrubicina en los casos que se presenten con infiltración primaria a SNC. Se administra a dosis de 300 mg/m² en infusión de 3 horas con vigilancia de la TA, incrementando el tiempo de infusión si se presenta hipotensión arterial . Se aplica el día 3 cada ciclo A, junto con la dosis de VCR

Parte B

Arabinósido de Citosina (Ara-C): Se administra a dosis de 200 mg/m² en infusión de 24 horas por dos días (días 1 y 2)

Methotrexate (MTX). Se administra a dosis de 2 o 5 mg/m² en infusión de 24 horas el día 3.

En todos los casos se deberá hacer interrogatorio y exploración física completa con especial atención en la presencia de ascitis, edema u otro tercer espacio y datos de falla renal o hepática y registrar datos de toxicidad a MTX en ciclos previos. Todos los pacientes deberán contar con los siguientes exámenes de laboratorio antes de cada aplicación de MTX:

Biometría Hemática completa con cuenta diferencial y cuantificación de de plaquetas

Pruebas de función renal: urea y creatinina

Electrolitos séricos: sodio, potasio y calcio

Pruebas de función hepática: transaminasas, bilirrubinas (BI, BD, BT), proteínas séricas (sólo realizar antes del primer ciclo diagnóstico)

Dosis de MTX

La dosis empleada en este esquema se ajustará de acuerdo a lo siguiente

2 gramos/m²: recibirán esta dosis todos los pacientes de buen pronóstico

5 gramos/m²: está dosis será empleada sólo en casos de infiltración primaria a SNC o testículo y en pacientes que muestren enfermedad estable o progresión después la primera parte del primer ciclo.

Administración de MTX

Hidratación con solución glucosada al 5% 3000 mL con 50 mEq de bicarbonato/L 8 horas previas al inicio del medicamento

Dosis de carga: el 20% de la dosis se administra en forma de bolo IV

I Infusión: 80% de la dosis se administra en infusión de 24 horas diluido en solución glucosada a 3000 mL/m²/día con 50 mEq de bicarbonato/L. El pH urinario debe ser vigilado al menos una vez por turno durante la infusión y deberá administrarse un bolo de bicarbonato de sodio a dosis de 12 mEq/m² si el pH urinario es de 6.0 y a dosis de 25 mEq/m² si el pH es <6.0; en caso de que se presente alcalosis sistémica que limite el uso de bicarbonato, deberá emplearse acetazolamida a dosis de 500 mg/m² vía oral cada 6 a 8 hrs. En los pacientes con evidencia de disfunción renal o eliminación retardada durante la infusión, deberá considerarse un tiempo de infusión menor a 24 hrs.

Niveles de MTX

Deben tomarse niveles a las 23 y 42 horas de iniciado el medicamento. La primera cifra será de utilidad para estimar el nivel de medicamento alcanzado en estado estacionario con la dosis empleada y el segundo valor estima la eliminación del fármaco.

Niveles adicionales (c/12 a 24 hrs) son necesarios cuando el nivel a las 42 hrs sea ≥ 1.0 uM (1.0 umol/L) o cuando se presenten manifestaciones de toxicidad por MTX

Administración de Acido Fólnico

El rescate con Leucovorín deberá iniciar a las 36 hrs de comenzada la infusión de MTX y repetirse cada 6 hrs por un total de 5 dosis (o mas de acuerdo a los niveles de MTX). Las primeras tres dosis se darán IV y las subsecuentes pueden administrarse vía oral cuando se haya visto que el en primer ciclo con MTX el paciente no mostró toxicidad al fármaco.

La dosis inicial de Acido Fólnico dependerá de la dosis de MTX y los niveles del medicamento

MTX 2g/m²: Leucovorín 10 mg/ m² cada 6 hrs por 5 dosis

MTX 5g/m²: Leucovorín 15 mg/ m² cada 6 hrs por 5 dosis

La dosis de leucovorín deberán ajustarse de acuerdo a los niveles de MTX: si el nivel de MTX a las 42 hrs es >1.0 uM deberá aumentarse la dosis siguiendo el

normograma (ver anexo) y continuar hasta que los niveles del medicamento desciendan a $<0.1 \mu\text{M}$ ($0.1 \mu\text{mol/L}$). En pacientes con niveles de MTX $>10 \mu\text{M}$ a las 42 hrs deberá mantenerse hidratación y considerarse el uso de hemodialisis y carboxipeptidasa

Deberá incrementarse la dosis inicial de leucovorín cuando se presente toxicidad gastrointestinal grado 3 ó 4 recurrente.

En los pacientes que toleran bien las altas dosis de MTX , sin retraso en la excreción, se puede considerar la administración de rescates orales en los cursos subsecuentes.

Medidas Profilácticas

- Inmunización contra Hepatitis B al diagnóstico (1ª dosis) en todos los pacientes que no cuenten con esta vacuna
- Trimetoprim/Sulfametoazol a dosis de 5 mg/Kg/día en dos dosis diarias los días viernes, sábado y domingo.

Seguimiento del paciente durante la terapia inicial

- Revisión en consulta externa los días 10 y 20 los primeros dos ciclos, posteriormente sólo si hubo toxicidad
- Biometría Hemática y DHL los días 10 y 20

RETRASOS EN LA TERAPIA INICIAL

En los pacientes que hayan presentado complicaciones infecciosas o de otro tipo durante la terapia de inducción, la continuación del tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, de la quimioterapia recibida y de la respuesta de la neoplasia al tratamiento recibido.

- 1) Esquema inicial completo o incompleto, con respuesta completa: continuar esquema a partir del ciclo en que se interrumpió.
- 2) Esquema inicial completo o incompleto, con respuesta parcial: dar nuevamente terapia inicial y continuar mantenimiento de acuerdo al esquema inicialmente seleccionado.
- 3) Esquema inicial completo o incompleto, con recaída o progresión después del retraso: considerar cambio de esquema

TRATAMIENTO PRESINTOMÁTICO AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Tiene el objetivo de reducir el número de recaídas a este sitio empleando diferentes estrategias que en este protocolo incluyen la administración regional de quimioterapia

(por vía intratecal) y el empleo de altas dosis de MTX. Ningún paciente recibirá RT al SNC como parte del tratamiento presintomático.

QUIMIOTERAPIA INTRATECAL (QT IT).

Es necesario definir el status de la enfermedad en Sistema Nervioso Central (SNC) al diagnóstico

SNC1: ausencia de blastos

SNC2: < 5 leucocitos/uL con evidencia de blastos en el examen de citocentrífuga

SNC3: > 5 leucocitos/uL con evidencia de blastos en el examen de citocentrífuga o afección a pares craneales

Methotrexate (MTX), Dexametasona y Arabinósido de Citosina (Ara-C) en un programa de dosis de acuerdo a edad

Edad	MTX	Dexametasona	Ara-C
< 1 a	6	0.5	12
1 - 2 a	8	0.	16
2 a 3 a	10	0.6	20
3 - 9 a	12	0.8	25
> 9 a	15	1	30

- Siempre deberán tomarse las precauciones señaladas para el procedimiento de punción lumbar.
- Si no existe contraindicación para su uso, deberá aplicarse los días 0, 7, 14 y 21 en los pacientes con LCR negativo al diagnóstico y dos veces por semana hasta negativizar + 2 dosis adicionales, en aquellos pacientes con enfermedad en SNC al diagnóstico
- El resultado del LCR deberá siempre ser verificado el día de su toma.

QT IT en mantenimiento

- Una dosis en cada ciclo

RADIOTERAPIA AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se empleará únicamente en los casos en que se demuestre enfermedad en SNC al diagnóstico, en cuyo caso iniciará al documentarse remisión

Dosis Craneal: 24 Gy

Dosis a Medula Espinal: 15 a18 Gy

Dosis adicionales en caso de formaciones sólidas

Durante la Radioterapia el paciente alternará el siguiente esquema de quimioterapia.

Semana 1: 6MP + MTX

Semana 2: VCR + Dexametasona

INFILTRACION TESTICULAR AL DIAGNOSTICO

Cuando se sospeche infiltración testicular deberá realizarse biopsia de ambos testículos.

Una vez comprobado el diagnóstico, el paciente recibirá el esquema de tratamiento asignado

La radioterapia testicular deberá iniciar el día 8 de la terapia inicial. La dosis será de 24 Gy a ambos testículos

FALLA A LA TERAPIA INICIAL

Esquema Refractario

Con FEC-G

TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA

Esta opción deberá considerarse en los pacientes con **LACG ALK negativo** (particularmente aquellos CD56 +) y en los pacientes con **LNH T periféricos**

EVALUACION DE LA RESPUESTA

Respuesta Completa (RC)

1.- Desaparición completa de la enfermedad clínicamente detectable y de la evidencia radiográfica de la enfermedad, todos los síntomas clínicos relacionados con la enfermedad si estaban presentes antes del tratamiento y normalización de las alteraciones bioquímicas definitivamente atribuibles a la enfermedad (DHL)

2) Todos los ganglios y grupos ganglionares aumentados de tamaño, deben haber regresado a un tamaño normal (≤ 1.5 cm en su diámetro transversal máximo para ganglios que eran mayores de 1.5 cm antes del tratamiento). Los ganglios previamente afectados que estaban entre 1.1 y 1.5 cm en su diámetro transversal máximo antes del tratamiento, deben haber disminuido a < 1 cm después del tratamiento o a más del 75% de la suma de los diámetros máximos antes del tratamiento

3) Si el bazo se consideró aumentado de tamaño por tomografía antes del tratamiento, debe haber disminuido de tamaño y no debe ser palpable al examen físico. Sin embargo no puede especificarse un tamaño normal dadas las dificultades para evaluar con exactitud el tamaño del hígado y el bazo. Por ejemplo, bazos que se consideraban normales contenían linfoma, mientras que un bazo crecido no necesariamente refleja la presencia de linfoma, sino variaciones anatómicas, volumen sanguíneo, el uso de factores estimulantes de colonias u otras causas. La determinación del volumen esplénico o del índice esplénico por TAC es laboriosa y no muy usada.

Ningún nódulo macroscópico detectable por imagen en cualquier órgano debe estar presente. De igual forma, otros órganos considerados crecidos antes del tratamiento debido al linfoma, tales como hígado y riñones, deben haber disminuido en tamaño.

4) Si había invasión a la médula ósea antes del tratamiento, el infiltrado debe desaparecer en aspirados y biopsias de médula ósea subsecuentes tomados del mismo sitio. La muestra en que se hace esta evaluación, debe ser adecuada (aprox. 20 mm). Al momento, los estudios de citometría de flujo o citogenéticos no se consideran parte de la evaluación de rutina para documentar persistencia de la enfermedad.

Respuesta Completa/no confirmada

Requiere que se cumplan los criterios 1 y 3 arriba mencionados, pero con uno o más de las siguientes características

- 1) Un ganglio linfático residual mayor de 1.5 cm en su diámetro transversal máximo que ha regresado en más del 75% en la suma de los diámetros máximos en comparación con el tamaño original.
- 2) MO indeterminada: incremento en el número o tamaño de los agregados sin atipia citológica o en la arquitectura.

Respuesta Parcial

1.- Disminución μ 50% en la suma de los diámetros máximos de los seis ganglios o masas ganglionares dominantes. Estos ganglios o masas deben seleccionarse de acuerdo a las siguientes características:

- (a) Deben ser claramente medibles en por lo menos dos dimensiones perpendiculares
- (b) Deben ser de regiones del cuerpo tan distantes como sea posible
- (c) Deben incluir las regiones mediastinal y retroperitoneal cuando estos sitios estén comprometidos

2.- Ningún incremento en el tamaño de otros ganglios, hígado o bazo.

3.- Los nódulos esplénicos o hepáticos deben disminuir en por lo menos 50% en la suma de los diámetros máximos

4.- Con la excepción de los nódulos hepáticos y esplénicos, la invasión a otros órganos se considera susceptible de ser evaluada, pero no enfermedad medible

5. La evaluación de la MO es irrelevante para determinar RP dado que es evaluable y no enfermedad medible, sin embargo si es posible el tipo celular debe ser especificado en el reporte

6. Ningún sitio nuevo de enfermedad.

Enfermedad estable

Se define como menor que la RP, pero no es enfermedad progresiva

Recaída

1.- Reparición de cualquier lesión o incremento en μ 50% en el tamaño de sitios previamente comprometidos

2.- Incremento $>$ 50% en el diámetro máximo de cualquier ganglio previamente identificado mayor de 1 cm en su eje menor o en la suma de los diámetros máximos de más de un ganglio

Enfermedad Progresiva (en RP o no respondedores)

1.- $>$ 50% de incremento del nadir de la suma de los diámetros máximos de cualquier ganglio previamente identificado como anormal para los pacientes con respuesta parcial o no respondedores.

2.- Aparición de cualquier nueva lesión durante o al final del tratamiento

Métodos para evaluar la Respuesta

La respuesta debe ser evaluada en base a criterios clínicos, radiológicos y patológicos (MO o biopsias de las lesiones en casos particulares).

- 1) La tomografía computada es el estándar para la evaluación de la enfermedad ganglionar. Se recomienda realizar TC de tórax, abdomen y pelvis, aún cuando estas áreas no hayan estado previamente comprometidas, dado el patrón impredecible de recurrencia en LNH
- 2) Los estudios deben realizarse dentro del primer mes de concluida la fase inicial (criterio modificado por mi). Este intervalo puede variar con el tipo de linfoma y el tratamiento. Un periodo más largo para la evaluación puede ser más apropiado cuando el tiempo anticipado de respuesta sea mayor y viceversa.
- 3) El aspirado y biopsia de MO sólo deben ser realizados para confirmar respuesta completa si este sitio fue inicialmente positivo o si están indicados clínicamente por la presencia de alteraciones en la biometría hemática o en el frotis de sangre periférica.
- 4) Las biopsias de ganglio u otras lesiones deberán reservarse para casos en que exista verdadera duda de si se trata o de actividad y puede intentarse biopsia por punción cuando se haya clasificado inicialmente al linfoma y la lesión sea accesible.

Seguimiento

La vigilancia después del tratamiento debe basarse en el juicio clínico (sitios involucrados, sitios esperados de recaída, manifestaciones clínicas, etc.), tomando en cuenta algunos puntos

Los elementos más sensibles en la detección de recaídas son

- Examen físico
- Gammagrafía con Galio
- DHL

El seguimiento basado en estudios radiográficos estándar y pruebas sanguíneas no son efectivos para detectar recaídas preclínicas en LNH de células grandes.

Se recomienda que los estudios no sean específicos del sitio primario y que la frecuencia de los estudios este determinada por el riesgo de recaída de cada paciente, especialmente si hay una terapia de rescate potencialmente curativa.

Después de la evaluación hecha al completar el tratamiento el seguimiento clínico con toma de BH y determinación de DHL será mensual, con estudios de imagen cada 3 meses durante el primer año, evaluación clínica, BH y DHL trimestral, con estudios de imagen cada 6 meses durante el segundo y tercer años, con estudios de imagen indicados en casos de hallazgos clínicos relevantes; semestral durante los siguientes 2 años y anual después del 5º año. Deben evitarse los estudios de imagen excesivos, cuyo valor no está demostrado.

Evaluación del Resultado

- 1) Supervivencia Libre de Evento: tiempo entre el diagnóstico y la falla a tratamiento por cualquier causa (recaída, muerte o abandono durante tratamiento)
- 2) Supervivencia Global: tiempo entre el diagnóstico y la muerte por cualquier causa
- 3) Sobrevida Libre de Progresión: tiempo entre el diagnóstico y la progresión o muerte por LNH
- 4) Sobrevida Libre de Enfermedad: tiempo entre la fecha en que se documenta remisión completa y la fecha en que se documenta progresión

Nota: en LNH estos resultados son más relevantes que las tasas de respuesta

LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS PEQUEÑAS NO HENDIDAS

FASE I – INDUCCIÓN

A.

CICLOFOSFAMIDA 300 mg/m² Iv cada 12 horas por 6 dosis día 1 a 3

ADRIAMICINA 50mg/m² IV DU día 4

VINCRISTINA 1.5mg IV DU días 4 y 11

QT IT día 4

B.

METOTREXATE 200mg m² en bolo seguido por 800mgm² en infusión de 24 horas día 21

ARA-C 400mgm² en infusión continua de 48 horas iniciando inmediatamente después de terminada la infusión de metotrexate.

FASE II. INTENSIFICACION

Se repiten dos cursos A-B tan pronto se obtenga recuperación hematológica.

LINFOMA LINFOBLASTICO

Se incluirán en el protocolo HIM 2003 para leucemia linfoblásticas agudas de alto riesgo. En el caso de tratarse de estadíos I y II se administrará el protocolo hasta la semana 70. En el caso de estadíos III y IV se continuará hasta finalizar la semana 100.