

REPUBLICA DEL PERU



RESOLUCION JEFATURAL

Surquillo, 20 de setiembre de 2019

VISTO:

El Memorando N° 1020-2019-DIMED/INEN, de la Dirección de Medicina, el Informe N° 268-2019-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos de la Dirección de Control de Cáncer, el Memorando N° 677-A-2019-DICON/INEN de la Dirección de Control del Cáncer, el Memorando N° 924-2019-OGPP/INEN de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 104-2019-OO-OGPP/INENF de la Oficina de Organización y el Informe N° 982-2019-OAJ/INEN de la Oficina de Asesoría Jurídica; y,

CONSIDERANDO:

Que a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

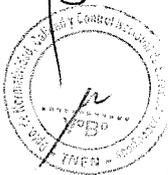
Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el diario oficial El Peruano, el 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF - INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones de sus diferentes Órganos y Unidades Orgánicas;

Que, la Dirección de Medicina, solicita mediante Memorando N° 1020-2019-DIMEND/INEN, de fecha 20 de setiembre de 2019, la revisión y validación para su respectiva aprobación de los Documentos Técnicos: "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adolescentes y Adultos", "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de Linfoblástica Aguda en Niños" y del "Documento Técnico para el Tratamiento Médico Oncológico del Linfoma de Hodgkin Clásico";

Que, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, indica mediante Informe N° 268-2019-DNCC-DICON/INEN, de fecha 20 de setiembre de 2019, que los anteproyectos elaborados por la Dirección de Medicina, se encuentra factible de ser aprobados;

Que, la Dirección de Control del Cáncer mediante Memorando N° 677-A-2019-DICON/INEN, de fecha 20 de setiembre de 2019, solicita a la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la revisión y validación correspondiente de los "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adolescentes y Adultos", "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de Linfoblástica Aguda en Niños" y del "Documento Técnico para el Tratamiento Médico Oncológico del Linfoma de Hodgkin Clásico";

Que, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto mediante Memorando N° 924-2019-OGPP/INEN de fecha 20 de setiembre de 2019, remite a la Oficina de Asesoría Jurídica, los



actuados al respecto para la validación de los proyectos de Documentos Normativos denominados: "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adolescentes y Adultos", "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de Linfoblástica Aguda en Niños" y del "Documento Técnico para el Tratamiento Médico Oncológico del Linfoma de Hodgkin Clásico" en el cual alcanza la Opinión Técnica formulada por la Oficina de Organización mediante el Informe N° 104-2019-OO-OGPP/INEN, en el cual concluye con opinión favorable sobre tales Documentos Técnicos;

Que, mediante Informe N° 982-2019-OAJ/INEN, de fecha 20 de setiembre de 2019, la Oficina de Asesoría Jurídica señala que los proyectos denominados "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adolescentes y Adultos", "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de Linfoblástica Aguda en Niños" y del "Documento Técnico para el Tratamiento Médico Oncológico del Linfoma de Hodgkin Clásico", cumplen con la estructura mínima señalada en la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, de fecha 10 de julio de 2019, por lo cual instituye que es viable aprobar tales proyectos, el cual tiene por finalidad brindar los lineamientos del tratamiento de Leucemia Linfática Aguda en niños, Leucemia Linfoblástica Aguda en adolescentes y adultos y tratamiento médico oncológico del Linfoma de Hodgkin Clásico en el INEN;

Que, en mérito al sustento técnico de la Oficina de Organización y del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, para la aprobación del "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adolescentes y Adultos", "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de Linfoblástica Aguda en Niños" y del "Documento Técnico para el Tratamiento Médico Oncológico del Linfoma de Hodgkin Clásico", corresponde emitir el acto resolutivo correspondiente para su aprobación;

Que, contando con los vistos buenos de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Dirección de Medicina, del Departamento de Oncología Médica, del Departamento de Oncología Pediátrica, de la Dirección de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización y de la Oficina de Asesoría Jurídica;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N°001-2017-SA, Ley N° 30518 - Ley de Presupuesto del Sector Público para el Año Fiscal 2019, y la Resolución Suprema N°011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR los Documentos Técnicos siguientes, que en anexo forma parte integrante de la presente resolución.

- "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS".
- "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS"
- "DOCUMENTO TÉCNICO PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO"

ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar a la Oficina de Comunicaciones la difusión de la Presente Resolución Jefatural, así como su publicación en la Página Web Institucional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE.

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS



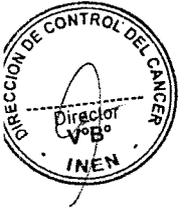
PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS



DIRECCIÓN DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

Lima – Perú
2019



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

Jefe Institucional

M.C. MG. Eduardo Payet Meza

Subjefe Institucional

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Directora General de la Dirección de Medicina

Dra. Silvia Neciosup Delgado

Director Ejecutivo del Departamento de Oncología Médica.

Dr. Henry Gómez Moreno

Autores:

Departamento de Oncología Médica

- M.C. Shirley Quintana Truyenque
- M.C. Jule Vasquez Chavez
- M.C. Lourdes López Chávez
- M.C. Daniel Enriquez Vera

Revisión:

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

- M.C. Iván Belzusrri Padilla.
- M.C. MG Carmela Barrantes Serrano
- Lic. Yoseline Aznarán Isla

Oficina de Organización

- Lic. Angel Winston Riquez Quispe
- Bach. Sharon Flores Salazar

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICASAv. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

ÍNDICE

I	INTRODUCCIÓN	1
II	FINALIDAD	1
III	OBJETIVOS	1
	3.1 OBJETIVO GENERAL	1
	3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	1
IV	ÁMBITO DE APLICACIÓN	2
V	BASE LEGAL	2
VI	CONTENIDO	3
	6.1 DEFINICIONES TECNICO CONCEPTUALES	3
	6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR	3
	6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10	4
	6.4 METODOLOGÍA	4
	6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN	4
	6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN	6
	6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN	6
	6.5 CONSIDERACIONES GENERALES	6
	6.6 CONSIDERACIONES ESPECIFICAS	6
	6.6.1 DEFINICION	6
	6.6.2 CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	7
	6.6.2.1 CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA SEGÚN RIESGO	7
	6.6.2.2 MARCADORES MOLECULARES:	7
	6.6.3 TRATAMIENTO DE LLA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS	8
	6.6.3.1 CONSIDERACIONES MEDICAS DURANTES EL TRATAMIENTO DE LLA	8
	6.6.3.2 MANEJO DE PRIMERA LINEA PARA LLA Ph (-)	9
	6.6.3.3. MANEJO DE PRIMERA LINEA PARA LLA Ph (+)	23
	6.6.3.4 MANEJO DE LLA Ph (-) REFRACTARIO O EN RECAIDA	23
	6.6.3.5 MANEJO DE LLA Ph (+) REFRACTARIO O EN RECAIDA	28
	6.6.4 EVENTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO SISTEMICO	30
	6.7 SEGUIMIENTO	34
VII	RESPONSABILIDADES	35
VIII	ANEXOS	35
	ANEXO N° 1 ABREVIATURAS	35
	ANEXO N° 2 TECNOLOGIA SANITARIA DE CLOFARABINA	37
IX	BIBLIOGRAFÍA	38



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

**DOCUMENTO TÉCNICO:
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS**

I. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia que afecta a los linfocitos de células B o T. Según el registro de cáncer de Lima metropolitana del 2010-2012, la incidencia de leucemias fue de 6 x 100 000, reportándose 1604 casos (con población de 30 millones serían 1800 leucemias al año). Representó el 2.6% de todas las neoplasias y la undécima causa de muerte. (1)

Según la vigilancia epidemiológica del cáncer en el periodo 2006-2011 se registró un total de 5561 neoplasias hematológicas. Así mismo se sabe que cada año fallecen 1350 personas por leucemia. (2). Según el último estudio de carga de enfermedad publicado por la Dirección General de Epidemiología con datos del año 2012, el cáncer con mayor carga a nivel nacional fueron las leucemias con 51835 años de vida saludables perdidos (AVISA) superando al cáncer gástrico (el de mayor carga en estudios previos). (3)

En el 2017 se publicó el Plan Nacional para la atención integral de la leucemia aguda en pacientes de 1 a 21 años, aunque no hay una política para todas las edades. (4) El total de leucemias linfáticas agudas atendidas del 2008 al 2011 fue 1107, el 42% tuvo de 14 a más años siendo atendidos por el departamento de medicina, el promedio de pacientes atendidos por año en el departamento de medicina fue 116 al año, con un promedio de 9.6 pacientes al mes.

La elección del tratamiento depende del subtipo molecular, riesgo, edad y condición de cada paciente siendo la poliquimioterapia asociada a tratamiento target, según el subtipo, la terapia más efectiva. Pese a la intención curativa del tratamiento aproximadamente sólo un 40% alcanzan respuesta completa, el resto de pacientes deberá recibir una segunda línea de tratamiento con menor porcentaje de tasa de curación. (5)

La mayoría de pacientes serán diagnosticados de forma aguda debido a la naturaleza de la enfermedad requiriendo tratamiento inmediato al ser considerado una emergencia oncológica, con una alta tasa de mortalidad.

II. FINALIDAD

Brindar una atención oportuna y de calidad al paciente adolescente y adulto mediante el manejo estandarizado de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar los procedimientos para el diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de los pacientes adolescentes y adultos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2019	Versión V 0.1

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1** Estandarizar los elementos conceptuales, procedimientos de diagnóstico y estadiaje de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de los pacientes adolescentes y adultos.
- 3.2.2** Describir el flujo de manejo de los pacientes adolescentes y adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA).
- 3.2.3** Establecer las alternativas de tratamiento médico oncológico de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de pacientes adolescentes y adultos.
- 3.2.4** Establecer las directrices para el seguimiento: durante y posterior al tratamiento médico oncológico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de pacientes adolescentes y adultos

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones del presente documento técnico son de aplicación y de cumplimiento obligatorio de todo el personal del Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

V. BASE LEGAL

- Ley 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, por la cual se crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud.
- Decreto Supremo N° 004-2013-PCM, que aprueba la Política Nacional de Modernización de la Gestión Pública.
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, que califica al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas como Organismo Público Ejecutor.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y funciones del INEN.



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

- Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA, que incorpora el numeral 8.7 en el capítulo VIII DE Disposiciones Complementarias transitorias de la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios-SISMED", aprobado con Resolución Ministerial N° 116-2018-MINSA.
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".
- Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, que modifica la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Normas Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" aprobada por R.M. N° 540-2011/MINSA.
- Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC. "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas".

VI. CONTENIDO

6.1 DEFINICIONES TÉCNICAS CONCEPTUALES

Sobrevida libre de eventos (SLE): Evento definido como el tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta una recaída, evidencia de progresión de la enfermedad, o muerte (debida a cualquier causa).

Sobrevida global: Periodo de tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.

Leucemia refractaria a tratamiento: Se considera leucemia que no entró en remisión morfológica ni por citometría de flujo después de quimioterapia de inducción y/o múltiples líneas de quimioterapia.

Leucemia en recaída: Se considera cuando se tiene el valor de más de 25 % de blastos en médula ósea, después de haber conseguido remisión morfológica previa.

Remisión completa: Mielograma con menos de 5% de blastos y con enfermedad leucémica menor de 0.01% medido por citometría de flujo de 8 colores.

Enfermedad mínima residual: Enfermedad leucémica mayor o igual 0.01% medido por citometría de flujo de 8 colores.

6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR

Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de adolescentes y adultos.





DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

NOMBRE: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	
CÓDIGO CIE-10	Nombre
C91	Leucemia Linfoide
C91.0	Leucemia Linfoblástica Aguda
C91.7	Otras leucemias linfoides
C91.9	Leucemia linfoide sin otra especificación
C95	Leucemia de células de tipo no especificado

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN

6.4.1.1 Las directrices del tratamiento citotóxico, terapia biológica, seguimiento y detección de eventos adversos contenidos en el presente documento técnico, se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (6), European Society for Medical Oncology (ESMO). (7)

6.4.1.2 La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal de expertos, considerando el año de publicación y de actualización, así como, con un proceso metodológico que describe la jerarquización de la evidencia empleada (Tabla N° 1).

- o La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla N° 1). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1, GPC NCCN)**, según corresponda.

Tabla N° 1: Jerarquización de la evidencia de la NCCN

Categoría de Recomendación	Definición
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2ª	Menor nivel de evidencia pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos
---	--

FUENTE: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019.

- o La European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (Tabla N° 3). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(I, GPC ESMO)**, según corresponda.

Tabla N° 2: Jerarquización de la evidencia de ESMO

Niveles de evidencia	Definición
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.

FUENTE: Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.

6.4.1.3 Con respecto a las directrices del tratamiento citotóxico y terapia biológica.

- o El Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de la leucemia linfoblástica aguda de adolescentes y adultos, considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
- o La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.
- o La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2019	Versión V 0.1

la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según marco normativo vigente.

6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

6.4.2.1 El proceso de implementación inicia con la difusión del documento técnico en el portal web del INEN (<https://portal.inen.sld.pe/>).

6.4.2.2 Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como considerar al presente documento técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), según el marco normativo vigente.

6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

6.4.3.1 La actualización del documento técnico se realizará con una frecuencia anual.

6.4.3.2 La actualización se realizará en un período menor cuando existan:

- ✓ Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
- ✓ Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
- ✓ Indicaciones consideradas en el documento técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

6.5.1 Este documento técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico del médico oncólogo tratante, para la decisión del tratamiento.

6.5.2 La elección del tratamiento médico oncológico se realiza valorando la condición clínica del paciente, los resultados de aspirado de médula ósea, o sangre periférica según morfología, citometría de flujo, cariotipo, panel molecular en cada caso.

6.5.3 El diagnóstico morfológico de leucemia linfoblástica aguda será realizado por el área de hematología especial del Equipo Funcional de Patología Clínica, así mismo la citometría de flujo será revisada en el laboratorio especializado asignado.

6.5.4 El diagnóstico molecular será realizado por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio molecular de otra institución, se aceptarán los resultados de instituciones pertenecientes al MINSA.

6.5.5 Los medicamentos indicados en el presente documento técnico deberán tener aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.6.1 DEFINICIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) comprende un grupo de neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación clonal neoplásica de células progenitoras del linaje linfóide en distintos grados de diferenciación que infiltran la médula ósea y sangre periférica; y que pueden infiltrar otros órganos como el sistema nervioso central (SNC), testículo, piel, entre otros.

6.6.2 CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

6.6.2.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN RIESGOS DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA:

GRUPOS DE RIESGO:

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES:

Bajo riesgo (27%)	Pacientes con hiperploidias, t(12;21), translocación ETV6-RUNX1, Trisomías simultáneas en los cromosomas 4,10,17.
Riesgo estándar (32%)	Pacientes de 1 a 10 años, menos de 50×10^9 leucocitos en sangre periférica al debut.
Alto riesgo (27%)	Menores de 1 año, Enfermedad extramedular, más de 50×10^9 leucocitos en sangre periférica al debut, leucemias de células T.
Muy alto riesgo (4%)	Portadores de t(9;22), presencia de la proteína de fusión BCR/ABL1, Hipodiploides (<44 cromosomas), BCR-ABL like, rearrreglos KMT2A, Falla a la inducción.

FUENTE: Modificado de: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN ADULTOS:

Riesgo estándar	Portadores de menos de 30×10^9 leucocitos en sangre periférica al debut.
Alto riesgo	Pacientes mayores de 35 años, mayor de 30×10^9 leucocitos en sangre periférica al debut en células B, mayor de 100×10^9 leucocitos en sangre en caso de células T.
Muy alto riesgo	Portadores de t(9;22), presencia de la proteína de fusión BCR/ABL1, Hipodiploides (<44 cromosomas), BCR-ABL like, rearrreglos KMT2A, Falla a la inducción.

FUENTE: Modificado de: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019.



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

6.6.2.2 MARCADORES MOLECULARES:

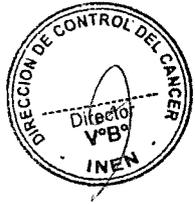
Estudio Molecular Básico para Leucemia Linfática Aguda

PCR CONVENCIONAL

- E2A/PBX1
- MLL/AF4
- TEL/AML1

PCR EN TIEMPO REAL

- BCR/ABL P190
- BCR/ABL P210





DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

6.6.3 TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

6.6.3.1 CONSIDERACIONES MÉDICAS DURANTE EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

- a. $EMR \geq 0.01\%$, pero $<1\%$ al final de IA, se considera respuesta lenta a tratamiento, continua con tratamiento indicado de grupo de alto riesgo, en caso de $EMR \geq 0.01\%$ posterior a fase IB aumentada se considera grupo de muy alto riesgo.
- b. En casos de EMR negativa posterior a la fase IB o IB aumentada no se volverá a realizar dicha prueba, excepto casos de sospecha de recurrencia de enfermedad (clínica, laboratorial).
- c. En casos de persistir con EMR positiva se continuará haciendo esta prueba durante las siguientes fases de tratamiento.
- d. Durante la fase de mantenimiento: Mantener cifra de leucocitos de 2000 a 3500/mm³ y cifra de neutrófilos de 1000 a 2000/mm³, teniendo en cuenta además los valores de hemoglobina y recuento de plaquetas.
- e. Estudios de MO posterior a inicio de mantenimiento solo en casos de sospecha de recaída medular o extramedular.
- f. Estudios de LCR posterior a haber completado las 6 dosis de QTITT durante el mantenimiento solo en casos de sospecha de recaída de SNC u otro tipo de recaída.
- g. LLA células T: MTX a dosis de 5gr/m² IV en infusión de 24 horas en forma hospitalizada en todos los grupos de riesgo (intermedio y alto).
- h. Infiltración SNC: PL con QTITT en IA por dos aplicaciones más y Radioterapia holocraneal en las 2 primeras semanas de mantenimiento por 2400cGy o durante el mantenimiento intermedio.
- i. Infiltración testes: Radioterapia solo en casos de no remisión completa (clínica y por imágenes) posterior a inducción.
- j. Reacción alérgica a L-asparaginasa: Puede producirse durante la inducción, intensificación del tratamiento de la leucemia, se utilizará PEG ASPARGINASA, dosis: 2500 UI /m² dosis única





DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

6.6.3.2 MANEJO MÉDICO ONCOLÓGICO DE PRIMERA LÍNEA PARA LLA Ph (-)

6.6.3.2.1 Previo al trasplante de médula ósea se evalúa las condiciones médicas de los pacientes oncológicos en edad fértil para recibir Consejería y manejo para la Preservación de la Fertilidad, según Guía o documento normativo de manejo de Oncofertilidad correspondiente.

6.6.3.2.2 El tratamiento con poliquimioterapia se basará en una versión modificada del régimen ECOG-CALGB10403.(8)

REGIMEN DE QUIMIOTERAPIA CALGB 10403/ECOG C 10403/SWOG C 10403

Los cursos de tratamiento se especifican utilizando un numeral romano, seguido por un cardenal que indica el número de días desde el inicio de ese curso (ej. el día III 28 es el 28º día del curso III). El régimen de quimioterapia de inducción se describe a continuación:

TERAPIA DE INDUCCIÓN (CURSO I)

ALOPURINOL HASTA QUE SE REDUCEN LOS BLASTOS PERIFÉRICOS Y LA ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR ----->																				
IT																				
Ara-C																				
Prednisona días 1-28 ----->																				
VCR							VCR							VCR				VCR		
DNR							DNR							DNR				DNR		
							IT							(*)				(*)	IT	
							MTX												MTX	
														MO					MO	
DÍA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	...	22	...	29

ALOPURINOL Alopurinol 300 mg/día (a menos que sea alérgico) para continuar hasta reducción de los blastos periféricos y la enfermedad extramedular

IT-Ara-C ARA- C 70 mg IT EL DÍA 1.

PRED Prednisona 60mg/m²/ día PO o IV (metilprednisolona) en dos dosis divididas en los días 1-28.



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

VCR Vincristina 1.5mg/m² (máximo 2 mg) IV en los días 1, 8, 15, y 22. El voriconazol y el posaconazol están contraindicados con vincristina.

DNR Daunorubicina 25 mg/m² iv los días 1, 8, 15, 22.

L-ASA L-Asparaginasa nativa de E. Coli 10.000 UI/m²/d x 8 dosis intramuscular (IM), los días: 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33 (total 8 dosis) (de presentar reacción adversa a la asparaginasa nativa, una opción es la administración de Peg-asparaginasa 2500 UI / m² IM o IV x 1 dosis el día 4 (o día 5 o día 6).

IT-MTX Metotrexate 15 mg IT el día 8 y el día 29.

(*) Para pacientes con enfermedad SNC3, IT-MTX también se administra en los días 15 y 22.

MO Deben obtenerse aspirado y biopsia de la médula ósea para todos los pacientes el día 15 para evaluar la respuesta inicial, y el día 29 para evaluar la respuesta de inducción y la enfermedad residual mínima.

TERAPIA DE INDUCCIÓN DE REMISIÓN EXTENDIDA, SI SE REQUIERE (CURSO IA)

La terapia de inducción de remisión extendida está diseñada solo para pacientes con día 29 M2 (> 5% linfoblastos) o día 29 CF con \geq 0.1% linfoblastos. Los pacientes que cumplen estos criterios comenzarán el curso extendido lo antes posible.

	PRED ----->														
	VCR							VCR							
				L-ASA											
	DNR														
															MO*
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Todos los pacientes que presentan leucemia SNC3 en el diagnóstico recibirán radiación craneospinal después de la inducción exitosa de la remisión de la médula ósea.

PRED Prednisona 60mg/m²/día PO o IV en dos dosis divididas en los días 1-14.

DNR Daunorubicina 25 mg/m² IV x 1 dosis en el día 1.

VCR Vincristina 1.5mg/m² (máximo 2 mg) IV en los días 1 y 8. El voriconazol y el posaconazol están contraindicados con vincristina.

L-ASA L-Asparaginasa nativa de E. Coli 10.000 U/m²/d x 8 dosis intramuscular (IM), los Días: 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33 (total 8 dosis)



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

(de presentar reacción adversa a asparaginasa nativa de e. coli, una opción es la administración de Peg-asparaginasa 2500 UI/m2 IM o IV x 1 dosis el día 4

MO

Deben obtenerse especímenes de aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea para todos los pacientes el día IA -15 (i.e., día 1-43) para evaluar la respuesta inicial y la enfermedad residual mínima.

TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN DE REMISIONES (CURSO II)

Los pacientes deben comenzar la terapia de consolidación a los 7 días de la remisión o cuando la sangre periférica se recupera con CAN ≥ 750/ul y las plaquetas ≥ 75,000/ul.

La terapia debe interrumpirse para los pacientes que son febriles, neutropénicos e infectados probados, y reanudarse en el mismo punto cuando los signos de infección han remitido, la terapia no debe interrumpirse solamente por mielosupresión, excepto el día 29. Mantener la quimioterapia día 29 hasta CAN ≥ 750/ul y plaquetas ≥ 75,000/ul.

	CTX													
	Ara-C ----->							Ara-C ----->						
	6-MP EN LOS DIAS 1 -14 ----->													
	IT MTX							IT MTX						
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

	IT MTX*							IT MTX*						
	VCR							VCR						
	L- ASA													
Día	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28





DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

6-MP

6-mercaptopurina 60 mg / m² PO los días 1-14 y 29-42. 6-MP debe tomarse sin leche o productos cítricos. Dar 6-MP por lo menos una hora después de la comida. Ajuste la dosis usando tabletas de 50 mg y dosis diferentes en días alternativos para obtener una dosis semanal de acumulación cerca de 420 mg/m²/semana. No escalar la dosis basada en los cuentos de sangre durante este curso.

VCR

Vincristina 1.5mg/m² (máximo 2 mg) IV en los días 15, 22, 43 y 50. El voriconazol y el posaconazol están contraindicados con vincristina.

PEG

L-Asparaginasa nativa de E. Coli 10.000 U/m²/d x 8 dosis intramuscular (IM), los días: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 y 15 (total 8 dosis). Inicia 15 y día 43 (de presentar reacción adversa a asparaginasa nativa de e. coli, una opción es la administración de peg-asparaginasa 2500 UI /m² IM O IV **día 15 y 43**

IT-MTX

Metotrexate 15 mg IT en el día 1, 8, 15 y 22.

Los pacientes deben permanecer en una posición horizontal por lo menos 30 minutos después de la administración de quimioterapia intratecal para mejorar la entrega de drogas a la cabeza. Envíe LCR para el conteo celular y el examen de citología.

MANTENIMIENTO INTERINO (CURSO III) METOTREXATO DE CAPIZZI

Inicia el mantenimiento interino, cuando la sangre periférica cuente con un CAN ≥ 750/ul y plaquetas ≥ 75,000/ul. la terapia debe interrumpirse para pacientes con infecciones graves y reanudarse cuando los signos de infección estén controlados. VCR y metotrexate IV no deben ser administrados si CAN <500/ul o plaquetas <50,000/ul en el día de tratamiento planeado, debe tener control a los 4 días para posibilidad de continuar con el tratamiento.

* En paciente con Leucemia linfática aguda de células B de alto riesgo y LLA T, recibirán tratamiento con metotrexate en altas dosis con metotrexate 5g/m² cada 3 semanas por 2 ciclos.

	VCR										VCR										VCR
	IV MTX										IV MTX										IV MTX
		L- A- S- A																			
	IT MTX																				
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS													Código: DT.DNCC.INEN.007			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA													Implementación 2019		Versión V 0.1	



	DEX ----- ---->														DEX ----- ----->						
	DOX							DOX							DOX						
				L- ASA																	
	IT MTX																				
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

								CTX*													
								Ara - C ----- ->						Ara - C ----- ->							
								6-TG* ----- ----->													
								IT MTX*						IT MTX							
Día	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42

* MANTENGA LA QUIMIOTERAPIA DÍA 29 HASTA ANC > 750/uL Y PLAQUETAS > 75,000/uL.

	VCR						VCR
	L- ASA						
Día	43	44	45	46	47	48	49

VCR Vincristina 1.5mg/m² (máximo 2 mg) IV en los días 1, 8, 15, 43, y 50. El voriconazol y el posaconazol están contraindicados con vincristina.

DEX Dexametasona 10mg / m² PO (o IV) el día 1-7 y 15-21.



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS														Código: DT.DNCC.INEN.007					
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA														Implementación 2019			Versión V 0.1		

	MTX																				
								PO MTX							PO MTX						
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

									VCR												
									DEX →												
	6 - MP DIAS 1-84 →																				
									IT MTX*												
	PO MTX								PO MTX+						PO MTX						
Día	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42

* IT MTX SE ENTREGA EL DÍA 29 DE LOS PRIMEROS 4 CURSOS DE TERAPIA DE MANTENIMIENTO
 + PO MTX SE REALIZA EL DÍA 29 DE LOS PRIMEROS 4 CURSOS DE TERAPIA DE MANTENIMIENTO

															VCR						
															DEX →						
	6 -MP EN LOS DIAS 1-84 →																				
	PO MTX								PO MTX						PO MTX						



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS												Código: DT.DNCC.INEN.007			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA												Implementación 2019		Versión V 0.1	

Día	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

	6 -MP EN LOS DIAS 1-84 ----- ----->																				
	PO MTX							PO MTX							PO MTX						
Día	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84

VCR	Vincristina 1.5mg/m ² (máximo 2 mg) IV en los días 1,29 y 57.
DEX	Dexametasona 6mg/m ² PO (o IV) cada 4 semanas en los días 1-5, 29-33, y 57-61.
6- MP	6-mercaptopurina 75mg/m ² /día PO los días 1-84. 6-MP debe tomarse al menos una hora después de la comida de la tarde, y debe tomarse sin leche o productos cítricos. Ajuste la dosis usando tabletas de 50mg y dosis diferentes en días alternativos para obtener una dosis semanal acumulativa tan cerca como posible de 525mg/m ² /semana.
IT- MTX	Metotrexate 15 mg IT, el día 1. El metotrexate también se da el día 29 de los primeros 4 cursos de terapia de mantenimiento. Los pacientes deben permanecer en una posición horizontal por lo menos 30 minutos después de la administración de quimioterapia intratecal para mejorar la entrega de drogas a la cabeza.
PO – MTX	Metotrexato 20mg/m ² PO semanalmente los días 8, 15, 22, 29, 36, 50, 57, 64, 71 y 78. El metotrexato PO se lleva a cabo el día 29 de los primeros 4 cursos de terapia de mantenimiento (cuando se da metotrexato).

Otras opciones de tratamiento en pacientes con leucemia linfática aguda de alto riesgo

Es el régimen R-Hyper-CVAD parte A y B, por 8 ciclos (9), GRAAL (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) (10) y el Protocolo DFCI (Dana Farber Cancer Institute) (11)

a) Hyper-CVAD

Ciclo A



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

Rituximab 375mg/m² IV día 1 y 11, si CD20 > 20%

Ciclofosfamida 300 mg/m² IV días 1 – 3

Dexametasona 40 mg IV/PO día 1 – 4; día 11 – 14

Metotrexate 12 mg IT día 2

Doxorubicina 50 mg/m² IV Día 4

Vincristina 2 mg IV día 4, 11

Citarabina 70 mg IT día 11

En Hyper- CVAD modificado una opción es IT con citarabina liposomal

Ciclo B

Rituximab 375mg/m² IV día 1 y 8, si CD20 > 20%

Metotrexate 1000 mg/m² IV día 1

Citarabina 3 g/m² in 250 mL cada 12h Día 2 – 3, Si > 60 años: reducir a 1.5 g/m² /dosis

Tratamiento de soporte

Filgrastrim 10ug/kg SC diario hasta ANC >10⁹/l; Pegfilgrastrim 6mg SC es una alternativa

b) GRAAL

Tabla 3. Protocolo GRAALL 2003

Agente	Dosis
Remisión Inducción	
Prefase de Corticoesteroides	
Prednisona	60 mg/m ² /d los días -7 al -1
TIT Metotrexate	15 mg entre los días -7 y -4
Curso de Inducción	
Prednisona	60 mg/m ² /d los días 1 al 14
Daunorubicina	50 mg/m ² /d los días 1, 2 y 3; 30 mg/m ² /d los días 15 y 16
Vincristina	2 mg los días 1, 8, 15, y 22
L-Asparaginasa	6,000 U/m ² /d los días 8, 10, 12, 20, 22, 24, 26, y 28



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

Ciclofosfamida	750 mg/m ² /d el día 1; 750 mg/m ² /d el día 15 en buena respuesta temprana; 500 mg/m ² /12h los días 15 y 16 en pobre respuesta temprana
Lenograstim	150 µg/m ² /d desde el día 17 hasta la recuperación mieoide.
Curso de Rescate	
Idarubicina	12 mg/m ² /d los días 1-3
Citarabina	2 g/m ² /12 h los días 1-4
Lenograstim	150 µg/m ² /d desde el día 9 hasta la recuperación mieoide.
<u>Bloques de Consolidación</u>	
Bloque 1, 4, y 7	
Citarabina	2 g/m ² /12 h los días 1 y 2
Dexametasona	10 mg/12 h los días 1 y 2
L-Asparaginasa	10,000 U/m ² el día 3
Lenograstim	150 µg/m ² /d los días 7-13
Bloque 2, 5, y 8	
Metotrexate	3 g/m ² en infusión continua el día 15
Vincristina	2 mg el día 15
L-Asparaginasa	10,000 U/m ² el día 16
6-Mercaptopurina	60 mg/m ² /d los días 15-21
Lenograstim	150 µg/m ² /d los días 22-27
Blocks 3, 6, y 9	
Ciclofosfamida	500 mg/m ² /d los días 29 y 30
Etoposido	75 mg/m ² /d los días 29 y 30
Metotrexate	25 mg/m ² el día 29
Lenograstim	150 µg/m ² /d desde el día 31 hasta la recuperación mieoide.

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

<u>Intensificación tardía (entre los bloques de consolidación 6 y 7)</u>	
Para pacientes en RC después del primer curso de Inducción.	
Prednisona	60 mg/m ² /d los días 1-14
Vincristina	2 mg los días 1, 8, y 15
Daunorubicina	30 mg/m ² /d los días 1-3
L-Asparaginasa	6,000 U/m ² /d días 8, 10, 12, 18, 20, y 22
Ciclofosfamida	500 mg/m ² /12 h el día 15
Lenograstim	150 µg/m ² /d si neutrófilos < 0.5 G/L hasta la recuperación mieloide.
Para pacientes en RC después del curso de rescate	
Idarubicina	9 mg/m ² /d los días 1-3
Citarabina	2 g/m ² /12 h los días 1-4
Lenograstim	150 µg/m ² /d desde el día 9 hasta la recuperación mieloide.
<u>Terapia de Mantenimiento</u>	
Prednisona	40 mg/m ² /d en los días 1-7 mensuales por 12 meses.
Vincristina	2 mg el día 1, mensualmente por 12 meses.
Metotrexate	25 mg/m ² /semanal VO por 24 meses.
6-Mercaptopurina	60 mg/m ² /d por 24 meses
<u>Terapia del SNC</u>	
Profilaxis	
Triple TIT (MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, y methylprednisolone 40 mg)	Una TIT en los días 1 y 8 de inducción; Un TIT el día 29 de cada serie de bloques de consolidación; Una TIT el día 1 de la intensificación tardía.
Radioterapia Craneal	18 Gy antes del inicio de la terapia de mantenimiento; 6-Mercaptopurina 60 mg/m ² /d durante la irradiación.



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**DOCUMENTO TÉCNICO:
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS**Código:
DT.DNCC.INEN.007

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V 0.1

Tratamiento de los pacientes con Compromiso del SNC.	
Triple TIT (MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, y methylprednisolone 40 mg)	8 entre los días -7 y 21 de la inducción; 4 durante los dos primeros bloques de consolidación; 1 en el día 29 de los bloques de consolidación 3 y 6.
Radioterapia Craneal	15 Gy antes del TPH o 24 Gy antes del inicio de la terapia de mantenimiento; 6-Mercaptopurina 60 mg/m ² /d durante la irradiación.

FUENTE: Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. J Clin Oncol. 2018;36(24):2514-23.

Tabla 4: Protocolo DFCI de LLA para adultos

Periodo de tiempo	Tratamiento
Inducción	Vincristina 2 mg por semana, días 1, 8, 15 y 22.
4 Semanas	Prednisona 40 mg/m ² /día, días 1–28. Doxorrubicina 30 mg / m ² / dosis, días 1 y 2. Metotrexate 4 g / m ² (8–24 h después de la doxorrubicina) con rescate con leucovorina el día 3. L-asparaginasa 25 000 UI / m ² IM × 1 dosis, día 5. Citarabina TIT 50 mg, día 0 ^a (antes del inicio de la terapia sistémica). TIT metotrexate / citarabina / hidrocortisona, ^b días 15 y 29
Terapia del SNC	Vincristina 2 mg × 1 dosis.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

3 semanas	6-mercaptopurina (6-MP) 50 mg / m ² / día por vía oral, × 14 días consecutivos.
	Doxorrubicina 30 mg / m ² × 1 dosis.
	TIT metotrexate / citarabina dos veces por semana × 4 dosis
	Radiación craneal ^g
Intensificación	<i>Cada ciclo de 3 semanas:</i>
30 semanas	Vincristina 2 mg, día 1.
	Dexametasona 18 mg / m ² / día, por vía oral, días 1–5.
	Doxorrubicina 30 mg / m ² , día 1 de cada ciclo a una (dosis acumulada de 300 mg / m ²).
	6-MP 50 mg / m ² / día por vía oral × 14 días consecutivos
	<i>L- Asparaginasa, Dosis Individualizada</i> : 12 500 UI / m ² / dosis (dosis inicial) ^d
	Metotrexate 30 mg / m ² EV o IM semanalmente, 1 día después de la asparaginasa (sin metotrexato semanal hasta que se complete la doxorrubicina).
	TIT metotrexate / citarabina / hidrocortisona al comienzo de un ciclo
	Terapia TIT que consiste en metotrexato / citarabina al comienzo de un ciclo cada 18 semanas.
Continuación 74 semanas	<i>Cada ciclo de 3 semanas:</i> igual que la intensificación, pero no se coloca asparaginasa y se reduce la dosis de dexametasona a 6 mg / m ² / día.

FUENTE: DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman LB, Couban S, Supko JG, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(3):526-34.

1. Abreviaturas: ALL, leucemia linfoblástica aguda; LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central; IM, intramuscular; IT, intratecal.
2. ^a Los pacientes con leucemia en el SNC en el momento del diagnóstico (CNS-2 y CNS-3) reciben dos veces a la semana dosis de citarabina TIT hasta que el LCR quede libre de células blásticas en tres exámenes consecutivos.
3. ^b Metotrexato de TIT 12 mg; citarabina 40 mg; hidrocortisona 50 mg.
4. ^c Los pacientes recibieron radiación craneal 1800 cGy entregados como fracciones de 180 cGy diariamente durante 10 días. La dosis fue de 24 Gy para pacientes con CNS-2 o CNS-3, independientemente de los signos o síntomas del SNC.



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

5. ^d Ajustes de dosis de asparaginasa basados en las mediciones de actividad de asparaginasa sérica mínima.

6.6.3.3 MANEJO MÉDICO ONCOLÓGICO DE PRIMERA LINEA PARA LLA Ph (+)

Los pacientes recibirán tratamiento de quimioterapia a altas dosis combinado con inhibidor de tirosin kinasa (imatinib, dasatinib, nilotinib) (6, 7, 12)

6.6.3.4 MANEJO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LLA Ph (-) REFRACTARIO O EN RECAÍDA

CORRESPONDE ANTE LA SOSPECHA DE RECAÍDA:

- Anamnesis y examen físico: evaluación global, síntomas y signos neurológicos y testículos.
- Hemograma completo, bioquímica completa incluyendo perfil de lisis tumoral, perfil hepático, perfil de coagulación, pruebas de función tiroidea y serología completa.
- Aspirado de médula ósea con o sin biopsia de hueso: Estudios de citomorfología y citoquímica.
- Inmunofenotipo por citometría de flujo y/o inmunohistoquímica con detección de CD19, CD20, CD 22.
- Estudios genéticos y moleculares: Secuenciación de última generación (Next Generation Sequencing) para determinación de subtipos moleculares
- Evaluación de histocompatibilidad para trasplante alogénico (relacionado, haploidéntico y no relacionado en búsqueda
- Evaluación por PCR en tiempo real del gen filadelfia (BCR/ABL1)
- Evaluación de líquido cefaloraquídeo por cytopsin y citometría de flujo
- Evaluación por cardiología para determinación de FEVI, Strain 2D/3D
- Evaluación por oftalmología para fondo de ojo
- Evaluación y soporte nutricional
- Evaluación y soporte por salud mental
- Consejería de Fertilidad según evaluación del caso y guía o documento normativo de manejo de Oncofertilidad correspondiente.

ENFERMEDAD EN RECAÍDA

TPH alogénico como opción terapéutica: se requiere determinación urgente de los antiígenos de histocompatibilidad (HLA) del paciente y sus hermanos, alternativamente se puede realizar búsqueda de donante no relacionado o evaluación de alta definición para donante haploidéntico.

El principio del tratamiento se basa en alcanzar remisión completa (RC) seguida de trasplante alogénico.

Recaída tardía: se define como duración de primera respuesta completa mayor de 2 años. Los pacientes pueden recibir tratamiento basado en protocolo inicial.

Recaída temprana o enfermedad primariamente refractaria: situación de alto riesgo. Las principales guías de práctica clínica recomiendan ensayos clínicos con nuevos agentes. Además, considerar ensayo clínico con terapia celular CAR T - CD19.



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

DEFINICIONES DE RESPUESTA

Definición de Respuesta completa con recuperación completa (RCrc): <5% de blastos en médula ósea, sin evidencia de enfermedad en presencia de recuperación hematológica (Plaquetas >100 000/uL y conteo absoluto de neutrófilos >1000/uL)

Definición de Respuesta completa con recuperación parcial (RCrp): <5% de blastos en médula ósea, sin evidencia de enfermedad en presencia de recuperación parcial (Plaquetas >50 000/uL y conteo absoluto de neutrófilos >500/uL)

Definición de Respuesta completa con recuperación incompleta (RCri): <5% de blastos en médula ósea, sin evidencia de enfermedad en presencia de recuperación incompleta (Plaquetas >100 000/uL o conteo absoluto de neutrófilos >1000/uL)

TRATAMIENTO DE REINDUCCIÓN

Pese a las mejoras en los últimos años del tratamiento de inducción aún existen altas tasas de recaídas sobretodo en la población adulta.

En protocolos como HYPERCVAD a los 5 años se evidenciaron recaídas de hasta 60%. (13) Incluso en población pediátrica el tratamiento tanto de reinducción como de recaída debe de estar basado en el tiempo de respuesta si es que el paciente alcanzó alguna.

Los protocolos en la reinducción: (6)

- a) **HAM:** Mitoxantrona 12mg/m² día 1-4 y citarabina 1gr/m² cada 12 horas día 1-4.
- b) **HAE:** Citarabina 1gr/m² intravenoso cada 12 horas día 1-4, etopósido 100 mg/m²/cada 24 horas día 1-4.
- c) **FLAG:** Fludarabina 30 mg/m² intravenoso días 1 a 5 y Ara-C 2 g/m² intravenoso días 1 a 5 asociado a G-CSF 300 µg/d, intravenoso o subcutáneo días 1 a 5.
- d) **FLAG-IDA:** Idarubicina 12 mg/m² intravenoso días 1, 3 y 5, Fludarabina 30 mg/m² intravenoso días 1 a 5 y Ara-C 2 g/m² intravenoso días 1 a 5 asociado a G-CSF 300 µg/d, intravenoso o subcutáneo días 1 a 5.
- e) **UKALL R3:** mitoxantrona 10mg/m² por 2 días, Ciclofosfamida, etopósido, metotrexate altas dosis, vincristina, citarabina altas dosis y asparaginasa pegilada 2500 UI/m² cada 15 días por 6 dosis

TRATAMIENTO DE RECAIDA:

Como se mencionó el tratamiento en la recaída está basada en el tiempo que duró la respuesta, según el consenso de NCCN se puede iniciar tratamiento de reinducción con el mismo protocolo de inducción si la recaída fue luego de 36 meses. Si se encuentra disponible se debe informar al paciente sobre posibilidades de protocolo de estudio.

En guías institucionales se considera recaída temprana antes de los 12 meses y tardía después de esto. Se encuentra recomendado que todos los pacientes luego

DOCUMENTO TÉCNICO:
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOSCódigo:
DT.DNCC.INEN.007

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V 0.1

de la primera remisión completa después de recaída deben de ir a un trasplante de médula ósea como consolidación. ²⁵

PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se considera que los portadores de leucemia linfática aguda tienen alto riesgo de infiltración a sistema nervioso central, sobre todo en los pacientes que debutan con alta carga de enfermedad: DHL al debut >600 U/L, hiperleucocitosis, Células T. Se ha reportado presencia de infiltración al sistema nervioso central en aproximadamente en 5% durante el tratamiento en pacientes sin infiltración al debut. Debido a esto en guías clínicas según el riesgo se indica profilaxis, en pacientes de bajo riesgo se indica al menos 4 indicaciones de quimioterapia intratecal, los que se desconoce el riesgo reciben al menos 8 y los de alto riesgo al menos 12 basadas en metotrexate 15 mg y citarabina.(14)

En protocolos pediátricos brindan la opción en radioterapia profiláctica sin embargo debido a los efectos adversos a largo plazo se mantiene controversial. En todas las guías de práctica clínica y protocolos se mantiene la profilaxis durante la inducción, consolidación y mantenimiento.(15)

Regímenes basados en quimioterapia para LLA refractaria/recaída:

Régimen, Evidencia y Bibliografía	Dosis – Administración	N	% RC/TPH	DR, SLE y SG	HR (IC 95%)
HiperCVAD aumentado Categoría I – NCCN (6) Faderl, et al. (16)	8 ciclos alternados cada 21 a 35 días Brazo A (Ciclos 1, 3, 5, 7) • Ciclofosfamida (CF) 300mg/m ² c/12horas EV (6 dosis) infusión 3horas días 1 al 3 • MESNA 600mg/m ² EV en infusión de 24horas días 1 al 3 • Doxorubicina 50 mg/m ² EV infusión 24h día	88	RC:47% TPH:32%	DR: 5m SLE: 6.2 m SG:6m	-

DOCUMENTO TÉCNICO:
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOSCódigo:
DT.DNCC.INEN.007

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V 0.1

	<p>(Inicia 6h de última CF) día 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Vincristina 1.4 mg/m²/día (máx. 2 mg) EV bolo días 4 y 11 (Inicia 12 horas después de última CF) Dexametasona 40 mg/día días 1-4 y 11-14 Quimioterapia Intratecal : Metotrexate 12mg día 2 y Citarabina 100mg día 7 Filgratrim 300ug SC cada 24horas desde día 5 hasta recuperación hematológica <p>Brazo B (Ciclos 2, 4, 6, 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> Metotrexate 1g/m² infusión 24h Citarabina 3g/m² c/12h EV por 4 dosis <p>Pegaspargase 2500UI/IM cada 15 días</p>				
--	--	--	--	--	--

FUENTE: Elaboración por el Departamento de Oncología Médica del INEN.

Régimen, Evidencia y Bibliografía	Dosis	N	% RC/TPH	Duración Respuesta, SG, SLE	HR (IC 95%)
MOpAD(17)	<p>Metotrexate 200 mg/m² EV en día 1 y 15 Vincristina 1.4 mg/m² EV (2mg) en día 1, 8 y 15 PEG-L-asparaginase 2,500 IU/m² IV día 2 y 16 (3750 UI IM)</p> <p>CD20 positivo >20% citometría e</p>				



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

DR: Duración de respuesta, SG: Supervivencia global, SLE: Supervivencia libre de eventos, mSG: Mediana de supervivencia global, mo: Meses

Régimen, Evidencia y Bibliografía	Dosis	N	% RC/TPH	Duración Respuesta, SG, SLE	HR (IC 95%)
Blinatumumab (18) (Nivel de evidencia II, Dynamed)	9ug/día en semana 1, 28ug/día en semana 2-4, luego descanso 2 semanas. Mantenimiento semana 1 al 4 cada 12 semanas.	376	RC: 34% versus 16%(p < 0.001, NNT 6)	Duración: 7.6 vs. 4.2mo mSG: 7.7 vs. 4 mo 6mo- SLE:31% vs. 12%	SG: 0.71 (0.55- 0.93; p=0.01)

Régimen, Evidencia y Bibliografía	Dosis	N	% RC/TPH	Duración Respuesta, SG, SLE	HR (IC 95%)
Inotuzumab(19)	1.8 mg/m2/ciclo 0.8mg día 1 0.5mg día 8 y 15 Ciclos de 1 a 21 días por 6 ciclos	279	RC: 80.7% versus 29.7%	mSG: 13.9 versus 9.9	-

Una opción como tratamiento de rescate para los pacientes con donante compatible para trasplante de médula ósea son regímenes que incluyan clofarabina. (19)

El esquema con Clofarabina, Etopósido y Ciclofosfamida consistirá en:

Clofarabina ev 40 mg/m2/día x 5 días (1 al 5) en administración de 2 horas

Etopósido ev 100 mg/m2/día x 5 días (1 al 5) en administración de 1 o 2 horas

Ciclofosfamida ev 440 mg/m2/día x 5 días (1 al 5) en administración de 1 hora



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V 0.1

6.6.3.5 MANEJO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LLA Ph (+) REFRACTARIO O EN RECAIDA

A los pacientes con recaída de LLA Ph+, se les debe ofrecer los ITKs de nueva generación de acuerdo a los resultados de mutaciones de BCR-ABL1.(6, 7)

Pacientes que han perdido la respuesta a Imatinib pueden responder a Nilotinib o Dasatinib e incluso hay una opción de ponatinib en aquellos con mutación T315I, a pesar de que los TKI no están exentos de eventos adversos (ejm. Ponatinib conlleva un riesgo de eventos cardiovasculares) son una opción superior en comparación de tratamiento repetitivo con quimioterapia meilosupresora, ya que preserva el estatus performance y son mejor tolerados por los pacientes ancianos. (7)

Los tratamientos pueden incluir un nuevo TKI +- quimioterapia o TKI+-corticoides.

Para pacientes con recaída tardía (> de 3 años del diagnóstico) considerar el tratamiento con el mismo régimen de inducción.

Blinatumumab está indicado en intolerantes o refractarios a TKI. Inotuzumab ozogamicin en intolerantes o refractarios a TKI;

Tisagenlecleucel (pacientes < 26 años con enfermedad refractaria ó >= 2 recaídas y falla a 2 TKIs) (6)

No hay evidencia de supervivencia a largo plazo inducida por TKI después de la recaída y la mayoría de los pacientes deberían recibir Trasplante Alogénico. Se están reportando segundo aloingertos con buenos resultados aunque de beneficio incierto a largo plazo.(7)

Si la segunda remisión se logra antes del trasplante y el paciente no ha tenido un Trasplante previo, se recomienda TPH de consolidación. (6)

Incluso en un entorno paliativo el análisis de mutaciones de BCR-ABL1, se debe llevar a cabo y guiar así la terapia con TKI. (7)





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2019	Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

6.6.4 EVENTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Asparaginasa [E. coli, Pegaspargase (PEG-Asparaginasa) o Erwinia] alergia

- Reacciones locales (inflamación en el lugar de la inyección, hinchazón): Continúe la administración de PEG o E. coli en presencia de alergia de grado 1 según lo definido por CTCAE v3.0 (enrojecimiento o erupción cutánea transitoria; fiebre del fármaco <38°C). Se desaconseja la premedicación con antihistamínicos para disminuir el riesgo de síntomas de alergia manifiesta, ya que el uso de antihistamínicos puede enmascarar la aparición de alergia sistémica. La alergia sistémica se asocia con la presencia de anticuerpos neutralizantes de asparaginasa, que hacen que la terapia con asparaginasa sea ineficaz. En caso de reacción alérgica local recurrente, se debe instituir la sustitución de Erwinia, si está disponible. Si Erwinia no está disponible, suspenda la terapia con asparaginasa.
- Anafilaxia / Reacciones alérgicas sistémicas: Suspenda Pegaspargase o E. coli si el paciente desarrolla una reacción alérgica sistémica (urticaria, sibilancias, laringoespasma, hipotensión, etc.). Sustituya la dosis de Erwinia asparaginasa 25,000 UI / m² IM x 6 en un horario de días alternos (incluidos fines de semana y feriados) por cada dosis de Pegaspargase (días 1, 3, 5, 7, 9, 11). Si el paciente desarrolla alergia sistémica a Erwinia, suspenda todo el tratamiento con asparaginasa.
- Coagulopatía: Si es sintomático, mantenga la asparaginasa hasta que los síntomas desaparezcan, luego continúe con la siguiente dosis programada. Considere el reemplazo del factor (FFP, crioprecipitado, factor VIIa). No retenga la dosis para hallazgos anormales de laboratorio sin síntomas clínicos.
- Hiperbilirrubinemia: Puede ser necesario suspender la L-asparaginasa en pacientes con una bilirrubina directa elevada, ya que la asparaginasa se ha asociado con toxicidad hepática. No hay pautas específicas disponibles.
- Hiperglucemia: No modificar la dosis. Trate la hiperglucemia como está médicamente indicado.
- Hiperlipidemia: No modificar la dosis.
- Cetoacidosis: Mantenga la asparaginasa hasta que la glucosa en sangre pueda regularse con insulina.
- Pancreatitis (Grado 2-4): Suspenda la asparaginasa en presencia de pancreatitis hemorrágica o pancreatitis severa (dolor abdominal > 72 horas y ≥ Elevación de amilasa de Grado 3 (≥ 2.0x ULN). En el caso de pancreatitis leve, la asparaginasa debe mantenerse hasta que los síntomas y signos disminuyan, y los niveles de amilasa vuelvan a la normalidad y luego se reanuden La pancreatitis severa es una contraindicación para la administración adicional de asparaginasa.
- Trombosis: Retener la asparaginasa hasta que se resuelva y tratar con la terapia antitrombótica adecuada, como se indica. Tras la resolución de los síntomas, considere reanudar la asparaginasa, mientras continúa la HBPM o la terapia antitrombótica. No retenga la dosis para hallazgos anormales de laboratorio sin correlación clínica. Para la trombosis significativa, no relacionada con la línea, considere la evaluación de la predisposición hereditaria a la trombosis.
- Eventos del SNC (sangrado, trombosis o infarto): Mantenga la asparaginasa. Tratar con FFP, factores o anticoagulación según corresponda. Reanude a la dosis

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2019	Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

completa cuando todos los síntomas se hayan resuelto (y evidencia de recanalización en caso de trombosis por CT / MRI). Considere la evaluación de la predisposición hereditaria a la trombosis.

Ciclofosfamida

- Hematuria: Omitir en presencia de hematuria macroscópica. Si hay antecedentes de hematuria significativa previa, hidrátese antes de la ciclofosfamida hasta que la gravedad específica sea <1.015 e hidrátese a $125 \text{ ml} / \text{m}^2 / \text{h}$ durante 24 horas después de la dosis. Administre Mesna IV ($200 \text{ mg} / \text{m}^2$) 15 minutos antes de la ciclofosfamida y repita a las 3, 6 y 9. MESNA también puede administrarse mediante infusión continua.

Citarabina (Ara-C)

- Síndrome de Ara-C: No retenga Ara-C por fiebre si es probable que haya sido causado por Ara-C. Obtenga hemocultivos si hay una línea central presente. Para erupción cutánea o conjuntivitis, retener la toxicidad de Grado 3-4 hasta que se resuelva. Complete las dosis omitidas y considere el tratamiento concurrente con hidrocortisona o dexametasona, y / o con gotas oftálmicas de dexametasona para la conjuntivitis. Una vez que haya comenzado la consolidación (C) o la intensificación retardada (DI), no interrumpa la mielosupresión sin complicaciones; No espere una infección grave comprobada o presunta. Haga las dosis olvidadas.

Daunorrubicina y doxorubicina (antraciclinas)

- Toxicidad cardíaca: Suspender por evidencia clínica o ecocardiográfica de miocardiopatía (FS $<27\%$ o EF $<50\%$).
- Mielosupresión (más allá de la inducción): Si el paciente tiene infección severa o mucositis severa (Grado 3-4) y un ANC $<500 / \mu\text{L}$ retrasa la antraciclina durante otras fases además de la inducción. Durante la inducción, continúe con la administración de antraciclina. Las dosis posteriores se deben administrar a la dosis completa.
- Hiperbilirrubinemia:
Reducción directa de la dosis de Bili
 $<1.2 \text{ mg} / \text{dl}$ Dosis completa
 $1.2 - 3.0 \text{ mg} / \text{dl}$ 50%
 $3.1 - 5.0 \text{ mg} / \text{dl}$ 75%
 $> 5.0 \text{ mg} / \text{dl}$ Retenga la dosis y administre la siguiente dosis de dosis si la toxicidad se ha resuelto.
No compense las dosis olvidadas.





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

- Extravasación:

En caso de extravasación, suspenda la administración IV del fármaco e instituya medidas apropiadas para evitar una mayor extravasación y daño de acuerdo con las pautas institucionales. Las sugerencias a continuación pueden ser útiles, pero ninguna se considera definitiva: 1. Detenga la infusión, aspire el medicamento y la sangre si es posible, retire la aguja. 2. Aplique la solución tópica DMSO (las concentraciones en varias pautas van del 50% al 99%) al área afectada por extravasación. Permita que DMSO se seque al aire. No cubrir. Repita el QID durante 7-14 días. 3. Eleve la extremidad si es posible. 4. Aplique una compresa de hielo durante una hora, puede repetir hasta qid durante 24 horas. 5. La inyección de esteroides es recomendada por algunos, no por todos, como el uso de vitamina E y los métodos mencionados anteriormente.

Metotrexato

- Nefrotoxicidad: Posponga el curso si la creatinina sérica previa al tratamiento (MTX) es > 1,5 veces el valor inicial o el aclaramiento de creatinina TFG < 65 ml / minuto / 1,73 m². Si la función renal no se recupera, omita MTX. No le dé HDMTX a un paciente con este grado o insuficiencia renal, suponiendo que la excreción prolongada se pueda controlar con carboxipeptidasa.
- Disfunción hepática: Las muestras para la determinación del valor de ALT deben extraerse inmediatamente antes de un curso de MTX intravenoso. Las muestras de sangre para ALT no se deben extraer inmediatamente después de las infusiones de MTX ya que se espera que el 100% de los pacientes tengan elevaciones significativas en ese momento.

ALT IV MTX

<10 X ULN Continuar con la terapia según lo programado

10-20 X ULN Continuar con la terapia programada para 1 ciclo

10 - 20 X ULN por 2 ciclos consecutivos suspender TMP / SMX, suspender la terapia hasta ALT <10 X ULN, luego reanudar a dosis completas en el punto de interrupción, no omitir las dosis.

> 20 X ULN Mantenga la terapia hasta ALT <10 X ULN, luego reanude a dosis completas en el punto de interrupción, no omita las dosis.

> 20 X ULN durante > 2 semanas, evaluar con AST, Bili, fosfatasa alcalina, PT, albúmina, proteínas totales y serologías de hepatitis A, B, C, CMV y EBV. Considere la biopsia de hígado antes de administrar una terapia adicional. Notificar al presidente del estudio.

Mantenga IV MTX para hiperbilirrubinemia directa de > 2.0 mg / dl.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN
ADOLESCENTES Y ADULTOSCódigo:
DT.DNCC.INEN.007Emisor:
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICAImplementación
2019Emisor:
DEPARTAMENTO DE
ONCOLOGÍA MÉDICA

- Mucositis: Para mucositis de grado 3-4, retener IV MTX hasta que se resuelva. Aumente el rescate con leucovorina después del siguiente ciclo de tres a cinco dosis en un horario de q6 h. Si el curso posterior no está asociado con mucositis de grado 3-4, intente disminuir la leucovorina. Si la mucositis reaparece a pesar de la leucovorina extendida, disminuya la dosis de MTX en un 25%, aumente la hidratación a 200 ml / m² / h y continúe aumentando la leucovorina como se indicó anteriormente. Si los cursos posteriores se toleran bien, utilice un enfoque gradual para reanudar un enfoque estándar para la administración de medicamentos. Considere cultivar lesiones para el herpes simple si la mucositis persiste o recurre.
- PO Metotrexato (MTX) y 6-Mercaptopurina (MP) durante el mantenimiento
- Si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 / μ L o si el recuento de plaquetas cae por debajo de 50,000 / μ L durante el Mantenimiento, MP y MTX se mantendrán hasta la recuperación por encima de estos niveles. Si la prueba TPMT no se ha realizado previamente, considere esto. Para la primera caída de ANC o plaquetas, reanude la quimioterapia al 100% después de que ANC sea \geq 750 / μ L y plaquetas \geq 75,000 / μ L. Si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 / μ L o si el recuento de plaquetas cae por debajo de 50,000 / μ L por segunda vez, suspenda las dosis hasta que el ANC sea \geq 750 / μ L y las plaquetas sean \geq 75,000 / μ L. Reiniciar
- mercaptopurina y / o MTX al 50% de la dosis original el mismo día en que se recuperan los recuentos. Aumente al 75% y luego al 100% de la dosis original a intervalos de 2-4 semanas, siempre que el ANC permanezca \geq 750 / μ L y las plaquetas permanezcan \geq 75,000 / μ L. Considere suspender TMP / SMZ. Si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 / μ L o si el recuento de plaquetas cae por debajo de 50,000 / μ L en \geq 2 ocasiones durante el mantenimiento, realice pruebas de farmacología con tiopurina. En caso de que se suspenda la terapia para mielosupresión o transaminasa elevada, no "recupere" esa semana. Reanude la terapia en el punto correcto, cronológicamente.
- Aumento de la dosis durante el mantenimiento: Para ANC \geq 1500 / μ L en 3 CBC (s) realizadas durante 6 semanas o 2 CBC (s) mensuales sucesivos aumentan las dosis de MTX o MP en un 25%. Si tanto MTX como MP aumentan una vez sin una caída en el ANC, considere el incumplimiento como una posibilidad. Si el paciente debería haber recibido diariamente tiopurina durante al menos 2 semanas, obtenga muestra de nucleótidos de tioguanina eritrocitaria (TGN). Considere observar la administración de una dosis oral de MTX y verificar la concentración de MTX en plasma 2-4 horas después. Esto documentará si la absorción deficiente contribuye o no a la falta de respuesta y puede facilitar las discusiones sobre el incumplimiento.
- Mucositis de grado 3-4: MTX debe reducirse al 50% si se desarrolla toxicidad de grado 3; retener en presencia de toxicidad de grado 4 hasta que haya una resolución, luego reanudar al 50% de la dosis original con escalada gradual de la dosis. Si la mucositis persiste o recurre, considere cultivar para el herpes simple.
- Disfunción hepática: Para aumentar las transaminasas hepáticas (SGPT / ALT o SGOT / AST) a más de 5x ULN de acuerdo con la toxicidad de Grado 3, obtenga bilirrubina total. Monitoree SGPT / ALT o SGOT / AST y la bilirrubina total cada 2 semanas durante la Consolidación y cada 4 semanas durante el Mantenimiento, siempre y cuando las transaminasas permanezcan por encima de 5x ULN.



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Continúe con la terapia de dosis completa a menos que ocurra lo siguiente: 1) Bilirrubina directa > 2.0 mg / dL, 2) SGPT / ALT o SGOT / AST > 20x ULN (consistente con toxicidad de Grado 4) en dos determinaciones con al menos una semana de diferencia. Si cualquiera de estos ocurre, sostenga MTX y monitoree los laboratorios como se indica arriba, semanalmente. Reinicie con terapia de dosis completa cuando la transaminasa sea inferior a 5x ULN, si la bilirrubina es normal. Si la disfunción hepática persiste, considere un periodo de prueba con MTX pero sin 6MP, especialmente si el meTIMP de glóbulos rojos está elevado. Notifique al coordinador del estudio si tanto MP como MTX no pueden reanudarse dentro de dos semanas. Considere también la biopsia hepática. Excluir hepatitis infecciosa (A, B, C) para elevaciones persistentes (> 1 mes) en SGPT / ALT o SGOT / AST por encima de 5x ULN.

6.7 SEGUIMIENTO

Tabla 5. Seguimiento del manejo del tratamiento

Evaluación clínica	Frecuencia	Indicaciones especiales
Historia clínica Examen físico Análisis de sangre: hematológicos, bioquímicos, serológicos	1er año: cada 3 meses 2do año: cada 6 meses 3er año en adelante: 1 vez al año	Aspirado de médula ósea, citometría de flujo en sospecha de recaídas

Fuente: Elaboración por el Departamento de Oncología Médica del INEN.



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

VII. RESPONSABILIDADES

- 7.1 El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, a través del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la difusión, implementación y vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización.
- 7.2 La Dirección de Medicina será responsable de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.
- 7.3 El Departamento de Oncología Médica será responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico con una frecuencia anual a partir de la fecha de publicación y en un periodo menor según consideraciones especiales, así mismo, realizará la evaluación y el seguimiento de la implementación del documento técnico a través de indicadores con una frecuencia semestral.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL DOCUMENTO TÉCNICO

En el Documento Técnico se utilizan las siguientes abreviaturas:

OMS	Organización Mundial de la Salud
LA	Leucemia Aguda
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
TGO	Transaminasa Glutámico Oxalacética
TGP	Transaminasa Glutámico Pirúvica
ALT	Alaninoaminotransferasa
FA	Fosfatasa alcalina
GGT	Gamma Glutamil Transpeptidasa
TP	Tiempo de Protrombina

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

TTP	Tiempo Parcial de Tromboplastina
DHL	Deshidrogenasa Láctica
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
QT	Quimioterapia
IV	Intravenoso
MO	Médula ósea
GB	Glóbulos blancos
QTITT	Quimioterapia intratecal triple
TIT	Terapia intratecal triple
VCR	Vincristina
RC	Remisión completa
EMR	Enfermedad mínima residual por citometría de flujo
CF	Citometría de flujo
SNC	Sistema nervioso central
Dexa	Dexametasona
DNM	Daunomicina
L-ASA	L-asparaginasa
CTX	Ciclofosfamida
ARAC	Citarabina
6MP	Mercaptopurina
MTX	Metotrexate
DXR	Doxorrubicina
TG	Tioguanina
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA



SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida Libre de Evento
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
ITK	Inhibidor de tirosin kinasa
SC	Subcutáneo
Ph+	Cromosoma filadelfia positivo
Ph-	Cromosoma filadelfia negativo
PO	Vía oral
CAN	Conteo absoluto de neutrófilos

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2019	Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

ANEXO 2

TECNOLOGIA SANITARIA DE CLOFARABINA

Condiciones de uso de tecnología	
El paciente a ser considerado para recibir CLOFARABINA 1mg/mL inyectable de 20mL debe cumplir los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al solicitar la aprobación del medicamento al comité farmacoterapéutico correspondiente a cada paciente específico).	
1. Nombre y presentación del medicamento	CLOFARABINA
2. Código SISMED del medicamento	582601180001
3. Dosis y vía de administración del medicamento	40 – 52 mg/m ² /d x 5 días x curso vía EV
La Dirección de Prevención y Control del Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, realizará la supervisión y seguimiento de las condiciones de uso, así como la verificación del siguiente formato. El Jefe de Departamento, Servicio de Oncología Médica / Pediátrica será responsable de la supervisión del uso racional del medicamento y seguimiento en la IPRESS donde se prescriba el medicamento.	
1. Diagnóstico / condición de uso	Leucemia Linfática Aguda recaída/refractaria Leucemia Mieloide Aguda recaída/refractaria Leucemia Linfática Aguda o Leucemia Mieloide Aguda con enfermedad mínima residual positiva Todas las indicaciones son en pacientes que van a ir a trasplante de progenitores hematopoyéticos
2. Especialidad médica que atiende caso	Oncología
3. Nivel y categoría del EESS que puede prescribir medicamento	Segundo y Tercer nivel de atención
4. Edad y sexo del paciente	Cualquier edad y sexo
5. Tiempo máximo para el cual se aprueba la administración del medicamento para el caso específico (independiente a reuniones o aprobaciones del comité farmacoterapéutico)	1 año
6. Condición clínica del paciente para ser considerado apto para recibir medicamento	Valoración del estado general del paciente Hemograma completo y pruebas bioquímicas adecuadas
7. Criterios de seguimiento a la evolución del paciente	Seguimiento clínico Seguimiento laboratorio: hemograma completo y pruebas bioquímicas Estudio citomorfológico en médula ósea Estudio de citometría de flujo en médula ósea
8. Resultado a reportar (en qué términos reportar resultados)	Estado general Respuesta clínica Respuesta hematológica Respuesta medular (citomorfología y enfermedad residual por citometría de flujo) Eventos adversos Sobrevida libre de eventos y supervivencia global
9. Al concluir el tratamiento y/o su periodo de autorización presentar	Informe Médico con mínimo, siguiente información: Se culminó tratamiento: si/no Recuperación del paciente: si/no (mejor/curado) Según la respuesta: - Evidencia de mejoría clínica, laboratorio, medular

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Payet E, Perez P, Poquioma E, et al. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012, Volumen 5. Lima 2016.
2. La carga de las leucemias en el Perú- Boletín Epidemiológico. DGE, 2014 [Internet]. [cited 2016 Oct 11]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2014/32.pdf>.
3. Dirección General de Epidemiología. Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos 2012 [Internet]. Lima- Perú: MINSA; 2014. Available <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Cargaenfermedad2012.pdf>.
4. Plan nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años (Plan Salvador: 2017- 2021) (R.M. N° 383-2017/MINSA) / Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y Control de Cáncer - Lima: Ministerio de Salud; 2017.
5. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Katalinic A, Barnes B, Rensing M, et al. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. PLoS One. 2014;9(1):e85554.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. Último acceso: 20 de setiembre de 2019. Publicado el 15 de mayo de 2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
7. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v69-v82.
8. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. Blood. 2019;133(14):1548-59.
9. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(24):3880-9.
10. Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. J Clin Oncol. 2018;36(24):2514-23.
11. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman LB, Couban S, Supko JG, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2015;29(3):526-34.
12. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Castor A, Lucchini G, Gandemer V, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. Lancet Oncol. 2012;13(9):936-45.
13. Wetzler M, Watson D, Stock W, Koval G, Mulkey FA, Hoke EE, et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE ADOLESCENTES Y ADULTOS		Código: DT.DNCC.INEN.007	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance). *Haematologica*. 2014;99(1):111-5.

14. 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*. 2004;101(12):2788-801.
15. Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:142-6.
16. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F, Garcia-Manero G, Borthakur G, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):54-9.
17. Kadia TM, Kantarjian HM, Thomas DA, O'Brien S, Estrov Z, Ravandi F, et al. Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOpAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2015;90(2):120-4.
18. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-47.
19. Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, Rizzari C, Bertaina A, Merli P, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009;147(3):371-8.





PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Lima – Perú

2019





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Jefe Institucional

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza

Subjefe Institucional

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Directora General de la Dirección de Medicina

Dra. Silvia Neciosup Delgado

Director Ejecutivo del Departamento de Oncología Médica.

Dr. Henry Gómez Moreno

Autores:

Departamento de Oncología Médica

- M.C. Shirley Quintana Truyenque
- M.C. Marco Villena Lazo
- M.C. Jule Vásquez Chávez
- M.C. Lourdes López Chávez
- M.C. Víctor Mallma Soto
- M.C. Daniel Enríquez Vera
- M.C. Juan Carlos Haro

Revisión:

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

- M.C. Iván Belzusarri Padilla
- M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. FINALIDAD	1
III. OBJETIVOS	1
3.1 OBJETIVO GENERAL	1
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	1
IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN	2
V. BASE LEGAL	2
VI. CONTENIDO	3
6.1 ASPECTOS TÉCNICOS CONCEPTUALES	3
6.1.1 DEFINICIÓN	3
6.1.2 ETIOLOGÍA	3
6.1.3 FISIOPATOLOGÍA	3
6.1.4 EPIDEMIOLOGÍA	4
6.1.5 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN	4
6.1.6 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN	4
6.2 DISPOSICIONES GENERALES	5
6.3 DISPOSICIONES ESPECÍFICAS	5
6.3.1. PROCESO DIAGNÓSTICO	6
6.3.2. PROCESO DE ESTADIAJE	8
6.3.3. FACTORES PRONÓSTICOS	9
6.3.4 PROCESO DE TRATAMIENTO	9
6.3.4.1 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TEMPRANA CON PRONÓSTICO FAVORABLE	10
6.3.4.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TEMPRANA CON PRONÓSTICO DESFAVORABLE	10
6.3.4.3 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA	11
6.3.4.4 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE/REFRACTARIA	14
6.3.4.5 CONSOLIDACIÓN POST-TRASPLANTE	20
6.4 FLUJOGRAMA DE MANEJO DEL LINFOMA DE HODGKIN	21
6.5 SOBRE LOS COMPONENTES DE GESTIÓN	23
6.5.1 PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO	23
6.5.2 CAPACITACIÓN	24
6.5.3 ORGANIZACIÓN	24





PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

6.5.4	EVALUACIÓN	24
6.5.5	MONITOREO	24
VII	RESPONSABILIDADES	24
VIII	ANEXOS:	25
	ANEXO N° 1: SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LINFOMA DE HODGKIN	26
	ANEXO N° 2: DEFINICIÓN DE REGIONES GANGLIONARES PARA	26
	ENFERMEDAD TEMPRANA, SEGÚN GHSG	26
	ANEXO N° 3: GRÁFICA DE REGIONES GANGLIONARES	27
	ANEXO N° 4: CLASIFICACIÓN EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP	28
	(ECOG)	28
	ANEXO N° 5: CRITERIOS DE RESPUESTA DE LINFOMA	29
IX	BIBLIOGRAFÍA	30





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

I. INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin Clásico (LHC) es un linfoma de células B caracterizado por una peculiar composición celular que incluye menos del 1% de células neoplásicas (células Reed-Sternberg y sus variantes). Supone el 10% de todos los linfomas y su incidencia cruda en el mundo se estima en 2,2 y una mortalidad de 0,7 individuos/100 000 habitantes al año. (1) En nuestro medio presenta una distribución bimodal con un pico en adultos jóvenes y otro en edad más avanzada.

Según los datos de Globocan 2012 tenemos que en el Perú se diagnostican 177 pacientes al año. (2) Actualmente el INEN atiende a un promedio de 80 pacientes de reciente diagnóstico al año.

Con los tratamientos disponibles en la actualidad, la mayoría de los pacientes alcanzan curación. Sin embargo, existen aún aspectos controvertidos acerca de cuál es la mejor estrategia de tratamiento para una mayor eficacia curativa con la menor toxicidad derivada de la quimioterapia y radioterapia que reciben estos pacientes. Así como, el mejor tratamiento de rescate y cuáles son las indicaciones para la consolidación posterior al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Con la aparición de los anticuerpos monoclonales como tratamiento de rescate, los cuales son tratamientos de alto costo, es importante estandarizar el manejo de esta patología.

En este contexto se ha elaborado el presente documento que contiene las recomendaciones terapéuticas para los pacientes con LHC basadas en la mejor evidencia científica disponible.

II. FINALIDAD

Contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, en el diagnóstico, tratamiento del paciente con linfoma de hodgkin clásico, basándose en evidencia científica, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo a los usuarios, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer el proceso de diagnóstico y tratamiento médico oncológico del paciente con linfoma de Hodgkin Clásico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Establecer el proceso de diagnóstico patológico y biología molecular en el paciente con sospecha de Linfoma de Hodgkin clásico.
- 3.2.2 Establecer el sistema de estadiaje del linfoma de Hodgkin clásico.
- 3.2.3 Establecer el tratamiento médico oncológico según estadiaje y evaluación de riesgos en los pacientes con linfoma de hodgkin clásico.
- 3.2.4 Establecer las alternativas de tratamiento médico del linfoma de hodgkin clásico.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones del presente documento técnico son de aplicación y de cumplimiento obligatorio de todo el personal del Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

V. BASE LEGAL

- Ley 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, por la cual se crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, mediante el cual se aprueba el Reglamento de Organización y funciones del INEN.
- Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, mediante el cual se califica al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas como Organismo Público Ejecutor.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Decreto Supremo N° 004-2013-PCM, que aprueba la Política Nacional de Modernización de la Gestión Pública.
- Decreto Supremo N° 027-2015-SA, Aprueban Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud.
- Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA, que incorpora el numeral 8.7 en el capítulo VIII De Disposiciones Complementarias transitorias de la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios-SISMED", aprobado con Resolución Ministerial N° 116-2018-MINSA.
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".
- Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, Modifican la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Normas Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" aprobada por R.M. N° 540-2011/MINSA.





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, aprobar la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".
- Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas-INEN.

VI. CONTENIDO

6.1 ASPECTOS TÉCNICOS CONCEPTUALES

6.1.1 DEFINICIÓN

- El Linfoma de Hodgkin (LH) (Código CIE-10: C83) es una enfermedad maligna del tejido linfoide.
- Histológicamente se caracteriza por la presencia de las células de Hodgkin (mononucleadas) y/o Reed Sternberg (multinucleadas) (HRS) en un microambiente de células reactivas no malignas (3).
- La Organización Mundial de la Salud clasifica el LH en dos grandes categorías: el LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN) y el LH clásico (LHC) (3).

6.1.2 ETIOLOGÍA

- Hay una asociación con el virus de Epstein-Barr (EBV), y la probabilidad de desarrollar LHC está incrementado en 3 veces para las personas con antecedente de mononucleosis infecciosa.
- Las adenopatías del LH muestran evidencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) de EBV en el genoma de las células de Reed-Sternberg en el 30 al 80% de casos. (4) Sin embargo, debido a que muchos casos de LH son EBV negativos, la controversia permanece si hay una relación causal.
- Hay un incremento en la frecuencia de la enfermedad en pacientes con SIDA (5).

6.1.3 FISIOPATOLOGÍA

- El LH se produce por la expansión clonal maligna de células B (6).
- En los casos VEB positivos, las proteínas relacionadas con el VEB participan en la patogénesis (7, 8).
- Mutaciones genéticas, vías de señalización desreguladas, secreción de citoquinas y quimioquinas e interacción de las células HRS con su microambiente, favorecen que las células HRS adquieran un fenotipo maligno proliferante y antiapoptótico, así como su escape a la vigilancia inmunológica (7).

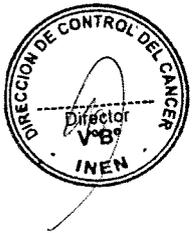




DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

6.1.4 EPIDEMIOLOGÍA

- El LH representa aproximadamente el 10% de todos los linfomas. (9)
- La incidencia del LH varía de acuerdo con el área geográfica y la edad. (10)
- La tasa de incidencia anual ajustada por edad en Estados Unidos es de 2.7 por 100.000. (1)
- En Perú según Globocan 2012 la incidencia es de 0.7 x 100 000 habitantes (2)
- De acuerdo al registro de cáncer de Lima metropolitana la tasa de incidencia estandarizada por edad es de 0.8% x 100 000 habitantes. (11)
- El comienzo del LH en los países industrializados revela una distribución bimodal con un primer pico entre la segunda y tercera década y un segundo pico después de los 50 años, siendo los hombres más frecuentemente afectados que las mujeres para todos los subtipos.
- El subtipo más común entre los adultos jóvenes es EN. La frecuencia del subtipo CM aumenta con la edad, mientras que el EN alcanza un plató alrededor de los 30 años.



6.1.5 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

- El proceso de implementación inicia con la difusión del documento técnico en el portal web del INEN (<https://portal.inen.sld.pe/>).
- Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como considerar al presente documento técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según RM N° 540-2011/MINSA.
- Se evaluarán indicadores (número de pacientes que inician tratamiento, número de pacientes que terminan tratamiento, porcentaje de retrasos en el tratamiento).



6.1.6 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

- La actualización del documento técnico se realizará con una frecuencia anual.
- La actualización se realizará en un período menor cuando existan:
 - Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
 - Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
 - Indicaciones consideradas en el documento técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

6.2 DISPOSICIONES GENERALES

- Este documento técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico del médico oncólogo tratante para la decisión del tratamiento médico.
- La elección del tratamiento médico oncológico, se realizará valorando el estadio clínico, diagnóstico anatomopatológico, molecular y condición clínica del paciente.
- Los medicamentos indicados en el presente documento técnico, deben tener aprobación por la agencia reguladora nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
- Con respecto a las directrices del tratamiento citotóxico y terapia biológica.
 - El Documento Técnico: Tratamiento oncológico médico del linfoma de Hodgkin clásico, considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia reguladora nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
 - La prescripción de las drogas para el tratamiento médico del linfoma de Hodgkin clásico, se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.
 - La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), será regulada mediante solicitud de autorización según marco normativo vigente.



6.3 DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

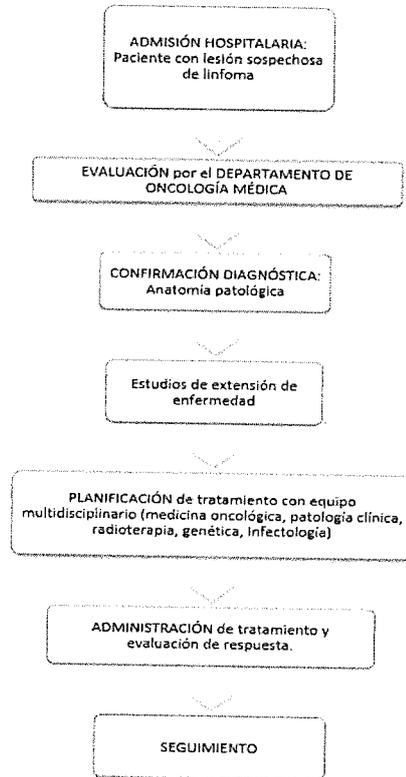
El manejo del paciente con linfoma de Hodgkin clásico, se realiza de manera integral, como se detalla en el siguiente flujograma:





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Figura N°1: Flujoograma de Atención del Paciente con Sospecha de Linfoma de Hodgkin Clásico



Fuente: Elaborado por el Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

6.3.1. PROCESO DIAGNÓSTICO

Todo paciente con diagnóstico de linfoma de Hodgkin debe ser referido a un centro especializado en el tratamiento de linfomas.

- Historia clínica

La historia clínica debe ser realizada enfatizando los síntomas, factores de riesgo y signos de enfermedad avanzada. **(Anexo 1)**

- Examen físico

El examen físico debe ser completo y estar dirigido a determinar el tamaño de la tumoración, el compromiso local, compromiso ganglionar o la presencia de enfermedad metastásica que logre determinarse mediante el mismo. **(Anexo 2 y 3)**



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

- Exámenes de laboratorio

- No hay test de laboratorio específicos para el diagnóstico de linfoma de Hodgkin, sin embargo, algunos tienen valor pronóstico como la tasa de velocidad de sedimentación globular, y la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) (12).
- Dentro de los exámenes para el manejo, se deben solicitar el hemograma completo, creatinina, perfil hepático (transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, gammaglutamiltransferasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada, proteína total, albúmina y globulina) y serología (VIH, HTLV1, sífilis prueba rápida, Hepatitis C y Hepatitis B).

- Biopsia ganglionar

- La biopsia ganglionar debe ser del tipo excisional. La biopsia aspiración no es adecuada para el diagnóstico, excepto en circunstancias inusuales cuando en combinación con la inmunohistoquímica es juzgado como adecuado por un hematopatólogo, además será útil en las recaídas.
- La clasificación histopatológica del linfoma de Hodgkin clásico según Organización mundial de la Salud (OMS) (WHO por sus siglas en inglés) (3) es la siguiente:

❖ Linfoma de Hodgkin Clásico:

- ✓ Esclerosis nodular (EN) (60-80%)
- ✓ Celularidad Mixta (CM) (15-30%)
- ✓ Rico en linfocitos (RL) (5%)
- ✓ Depleción linfocitaria (DL) (<1%)

❖ Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular.

- La evaluación histopatológica con inmunohistoquímica, es necesario para la confirmación diagnóstica, incluirá los siguientes marcadores: CD3, CD15, CD20, CD30, PAX-5, CD45, CD79a.
- La inmunohistoquímica para el LH clásico es CD15, CD30 positivos y son usualmente negativos para CD3 y CD45. El CD20 puede ser detectado en <20% de pacientes. Además, se recomienda realizar CD79a y PAX5. La inmunohistoquímica para el LH de predominio linfocítico nodular es CD20+, CD45+, CD79a+, BCL6+, PAX-5+, CD3-, CD15-, CD30-.

- Aspirado de Médula Ósea y Biopsia de Hueso

Los pacientes se realizarán Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso al diagnóstico y como examen de control de haber debutado con infiltración medular.

- Imágenes

Para el estadiaje los pacientes tendrán tomografías con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Para el proceso de evaluación de la respuesta los pacientes se realizarán tomografías con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis. La tomografía computarizada/tomografía con emisión de positrones (PET-CT), se utilizará según necesidad (13) (Ver **anexo 5**).



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

6.3.2. PROCESO DE ESTADIAJE

El estadiaje del linfoma de Hodgkin se realiza según el estadiaje de Ann Arbor (14).

TABLA 1. ESTADIOS CLÍNICOS DE LINFOMA DE HODGKIN SEGÚN ANN ARBOR

Estadio	Descripción
I	Compromiso de una región ganglionar única (I) o compromiso de un órgano o región extraganglionar única (E).
II	Compromiso de 2 o más regiones ganglionares o estructuras linfáticas en el mismo lado del diafragma (II) o con compromiso de tejido u órgano extraganglionar contiguo y limitado (IIE)
III	Compromiso de regiones ganglionares linfáticas en ambos lados del diafragma (III), que puede incluir el bazo (IIIS), o tejido u órgano extraganglionar contiguo o limitado o ambos (IIIES)
IV	Compromiso de foco diseminado o difuso de uno o más órganos extraganglionares o tejido con o sin compromiso linfático asociado
A	Asintomático
B	Fiebre persistente o recurrente inexplicable con temperatura >38°C o sudoración nocturna profusa recurrente en 1 mes o pérdida de peso inexplicable >10% en los últimos 6 meses.
E	Extensión directa limitada en órgano extraganglionares de ganglio linfático adyacente.

Fuente: Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971;31(11):1860-1.

El estadiaje del linfoma de Hodgkin se actualizó y ahora tenemos el sistema de estadiaje revisado para linfomas ganglionares (15, 16).

TABLA 2. SISTEMA DE ESTADIAJE REVISADO PARA LINFOMA GANGLIONARES PRIMARIOS

Estadio	Compromiso	Estado extraganglionar (E)
Limitado		
I	Un ganglio linfático o un grupo de ganglios linfáticos adyacentes	Lesiones extraganglionares solitarias sin compromiso ganglionar
II	2 o más grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma	Estadio I o II por extensión ganglionar con compromiso extraganglionar contiguo limitado
II Voluminoso*	II como el anterior con enfermedad "voluminosa"	No aplicable
Avanzado		
III	Ganglios en ambos lados del diafragma, ganglios sobre el diafragma con compromiso esplénico	No aplicable
IV	Compromiso extraganglionar no contiguo adicional	No aplicable

Nota: La extensión de la enfermedad es determinada por la tomografía computarizada/tomografía con emisión de positrones (PET-CT) para linfomas ávidos y tomografía computarizada para histologías no ávidas. Si el PET-CT no estuviera disponible se utilizará la tomografía computarizada. Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo son consideradas tejido ganglionar.
Enfermedad voluminosa se define como masa mayor de 10cm o masa mediastínica >1/3 del diámetro torácico.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Fuente: Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7(11):1630-6

6.3.3. FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos se determinan según el estadio de la enfermedad. En el caso de enfermedad temprana diversos grupos han estudiado estos riesgos, siendo 4 los principales como se observa en la tabla 3:

TABLA 3. FACTORES PRONÓSTICOS DESFAVORABLES EN ENFERMEDAD TEMPRANA

Factores de riesgo	EORTC(12)	GHSG(17)	NCCN 2017(18)
Edad		≥50 años	
VSG y Síntomas B	VSG >50 sin síntomas B o >30 con síntomas B	VSG >50 sin síntomas B o >30 con síntomas B	VSG ≥50 o cualquier síntoma B
Masa mediastinal	Relación torácico mediastinal (ancho de masa mediastinal /diámetro torácico a nivel de T5-T6 > 0.35	Relación de masa mediastinal (ancho de la masa/ diámetro torácico) > 0.33	Relación de masa mediastinal (ancho de la masa/ diámetro torácico) > 0.33
Número de sitios ganglionares	>3	>2	>3
Lesión extraganglionar		Cualquiera	
Enfermedad voluminosa			>10cm

Fuente: Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. Ann Intern Med. 1991;114(5):361-5

En el caso de los factores pronósticos para enfermedad avanzada tenemos los siguientes:

TABLA 4. FACTORES PRONÓSTICOS DE ENFERMEDAD AVANZADA

Edad de 45 años a más
Sexo masculino
Estadio clínico IV
Nivel de albúmina debajo de 4g/dL
Nivel de hemoglobina debajo de 10.5g/dL
Leucocitosis (conteo >15 000/mm ³)
Linfopenia (conteo <8% del conteo de leucocitos o <600/mm ³)

Fuente: Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. Ann Intern Med. 1991;114(5):361-5

6.3.4 PROCESO DE TRATAMIENTO

- El tratamiento médico oncológico, se divide para enfermedad temprana o avanzada.
- El tratamiento médico oncológico de la enfermedad temprana, se determina por los factores de riesgo.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

6.3.4.1 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TEMPRANA CON PRONÓSTICO FAVORABLE

- Son los linfomas de Hodgkin en estadios clínicos I-II sin ninguno de los factores desfavorables.
- El tratamiento será basado en ABVD por tres cursos, luego reevaluación con tomografías, si hay respuesta parcial o respuesta completa deberán completar 6 cursos de quimioterapia.
- Si hay enfermedad estable o progresión de enfermedad pasará a tratamiento de segunda línea o rescate.
- Los pacientes con valores absolutos de neutrófilos de 1000 a más, podrán recibir el esquema ABVD, ya que se ha demostrado que los pacientes hacen neutropenias afebriles sin mayores complicaciones, no necesitando factor estimulante de colonias. (19, 20)
- Pacientes con estadios IA y IIA no voluminosa son considerados que tienen enfermedad temprana y típicamente son tratados con cursos cortos de ABVD (2 a 4 cursos) seguido de radioterapia al campo comprometido, con tasas de curación del 90 al 95% (21). Se ha reducido los cursos a 2 seguido de 20Gy de RT. (22). Canellos et al, han eliminado la RT y han indicado 6 cursos de ABVD con sobrevida libre de falla a los 5 años de 92%. (23).

RECOMENDACIÓN:

Basado en el estudio de Canellos et al. (23) se recomiendan 6 cursos de ABVD en pacientes con enfermedad temprana, sin factores de riesgo, cuando no se encuentre disponible la reevaluación con PET-CT. Sin embargo, de tener la posibilidad de reevaluación con PET-CT basados en el estudio RAPID (24), los pacientes deberían recibir 3 cursos de ABVD, luego de los cual deben tener PET-CT de ser negativo, podrían no recibir más tratamiento. De tener PET-CT positivo, (Deauville 3-4) deben recibir radioterapia al campo comprometido.

6.3.4.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TEMPRANA CON PRONÓSTICO DESFAVORABLE

- Son los linfomas de hodgkin en estadios clínicos I-II con cualquiera de los factores desfavorables tales como masa mediastinal voluminosa, > 3 sitios ganglionares; síntomas B, compromiso extraganglionar, velocidad de sedimentación globular elevada significativamente (VSG ≥ 50) o VSG >30 si hay síntomas B.
- El estudio randomizado HD11 ha evaluado pacientes con riesgo desfavorable que han recibido ABVD o BEACOPP, demostrando que 4 cursos de ABVD seguido de 30Gy de RT fue la mejor opción con sobrevida libre de falla de 85% y sobrevida global a los 5 años de 95%. (25)
- El tratamiento institucional será basado en la presencia de masa voluminosa, siendo los demás factores de riesgos enteramente con fines pronósticos. Los pacientes recibirán ABVD por 3 luego tendrán reevaluación con tomografías, si hay respuesta parcial o respuesta completa deberán completar 6 cursos de ABVD. Si hay enfermedad estable o progresión de enfermedad pasarán a tratamiento de rescate.
- Pacientes con masa voluminosa al diagnóstico recibirán radioterapia en campo comprometido.





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

RECOMENDACIÓN:

Basado en el estudio HD11 (25) se concluye que ABVD por 6 cursos seguido por radioterapia 30Gy a campos comprometidos (incluyendo masa voluminosa) debe ser el tratamiento en pacientes con enfermedad temprana con masa voluminosa.

6.3.4.3 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

- La enfermedad avanzada se refiere a EC III y IV. Estos estadios también tienen factores de riesgo determinados por el score de pronóstico internacional (SPI), quienes encontraron 7 factores los cuales se mencionan en la tabla 4 (26). Este SPI ayuda a determinar por ejemplo, que los pacientes con 3 < factores y enfermedad avanzada puedan recibir STANFORD V o ABVD, mientras que el BEACOPP pueda ser más apropiado para todos los otros pacientes con enfermedad avanzada (18).
- El tratamiento será basado en ABVD por 4 cursos luego tendrán reevaluación con tomografías, si hay respuesta parcial o respuesta completa deberán completar 6 cursos de ABVD. Si hay enfermedad estable o progresión de enfermedad pasará a tratamiento de rescate.

Alternativas de tratamiento de primera línea**Tabla 5. ABDV (22, 25, 27, 28)**

Doxorubicina	25 mg/m ²	IV	Días 1 y 15
Bleomicina	10 u/m ²	IV	Días 1 y 15
Vinblastina	6 mg/m ²	IV	Días 1 y 15
Dacarbazina	375 mg/m ²	IV	Días 1 y 15

Repetir cada 4 semanas por 6 cursos

Tabla 6. ABVD en Enfermedad Avanzada (29)

Eficacia ¹	Número (%)	Toxicidad	Número (%)
RC	89 (38)	Durante el tto	412
RCs	39 (17)	Pulmonar	101 (24.5)
RP	88 (38)	Cardiaca	27 (6.6)
EE	7 (3)	Hematológica	262 (63.6)
PE	9 (4)	Anorexia	1 (0.2)
F	1	Fatiga	7 (1.7)
D	19	Hipotensión	0
T	252	Después del tto	300
		Pulmonar	25 (8.3)
		Cardiaca	10 (3.3)
		Hematológica	15 (5)
Eficacia ²	Número (%)		
TRT	228 (92)		
RC	113 (46)		
RCs	52 (21)		
RP	63 (25)		



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

EE	6 (2)		
PE	12 (5)		
F	2 (1)		
D	4		
T	252		
SLP a 5 años	76%		
SG a 5 años	90%	HR = 0.76; 95% CI, 0.41 -1.38; P= 0.37	

¹= Al término de quimioterapia. ²= Al término de radioterapia

RC= Respuesta completa, RCs= Respuesta parcial sin confirmar, RP= Respuesta parcial, EE= Enfermedad estable, PE= Progresión de enfermedad, F= Fallecidos, D= Desconocidos, T= Totales. SLP= Sobrevida libre de progresión, SG= Sobrevida global, Tto= tratamiento.

En el estudio ECOG-2496, se compararon los esquemas ABVD versus Stanford V. Los pacientes recibieron 6 a 8 cursos de ABVD según los hallazgos tomográficos. La radioterapia a campos comprometidos fue indicada en pacientes con enfermedad voluminosa al diagnóstico. Se obtuvo remisión completa y remisión clínica completa en el 72.7%, respuesta parcial en el 7.6%, enfermedad estable en el 8.4% y progresión de enfermedad en el 0.3%. No hubo diferencia en los rangos de respuestas totales entre ambos esquemas de tratamiento.

BEACOPP dosis escalada (30)

Bleomicina	10mg/m ²	EV	D8
Etopósido	200/m ²	EV	D1-D3
Doxorubicina	35/m ²	EV	D1
Ciclofosfamida	1250/m ²	EV	D1
Vincristina	1.4/m ² (máximo 2mg)	EV	D8
Procarbazona	100/m ²	EV	D1-D7
Prednisona	40/m ²	EV	D1-D14

Cada 3 semanas por 6 cursos seguidos con o sin radioterapia

BEACOPP dosis escalada por 6 cursos (30)

Eficacia	Número (%)	Toxicidad	Número (%)
RC	670 (94.2)	Al menos 1 evento	96.4%
RP	9 (1.3)	Leucopenia	72.7%
PE	13 (1.8)	Anemia	55.6%
No cambios	0	Trombocitopenia	19.2%
D	33 (4.7)	Infección	20.6%
		Mucositis	7.9%
SLP a 5 años	90.3%		
SG a 5 años	95.3%		

RC= Respuesta completa, RP= Respuesta parcial, PE= Progresión de enfermedad, D= Desconocidos. SLP= Sobrevida libre de progresión, SG= Sobrevida global.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Otro estudio reporta resultados similares con respuestas completas del 96%, el 87% estuvo libre de falla al tratamiento a los 5 años. Sobrevida global a los 5 años de 91%. (31)

STANFORD V (32-34)

Doxorubicina	25mg/m2	EV	D1, D15
Vinblastina	6mg/m2	EV	D1, D15
Mecloretamina	6mg/m2	EV	D1
Vincristina	1.4mg/m2	EV	D8, D22
Bleomicina	5UI/m2	EV	D8 y D22
Etopósido	60mg/m2	EV	D1, D15
Prednisona	40/m2	EV	D1, D28

Repetir ciclo cada 4 semanas con o sin radioterapia subsecuente.

Eficacia ¹	Número (%)	Toxicidad	Número (%)
RC	62 (27)		
RCs	21 (9)	Toxicidad no pulmonar grado 3 o 4	19%
RP	133 (58)	Toxicidad grado 4 (citopenias n=3, neuropatía periférica n=1, hiponatremia n=1)	4%
EE	7 (3)	Toxicidad pulmonar	2%
PE	5 (2)		
F	0		
D	20		
T	248		
Eficacia ²	Número (%)		
TRT	218 (91)		
RC	104 (44)		
RCs	33 (14)		
RP	81 (34)		
EE	6 (2)		
PE	15 (6)		
F	0		
D	9		
T	248		
SLP a 5 años	74%		
SG a 5 años	92%	HR = 0.76; 95% CI, 0.41 -1.38; P= 0.37	

¹= Al término de quimioterapia. ²= Al término de radioterapia

RC= Respuesta completa, RCs= Respuesta parcial sin confirmar, RP= Respuesta parcial, EE= Enfermedad estable, PE= Progresión de enfermedad, F= Fallecidos, D= Desconocidos, T= Totales. SLP= Sobrevida libre de progresión, SG= Sobrevida global, Tto= tratamiento.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

En el estudio de Bartlett (35) se evaluaron 65 pacientes, la sobrevida libre de falla a los 3 años fue 100% en el estadio clínico II, 92% en el estadio clínico III, 76% en el estadio clínico IV.

RECOMENDACIÓN:

Por lo anteriormente expuesto y basados en el esquema EOCG 24-96, se recomienda que en pacientes con LH en estadio avanzado se indiquen 6 ciclos de ABVD. (32) Sin embargo basado en el estudio HD15 se puede recomendar que los pacientes reciban 2 cursos de ABVD luego tengan reevaluación con PET-CT, de ser positivo reciban 4 cursos de AVD por 4 cursos. (30)

6.3.4.4 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE/REFRACTARIA

A pesar del alto porcentaje de curación con el tratamiento de primera línea, entre el 10 y 20% de pacientes serán refractarios y entre el 10 y 30% presentarán recaída luego de la primera remisión.

OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD RECURRENTE O REFRACTARIA:

ICE Hospitalizado (36, 37)

Ifosfamida	5 g/m ²	IV IC	D2
Mesna	5 g/m ²	IV IC	D2
Carboplatino	AUC 5 (máx. 800mg)	IV	D2
Etopósido	100 mg/m ²	IV	D1 al D3

Repetir cada 3 semanas por 2 a 4 cursos (candidatos a trasplante), o 4 a 8 cursos (no candidatos a trasplante)

La respuesta completa fue 26%, respuesta parcial 58%, respuesta menor 3%, progresión de enfermedad 12%. La sobrevida libre de eventos con una mediana de seguimiento de 43 meses en los pacientes con 82% en los pacientes con respuesta completa. (37)

ICE AMBULATORIO/HOSPITALIZADO (36)

Ifosfamida	1667mg/m ²	IV	D1-D3
Mesna	20% de IFO 0-4 y 8h	IV	D1-D3
Carboplatino	AUC 5 (máx. 800mg)	IV	D2
Etopósido	100 mg/m ²	IV	D1 al D3

Repetir cada 3 semanas por 2 a 4 cursos (candidatos a trasplante), o 4 a 8 cursos (no candidatos a trasplante)

El esquema ICE ha sido modificado, siendo la ifosfamida dividida en 3 días y dado de manera hospitalizada. Se evaluaron de manera retrospectiva 25 pacientes, siendo 10 pacientes con Linfoma de Hodgkin. 22 pacientes fueron evaluados para respuesta. La respuesta completa fue 27%, respuesta parcial 41%, falla al tratamiento 32% (36).



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

El régimen ICE también fue utilizada de manera ambulatoria, la ifosfamida de fraccionó en 3 dosis iguales. Se evaluaron 38 pacientes elegibles para trasplante, los linfomas de Hodgkin fueron solamente 6 pacientes. Las respuestas obtenidas fueron completas 67%, parciales 33%. (38). Este estudio fue actualizado con evaluación de 13 pacientes con Linfoma de Hodgkin, el 31% tuvo respuesta completa, 69% respuesta parcial. (39)

ICE AUMENTADO (40)

Ifosfamida	5g/m2	IV IC	D1-D2
Mesna	5g/m2	IV IC	D1-D2
Carboplatino	AUC 5 (máx. 800mg)	IV	D2
Etopósido	200 mg/m2	IV cada 12h	3 dosis

Repetir cada 3 semanas (tener >50 mil plaquetas para el 2do curso) por 2 a 4 cursos candidatos a trasplante.

Usar FEC día 1-8, luego del 2do curso se hará colecta de progenitores hematopoyéticos.

En 58 pacientes que representaron el 60% tuvieron PET-CT negativos luego de ICE/ICEa; pacientes con cero factores de riesgo el 64%, con un factor de riesgo 67%, 2 factores de riesgo 54%.

ESHAP HOSPITALIZADO (41-43)

Etopósido	40mg/m2/d	IV	D1-4
Metilprednisolona	500mg/d	IV	D1-4
Ara-C	2000mg/m2	IV 2-3 h	D5
Cisplatino	25mg/m2	IV IC	D1-D4

Repetir cada 3 semanas por 2 a 4 cursos en candidatos a trasplante y de 4 a 8 en candidatos a trasplante

En el estudio de Aparicio y colaboradores se evaluaron 22 pacientes 5 con enfermedad refractaria y 17 con recaída de enfermedad. 9 pacientes lograron respuesta completa y 7 respuesta parcial (tasa de respuesta global de 73%). Mielotoxicidad grado 3-4 fue vista en 13 pacientes (59%). 9 pacientes fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Con una mediana de 50 meses (rango de 6 a 96 meses), 7 pacientes (32%) están vivas y libre de enfermedad. (41) En un estudio más reciente se evaluaron 82 pacientes. El 50% fue refractario y el 23% tuvo recaída temprana. Las respuestas globales fueron de 67%, 50% fueron respuestas completas. (43)

ESHAP AMBULATORIO

Etopósido	80mg/m2	IV	D1-D2
Dexametasona	40mg	IV	D1-D4
Cisplatino	50mg/m2	IV	D1-D2
ARA-C	2000 mg/m2	IV	D3

Repetir cada 3 semanas por 2 a 4 cursos en candidatos a trasplante y de 4 a 8 en candidatos a trasplante

No se tienen reportes de las respuestas con este esquema



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

DHAP (36, 44)

Dexametasona	40 mg	VO	D1 al D4
Cisplatino	100 mg/m2	IV IC de 24 h	D1
Ara-C	2 g/m2	IV durante 3h cada 12horas por 2 dosis	D2

Repetir cada 3 semanas por 2 a 4 cursos en candidatos a trasplante y de 4 a 8 en no candidatos a trasplante

Los reportes del régimen DHAP muestran respuesta completa en todos los pacientes del 21%, respuestas parciales del 67%. Las respuestas completas en las recaídas tardías fue 26%, en la recaída temprana 17%, múltiples recaídas 23% y en progresión de enfermedad.12%. (44)

GEMOX (45)

Gemcitabina	1000mg/m2	IV	D1
Oxaliplatino	100mg/m2	IV	D1

Repetir cada 2 semanas por 2-4 cursos en candidatos a trasplante y 4-8 cursos en no candidatos a trasplante.

Se evaluaron 24 pacientes, 12 pacientes en recaída y 12 refractarios, 71% de respuestas totales y 38% de respuestas completas.

GDP (46)

Gemcitabina	100mg/m2	IV	D1-D8
Dexametasona	40mg	IV	
Cisplatino	75	IV	

Repetir cada 2 semanas por 2-4 cursos en candidatos a trasplante y 4-8 cursos en no candidatos a trasplante.

En el 2003 se presentó un estudio evaluando 23 pacientes con linfoma refractario o en recaída, tuvieron un 69.5% de respuestas globales con 4 respuestas completas (17%) y 12 respuestas parciales (52%). (46)

En un estudio más reciente se evaluaron 235 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, con respuestas globales del 71%. Dentro del grupo de los pacientes con indicación de trasplante Autólogo el 96% fue sometido al mismo. (47)

GCD (48)

Gemcitabina	1000mg/m2	IV	D1,D8
Carboplatino	5AUC	IV	D1
Dexametasona	40mg	IV	D1-D4

Repetir cada 3 semanas por 2-4 cursos en candidatos a trasplante o 4-8 cursos en no candidatos a trasplante.





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Se realizó un estudio multicéntrico fase II se evaluaron un total de 51 pacientes, siendo 14 con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, el 86% tuvo algún tipo de respuesta, el 50% tuvo respuesta completa o respuesta completa no confirmada.

GVD (49)

Gemcitabina	1000mg/m2	IV	D1,D8
Vinorelbina	20mg/m2	IV	D1,D8
Doxorubicina liposomal	15mg/m2	IV	D1,D8

Repetir cada 3 semanas por 2-4 cursos en candidatos a trasplante o 4-8 cursos en no candidatos a trasplante.

Los pacientes que no recibieron previamente trasplante y alcanzaron respuesta completa fueron el 20%, respuesta parcial 45%, enfermedad estable. Los pacientes que tuvieron trasplante previo y tuvieron respuesta completa fueron el 18%, y los que tuvieron respuesta parcial fueron 45%.

IGEV (50)

Ifosfamida	2000mg/m2	IV	D1-D4
MESNA	2600mg/m2	IV	D1-D4
Gemcitabina	1000mg/m2	IV	D1,D8
Vinorelbina	20mg/m2	IV	D1
Prednisona	100mg/m2	VO	Diario

Repetir cada 3 semanas para 2-4 cursos si es candidato a trasplante o 4-8 cursos si no es candidato a trasplante.

La respuesta completa se vio en el 54%, respuesta parcial en el 27% y progresión de enfermedad en el 10%. Los pacientes con enfermedad refractaria tuvieron 33.3% de respuesta completa y los que recaída tuvieron 67%.

MINE(51)

Mesna	1 330mg/m2/d	IV en 1 hr al mismo tiempo de Ifosfamida luego 500mg/d VO 4 horas después de IFO	D1-D3
Ifosfamida	1 330mg/m2/d	IV en 1hr	D1-D3
Mitoxantrona	8mg/m2	IV	D1
Etopósido	65mg/d	IV	D1-D3

Repetir cada 3 semanas por 2-4 cursos para trasplantados.

Repetir cada 3 semanas por 6 cursos para no trasplantados.

Rodríguez y colaboradores reportaron un estudio fase II donde evaluaron 48 pacientes, hubo una respuesta global de 48% con 21% de respuestas completas y 27% de respuestas parciales. La mediana de supervivencia fue 9 meses.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

RECOMENDACIÓN:

Hay diferentes opciones para los pacientes con enfermedad refractaria o recurrente. No hay estudios prospectivos que hayan evaluado los diferentes tratamientos de quimioterapia de rescate. De manera retrospectiva y con resultados históricos se puede decir que hay cierta ventaja para los regímenes de ICE aumentado y de IGEV, sin embargo, no se podría recomendar un régimen sobre otro.

TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA:**BRENTUXIMAB VEDOTIN (52)**

Brentuximab	1.8mg/m2 Máximo 180mg	IV	D1
--------------------	--------------------------	----	----

Repetir el ciclo cada 3 semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Está indicado en pacientes con LH clásico después de recaída post-TPH autólogo o después de 2 líneas de quimioterapia sistémica en pacientes no candidatos o no a TPH autólogo.

Para pacientes con deterioro de la función hepática y función renal: 1.2mg/kg (hasta 120mg).

Se evaluaron 102 pacientes con linfoma de Hodgkin refractario o en recaída después de quimioterapia a altas dosis y trasplante Autólogo. El 34% tuvo respuesta completa y el 40% respuesta parcial.

La mediana de la duración de la respuesta objetiva fue 6.7 meses. La duración de la respuesta para los pacientes con respuesta completa fue 20.5 meses. La mediana de sobrevida libre de progresión fue 5.6 meses, la mediana de la sobrevida global fue 22.4 meses. (52)

Este estudio tuvo una actualización a los 3 años, se alcanzaron sobrevidas globales y sobrevida libre de enfermedad de 40.5 y 9.3 meses, respectivamente. En los pacientes que lograron respuestas completas la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a los 3 años fueron de 73 y 58% respectivamente. (53)

En un estudio más reciente se hizo una actualización a 5 años, con sobrevida global y sobrevida libre de progresión de 41 y 22% respectivamente. Los pacientes que lograron respuesta completa tuvieron una sobrevida global y SLP de 64 y 52%. 13 (38% de todos los que lograron RC) pacientes permanecen en remisión. 4 recibieron trasplante alogénico como consolidación y 9 pacientes (9% del total) se mantienen en remisión completa sin ningún tratamiento adicional.(54)

BENDAMUSTINA (55)

Bendamustina	70mg-120mg/m2	IV	D1-D2
---------------------	---------------	----	-------

Repetir cada 4 ciclos

El 35% tuvo respuesta completa. Los pacientes que habían recibido 4 o más líneas de quimioterapia tuvieron 33% de respuestas completas y 22% de respuestas parciales.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

EVEROLIMUS (56)

Everolimus	10mg	VO	Diario
-------------------	------	----	--------

Hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

En un estudio prospectivo fase II, se evaluaron 19 pacientes. El 84% había sido sometido a TPH Autólogo. Las tasas de respuestas globales fueron de 47%, 8 (42%) pacientes lograron respuestas parciales y un (5.2%) paciente logró respuesta completa. Los pacientes habían recibido una mediana de 6 tratamientos previos (3-14). La mediana de tiempo a la progresión fue

LENALIDOMIDA (57)

Lenalidomida	25mg	VO	DIARIO
---------------------	------	----	--------

Repetir cada 4 semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

En un estudio multicéntrico fase II. 38 pacientes fueron evaluados con una mediana de 4 (2-9) tratamientos previos. El 87% había sido sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Finalmente 36 pacientes fueron evaluados para respuesta, hubo una (2.7%) respuesta completa, 6 (16,6%) tuvo respuesta parcial.

NIVOLUMAB (58)

Nivolumab	3mg/m2	IV	D1
------------------	--------	----	----

Cada 2 semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable

Indicado en pacientes que han recibido Brentuximab vedotin.

En un estudio prospectivo de 23 pacientes se evaluaron pacientes pesadamente tratados. El 78% después de haber recaído posterior a un trasplante Autólogo y el 78% habiendo recibido brentuximab. Respuesta objetiva fue reportada en el 87% de los pacientes, hubo respuesta completa en el 17%. La tasa de sobrevida libre de progresión a las 24 semanas fue 86%

PEMBROLIZUMAB (59)

Pembrolizumab	10mg/m2	IV	D1
----------------------	---------	----	----

Cada 2 semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable

Indicado en pacientes que han recibido Brentuximab vedotin.

Se evaluaron 31 pacientes, el 55% recibieron más de 4 líneas de tratamiento y el 71% tuvo recaída posterior a un trasplante Autólogo de progenitores hematopoyéticos. El 16% alcanzó respuesta completa y el 48% respuesta parcial. La sobrevida libre de progresión a las 24 semanas fue 69% y 46% a las 52 semanas.





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

6.3.4.5 CONSOLIDACIÓN POST-TRASPLANTE BRENTUXIMAB VEDOTIN (60)

Brentuximab	1.8mg/m2 Máximo 180mg	IV	D1
--------------------	-----------------------	----	----

Cada 3 semanas por 16 ciclos

En el estudio AETHERA, se utilizó Brentuximab Vedotin como consolidación post-trasplante, se evaluaron 329 pacientes, 165 recibieron BV, la sobrevida libre de progresión fue significativamente mejor con HR 0.57, IC 0.40-0.81, $p=0.0013$. La mediana de sobrevida libre de progresión fue 42.9 meses versus 24.1 meses en el grupo placebo. El efecto adverso más frecuente fue neuropatía periférica sensitiva en el 56%.

El análisis interino de la sobrevida global no mostró diferencia significativa entre ambos grupos con $p= 0.6204$. La mediana de sobrevida global no fue alcanzada y la sobrevida a los 44 meses fue 80%.

Los criterios para mantenimiento o consolidación se detallan en la tabla 5.

TABLA 5. CRITERIOS DE CONSOLIDACIÓN POST-TRASPLANTE

Linfoma de Hodgkin primariamente refractario
linfoma de Hodgkin en recaída con duración de la remisión inicial menor a 12 meses
Enfermedad extraganglionar al inicio del tratamiento de rescate pre-trasplante.



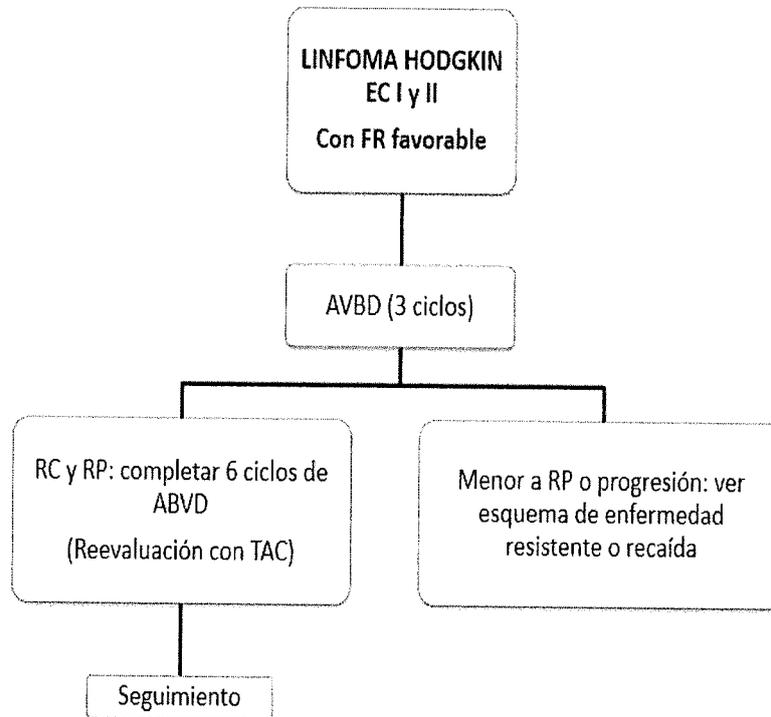


DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

6.4 FLUJOGRAMA DE MANEJO DEL LINFOMA DE HODGKIN

Figura N° 2: Linfoma de Hodgkin Primera línea

Figura N° 2a: Linfoma de Hodgkin EC I y II con Factor de Riesgo Favorable con TAC



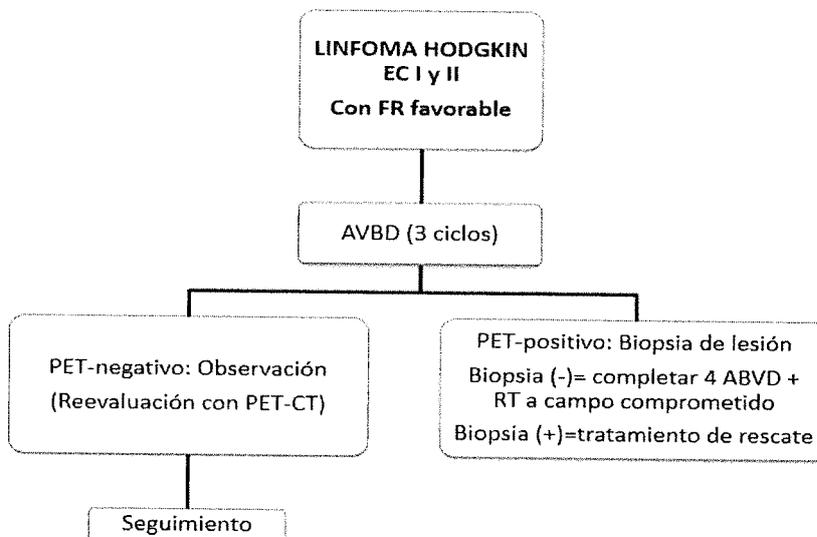
Fuente: Elaborado por el Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.





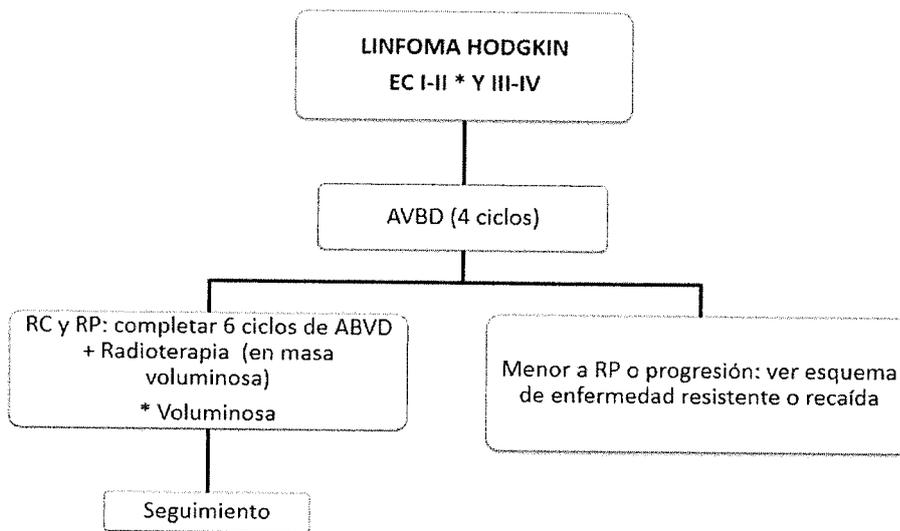
DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Figura N° 2b: Linfoma de Hodgkin EC I y II con Factor de Riesgo Favorable con PET-CT



Fuente: Elaborado por el Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

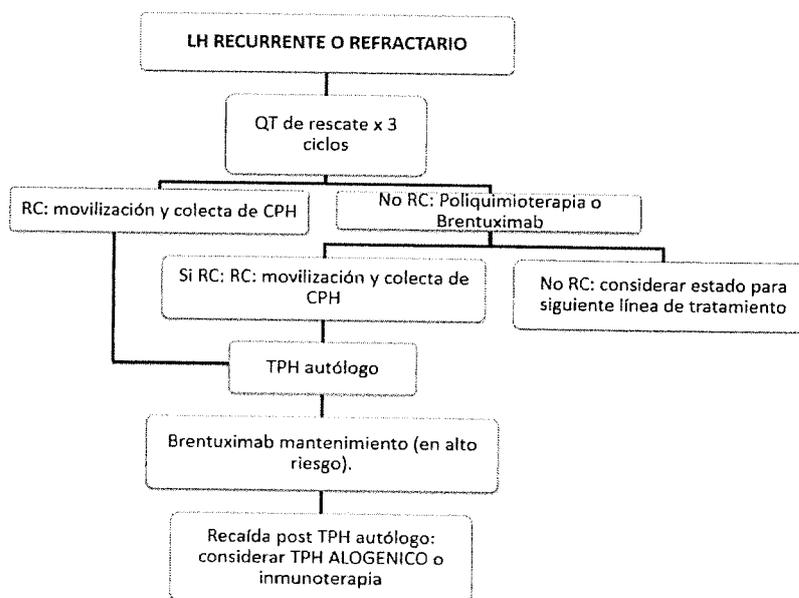
Figura N° 2c: Linfoma de Hodgkin EC I - II y EC III - IV



Fuente: Elaborado por el Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2019	Versión V.01

Figura N° 3: Linfoma de Hodgkin Recurrente o Refractario



Fuente: Elaborado por el Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

6.5 SOBRE LOS COMPONENTES DE GESTIÓN

6.5.1 PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

La planificación del tratamiento de quimioterapia del paciente con linfoma de Hodgkin debe cumplir los siguientes criterios:

- Firma de consentimiento informado.
- Diagnóstico histopatológico confirmatorio de linfoma de Hodgkin.
- Pacientes mayores de 14 años.
- Estado funcional: ECOG 0-2 (61). (Anexo 4). En caso de ECOG 3-4, se debe considerar riesgo/beneficio de manera individual con cada paciente.
- Examen hematológico: neutrófilos ≥ 1000 , plaquetas ≥ 150 mil, hemoglobina ≥ 10 .
- Función hepática: transaminasas (TGO, TGP) y bilirrubinas ≤ 2 veces el valor límite normal. Para valores mayores se considerará la corrección de dosis de acuerdo a función hepática o evaluar un esquema alternativo (DHAP) versus dren biliar primario.
- Función renal: creatinina ≤ 2 veces el valor límite normal. Para valores mayores se considerará la corrección de dosis de acuerdo a función renal previa evaluación por nefrología versus posibilidad de nefrostomía.
- Tener estudios serológicos de VIH, HTLV1, sífilis prueba rápida, Hepatitis C y Hepatitis B.
- Ausencia de gestación o lactancia materna. De estar frente a una paciente embarazada, se debe tomar una decisión en conjunto con la misma paciente y la familia, explicando riesgo – beneficio del tratamiento y posibles efectos secundarios sobre el producto. En caso se esté frente a una paciente en periodo de lactancia, se realiza educación para la suspensión de esta y poder recibir la



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

terapia adecuada, además de solicitar evaluación por ginecología de forma paralela en ambos casos.

- Ausencia de comorbilidad que contraindique tratamiento oncológico.
- Estado neurológico que no dificulte la comprensión del tratamiento o la disponibilidad para recibir el mismo. De estar frente a un paciente con estas características, se debe explicar y tomar la decisión en conjunto con la persona que legalmente esté a cargo de él.

6.5.2 CAPACITACIÓN

Los encargados de definir el estado de enfermedad y la planificación del tratamiento son médicos oncólogos con certificación por el colegio médico del Perú para la atención de pacientes oncológicos.

6.5.3 ORGANIZACIÓN

El tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia es coordinado con el servicio de quimioterapia y radioterapia, los pacientes que reciban esquemas de infusión continua y que sean frágiles deberán ser hospitalizados para recibir el tratamiento.

6.5.4 EVALUACIÓN

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento, se realizará con tomografías y de ser posible con PET-SCAN y se tomará en cuenta la guía de criterios de respuesta del International Working Group publicado en 1999 (62).

6.5.5 MONITOREO

- Los pacientes deberán contar con hemograma, creatinina, perfil hepático previo a cada curso de quimioterapia. La toxicidad de la quimioterapia se determinará de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAEV.4) del departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos del Instituto Nacional del Cáncer, 2009 (63).
- Para los linfomas de Hodgkin se recomienda un intervalo de seguimiento de 2-4 meses para los primeros 3 años, luego cada 6 meses hasta el quinto año y posteriormente anualmente.

VII RESPONSABILIDADES

- 7.1 El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, a través del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la difusión, implementación y vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización.
- 7.2 La Dirección de Medicina será responsable de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.
- 7.3 El Departamento de Oncología Médica será responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico, así mismo, realizará la evaluación y el seguimiento de la implementación del documento técnico.





PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

VIII ANEXOS:

- ANEXO N° 1:** Signos y síntomas de Linfoma de Hodgkin.
- ANEXO N° 2:** Definición de regiones ganglionares para enfermedad temprana.
- ANEXO N° 3:** Gráfica de Regiones Ganglionares.
- ANEXO N° 4:** Clasificación Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- ANEXO N° 5:** Criterios de respuesta de Linfoma.





TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

ANEXO N° 1: SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LINFOMA DE HODGKIN

Signo/síntoma	Descripción
Síntomas B	Baja de peso > 10% en los últimos 6 meses
	Sudoración nocturna
	Fiebre sin foco aparente
Prurito	
Adenopatías	Cervicales, supraclaviculares, infraclaviculares, axilares
Dificultad respiratoria	Disnea a medianos o grandes esfuerzos, secundario a masa mediastinal

Fuente: Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2016;91(4):434-42.

ANEXO N° 2: DEFINICIÓN DE REGIONES GANGLIONARES PARA
ENFERMEDAD TEMPRANA, SEGÚN GHSG

REGIONES GANGLIONARES	NÚMERO DE REGIONES GANGLIONARES
Cervical/SCL D	1
ICL/Subpectoral D	
Axilar D	1
Cervical/SCL I	1
ICL/Subpectoral I	
Axilar I	1
Mediastinal	1
Hiliar D	
Hiliar I	
Total	5

Fuente: Modificado de National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 1.2017.



PERÚ

Sector Salud

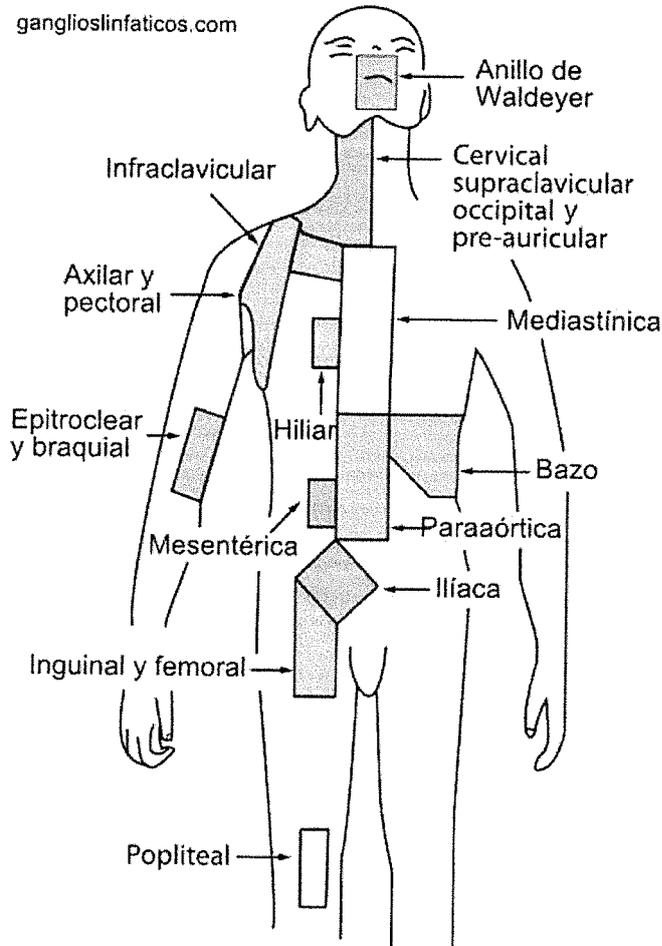
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

ANEXO N° 3: GRÁFICA DE REGIONES GANGLIONARES

ganglioslinfaticos.com



Fuente: www.ganglioslinfaticos.com/distribuciondelosganglioslinfaticos



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

ANEXO N° 4: CLASIFICACIÓN EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)

Grado	ECOG
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. Menos del 50% del tiempo encamado
3	Capacidad restringida para los cuidados y el aseo personal. Más del 50% del tiempo encamado
4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% del tiempo encamado
5	Difunto

Fuente: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

ANEXO N° 5: CRITERIOS DE RESPUESTA DE LINFOMA

Respuesta	Examen Físico	Ganglios linfáticos	Masa de ganglios linfáticos	Médula ósea
Respuesta completa	Normal	Normal	Normal	Normal
Respuesta completa no confirmada	Normal	Normal	Normal	Indeterminado
	Normal	Normal	>75% disminución	Normal o indeterminado
Respuesta parcial	Normal	Normal	Normal	Positivo
	Normal	≥50% disminución	≥50% disminución	Irrelevante
	Disminución en el tamaño del hígado/bazo	≥50% disminución	≥50% disminución	Irrelevante
Progresión/Recaída	Aumento del tamaño del hígado/bazo; nuevos sitios	Nuevo o aumentado	Nuevo o incrementado	Reaparición

Fuente: Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

IX BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30.
2. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2014.
3. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds (ed 4). Lyon, France: IARC; 2008. .
4. Matsuki E, Younes A. Lymphomagenesis in Hodgkin lymphoma. Semin Cancer Biol. 2015;34:14-21.
5. Bohlius J, Schmidlin K, Boue F, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4(+) T-cell lymphocytes. Blood. 2011;117(23):6100-8.
6. Banerjee D. Recent Advances in the Pathobiology of Hodgkin's Lymphoma: Potential Impact on Diagnostic, Predictive, and Therapeutic Strategies. Adv Hematol. 2011;2011:439456.
7. Piccaluga PP, Agostinelli C, Gazzola A, Tripodo C, Bacci F, Sabbatini E, et al. Pathobiology of hodgkin lymphoma. Adv Hematol. 2011;2011:920898.
8. Tempera I, Lieberman PM. Epigenetic regulation of EBV persistence and oncogenesis. Semin Cancer Biol. 2014;26:22-9.
9. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2016;91(4):434-42.
10. Leoncini L, Spina D, Nyong'o A, Abinya O, Minacci C, Disanto A, et al. Neoplastic cells of Hodgkin's disease show differences in EBV expression between Kenya and Italy. Int J Cancer. 1996;65(6):781-4.
11. Payet E; Perez P, Poquioma E, Ubillus M. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2004- 2005. Estudio de Incidencia y Mortalidad. Departamento de Epidemiología y estadística del Cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2013. Vol IV. Lima, Perú. .
12. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. Ann Intern Med. 1991;114(5):361-5.
13. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. Blood. 2016;127(12):1531-8.
14. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971;31(11):1860-1.
15. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7(11):1630-6.
16. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
17. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burgers M, Qasim M, Somers R, et al. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. Cancer. 1984;54(5):885-94.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 1.2017. Último acceso: 10 de setiembre de



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

2017. Publicado el 01 de marzo de 2017. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.

19. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, Gounder M, Hou N, Rademaker A, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol.* 2007;137(6):545-52.
20. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol.* 2007;18(2):376-80.
21. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1916-27.
22. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363(7):640-52.
23. Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC, LaCasce AS. Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1611-5.
24. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1598-607.
25. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199-206.
26. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506-14.
27. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366(5):399-408.
28. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2835-41.
29. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5390-6.
30. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1791-9.
31. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386-95.
32. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013;31(6):684-91.
33. Advani RH, Hoppe RT, Baer D, Mason J, Warnke R, Allen J, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol.* 2013;24(4):1044-8.



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

34. Edwards-Bennett SM, Jacks LM, Moskowitz CH, Wu EJ, Zhang Z, Noy A, et al. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Oncol.* 2010;21(3):574-81.
35. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, Hancock SL, Horning SJ. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1080-8.
36. Abali H, Urun Y, Oksuzoglu B, Budakoglu B, Yildirim N, Guler T, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest.* 2008;26(4):401-6.
37. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001;97(3):616-23.
38. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:i11-6.
39. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2006;17 Suppl 4:iv25-30.
40. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012;119(7):1665-70.
41. Aparicio J, Segura A, Garcera S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1999;10(5):593-5.
42. Fernandez de Larrea C, Martinez C, Gaya A, Lopez-Guillermo A, Rovira M, Fernandez-Aviles F, et al. Salvage chemotherapy with alternating MINE-ESHAP regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma followed by autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol.* 2010;21(6):1211-6.
43. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Perez-Lopez E, Mateos MV, Vazquez L, Caballero MD, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1745-53.
44. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13(10):1628-35.
45. Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez-Serra J, Gines J, Paredes P, Garcia F, et al. Gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma. *Onco Targets Ther.* 2014;7:2093-100.
46. Baetz T, Belch A, Couban S, Imrie K, Yau J, Myers R, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* 2003;14(12):1762-7.
47. Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, Klasa R, Power MM, Savage KJ, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(2):324-32.
48. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, Petersdorf SH, Gooley TA, Daniels JT, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLASICO		Código: DT.DNCC.INEN.008	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

- patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(8):1523-9.
49. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol*. 2007;18(6):1071-9.
 50. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(1):35-41.
 51. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemester FB, McLaughlin P, Romaguera JE, Swan F, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol*. 1995;6(6):609-11.
 52. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-9.
 53. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(8):1236-43.
 54. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128(12):1562-6.
 55. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Jr., Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):456-60.
 56. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2010;85(5):320-4.
 57. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, Siegel MJ, Cashen AF, Blum KA, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;118(19):5119-25.
 58. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-9.
 59. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol*. 2016.
 60. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-62.
 61. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
 62. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244.
 63. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. NIH publication # 09-7473. Disponible en: <https://wiki.nci.nih.gov/display/VKC/Common+Terminology+Criteria+for+Adverse+Events>



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe





PERU

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Lima – Perú

2019





PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

Jefe Institucional

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza

Subjefe Institucional

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Directora General de la Dirección de Control del Cáncer

M.C. Jorge Antonio Dunstan Yataco

Directora General de la Dirección de Medicina

Dra. Silvia Neciosup Delgado

Director Ejecutivo del Departamento de Oncología Pediátrica.

Dr. Juan Luis García León

Autores:

Departamento de Oncología Pediátrica

- M.C. Essy Maradiegue Chirinos
- M.C. Sharon Chávez Paredes

Revisión:**Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**

- M.C. Odorico Iván Belzuserri Padilla
- M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano

Oficina de Organización

- Lic. Adm. Angel Winston Riquez Quispe
- Bach. Adm. Sharon Flores Salazar



PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	FINALIDAD	1
III.	OBJETIVOS	1
	3.1 OBJETIVO GENERAL	1
	3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	1
IV.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	1
V.	BASE LEGAL	1
VI.	CONTENIDO	2
	6.1 ASPECTOS TÉCNICOS CONCEPTUALES	2
	6.1.1 ABREVIATURAS	2
	6.1.2 DEFINICIONES	4
	6.2 SITUACIÓN ACTUAL DEL ASPECTO SANITARIO	4
	6.3 PROCESO A ESTANDARIZAR	6
	6.4 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10	6
	6.5 METODOLOGÍA PARA LA INCLUSIÓN DE EVIDENCIA CIENTÍFICA	6
	6.5.1 PROCESO DE ELABORACIÓN	6
	6.5.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN	6
	6.5.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN	7
	6.6 CONSIDERACIONES GENERALES	7
	6.6.1 DEFINICIÓN	7
	6.6.2 CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA:	7
	6.6.2.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN RIESGOS DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA:	7
	6.6.2.2 MARCADORES MOLECULARES: Estudio Molecular Básico para LLA	8
	6.7 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS DURANTE TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)	8
	6.7.1 MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS SEGÚN GRUPO DE RIESGO:	9
	6.7.1.1 MANEJO DE LLA DE BAJO RIESGO	9
	6.7.1.2 MANEJO DE LLA DE RIESGO INTERMEDIO	10
	6.7.1.3 MANEJO DE LLA DE ALTO RIESGO	12
	6.7.1.4 MANEJO DE LLA DE MUY ALTO RIESGO	13
	6.7.1.5 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA	16





PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		DT.DNCC.INEN.006
Emisor:	Implementación	Versión
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA	2019	01

6.7.2	EVENTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO	16
6.7.3	SEGUIMIENTO	20
VII.	RESPONSABILIDADES	21
VIII.	ANEXOS	21
	ANEXO N° 01.	22
	ANEXO N° 02.	23
IX.	BIBLIOGRAFÍA	24





PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA	Implementación 2019	Versión 01

DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS

I. INTRODUCCIÓN

En la población pediátrica, la leucemia es la primera causa de cáncer infantil en nuestro país, con un pico de incidencia establecido entre los 2 y 5 años descrito en los Estados Unidos¹, siendo ligeramente mayor en nuestro país². Anualmente se esperan no menos de 500 casos nuevos por año aproximadamente. La incidencia de leucemia aguda en el Perú es de 5-6 casos por 100.000 niños al año^{3,4} de los cuales la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 81% de los casos⁵.

II. FINALIDAD

Contribuir a mejorar la calidad de vida de la población pediátrica mediante el manejo adecuado y oportuno de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en niños (0-14 años), en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el tratamiento médico oncológico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en niños (0-14 años) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Estandarizar el tratamiento médico oncológico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en base a medicamentos citotóxicos, en niños (0-14 años).
- 3.2.2 Estandarizar el tratamiento médico oncológico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en base a terapia biológica, en niños (0-14 años).
- 3.2.3 Establecer las directrices para el seguimiento: durante y posterior al tratamiento médico oncológico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), en niños (0-14 años).
- 3.2.4 Establecer las directrices para la detección y manejo médico oncológico de los eventos adversos producidos por el tratamiento.

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones del presente documento técnico son de aplicación y de cumplimiento obligatorio en todo el personal del Departamento de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

V. BASE LEGAL

- Ley 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, por la cual se crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

- Decreto Supremo N° 004-2013-PCM, que aprueba la Política Nacional de Modernización de la Gestión Pública.
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, que califica al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas como Organismo Público Ejecutor.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y funciones del INEN.
- Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA, que incorpora el numeral 8.7 en el capítulo VIII De Disposiciones Complementarias transitorias de la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios-SISMED", aprobado con Resolución Ministerial N° 116-2018-MINSA.
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".
- Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, que modifica la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Normas Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" aprobada por R.M. N° 540-2011/MINSA.
- Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".

VI. CONTENIDO

6.1 ASPECTOS TÉCNICOS CONCEPTUALES

6.1.1 ABREVIATURAS

A lo largo del texto se utilizan las siguientes abreviaturas:

Cuadro N° 1: Abreviaturas

OMS	Organización Mundial de la Salud
LA	Leucemia Aguda
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
TGO	Transaminasa Glutámico Oxalacética
AST	Aspartato aminotransferasa
TGP	Transaminasa Glutámico Pirúvica



PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

ALT	Alaninoaminotransferasa
FA	Fosfatasa alcalina
GGT	Gamma Glutamyl Transpeptidasa
TP	Tiempo de Protrombina
TTP	Tiempo Parcial de Tromboplastina
DHL	Deshidrogenasa Láctica
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
QT	Quimioterapia
IV	Intravenoso
TIT	Terapia Triple Intratecal
MO	Médula ósea
GB	Glóbulos blancos
QTITT	Quimioterapia intratecal triple
VCR	Vincristina
IM1	Respuesta en aspirado de médula ósea < 5% blastos
IM2	Respuesta en aspirado de médula ósea 5 – 24 % blastos
IM3	Respuesta en aspirado de médula ósea ≥25% blastos
EMR	Enfermedad mínima residual
SNC	Sistema nervioso central
Dexa	Dexametasona
DNM	Daunomicina
ASP	L-asparaginasa
CTX	Ciclofosfamida
ARAC	Citarabina
GMP	Mercaptopurina





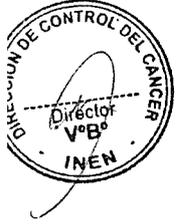
DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		DT.DNCC.INEN.006	
Emisor:		Implementación	Versión
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		2019	01

MTX	Metotrexate
DXR	Doxorrubicina
TG	Tioguanina

6.1.2 DEFINICIONES

Cuadro N°2:Definiciones

Término	Definición
Sobrevida libre de eventos (SLE),	Evento definido como el tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta una recaída, evidencia de progresión de la enfermedad, o muerte (debida a cualquier causa).
Sobrevida global*	Periodo de tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.
Leucemia refractaria a tratamiento	Se considera leucemia que no entró en remisión morfológica ni por citometría de flujo después de quimioterapia de inducción y/o múltiples líneas de quimioterapia.
Leucemia en recaída	Se considera cuando se tiene el valor de más de 25 % de blastos en médula ósea, después de haber conseguido remisión morfológica previa.



[Handwritten signature]



6.2 SITUACIÓN ACTUAL DEL ASPECTO SANITARIO

Para el año 2017, de acuerdo al último estudio realizado por la Dirección de Prevención y Control del Cáncer del Ministerio de Salud, las neoplasias hematológicas constituyeron el 42% del total de neoplasias (568 casos por año) en pacientes menores de 18 años, siendo la segunda causa de carga de enfermedad por cáncer a nivel nacional debido a un equilibrio entre los componentes de muerte prematura (AVP) y discapacidad (AVD) con un predominio notable de AVP sobre AVD. (Tabla N° 01).

Cuadro N° 03 Casos nuevos diagnosticados de cáncer en niños y adolescentes por año en Perú (0-18 años), Año 2017

Según el Registro Poblacional de Lima Metropolitana⁶, las leucemias corresponden las neoplasias más frecuentes en niños y adolescentes entre 0 a 14 años, siendo el 40% del total de casos, seguido de los tumores del sistema nervioso central (SNC) y linfoma, con el 18% y 14% respectivamente. (Figura N° 01).



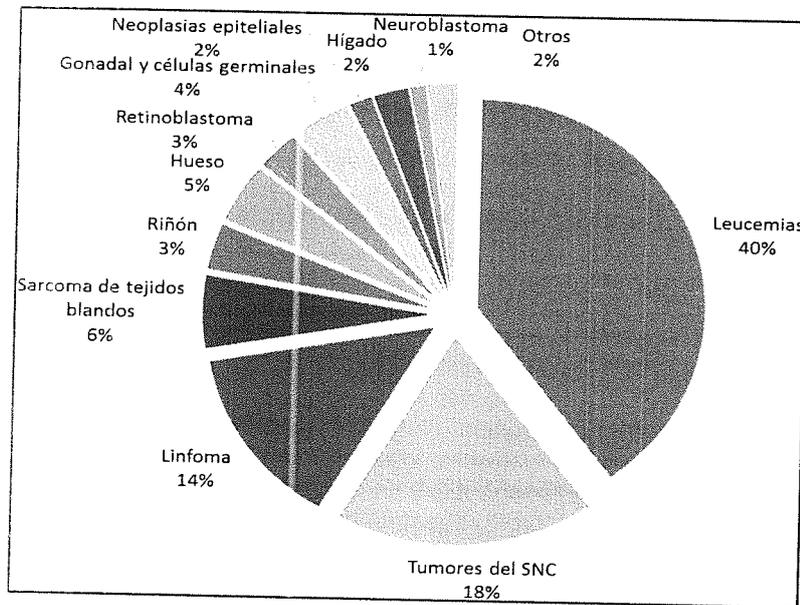
DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

Indicador	INEN	INSN-SB	IREN Sur	TOTAL MINSA	Essalud ^a	Clínicas privadas ^b	TOTAL Perú
Total casos nuevos, n	853	95	40	988	353	55	1396
Leucemia, n (%)	321 (37.6%)	91 (95.8%)	18 (45%)	430 (43.5%)	134 (37.9%)	32 (58.2%)	596 (42.7%)
Tumores sólidos, n (%)	532 (62.4%)	4 (4.2%)	22 (55%)	558 (56.5%)	219 (62.1%)	23 (41.8%)	800 (57.3%)

Fuente: Registros hospitalarios de MINSA, INEN y Essalud (Año 2017).
^a Hospitales Essalud Rebagliati, Almenara y Sabogal. Regiones: Chiclayo y Arequipa.
^b Oncosalud, Clínica Delgado y Angloamericana.

Figura N° 01

Distribución de neoplasias malignas en la niñez (0-14 años), 2012-2014



Fuente: Registro Poblacional de Lima Metropolitana. 2010 - 2012

Al realizar el análisis de razón de letalidad por patología oncológica específica, se evidencia que la razón que representa la estimación de número de casos fallecidos versus la estimación del número de casos diagnosticados de LLA al año según grupo etario, la razón de letalidad asciende a casi el 60%, es decir que por 100 niños y adolescentes diagnosticados de cáncer, cerca de 60 niños y adolescentes fallecen. Sin embargo, esta cifra incluye no solo a los pacientes que fallecieron por la enfermedad por progresión de enfermedad o recaída, sino a los que abandonaron el tratamiento y fallecieron por otras causas⁷.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

6.3 PROCESO A ESTANDARIZAR

Tratamiento Médico Oncológico en Leucemia Linfoblástica Aguda en niños.

6.4 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

Cuadro N°4: Código CIE 10

NOMBRE: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	
CÓDIGO CIE-10	Nombre
C91	Leucemia Linfoide
C91.0	Leucemia Linfoblástica Aguda
C91.7	Otras leucemias linfoides
C91.9	Leucemia linfoide sin otra especificación
C95	Leucemia de células de tipo no especificado

6.5 METODOLOGÍA PARA LA INCLUSIÓN DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

6.5.1 PROCESO DE ELABORACIÓN

- a. Las directrices del tratamiento citotóxico, terapia biológica, seguimiento y detección de eventos adversos contenidos en el presente documento técnico se basan en las recomendaciones vertidas por Childrens Oncology Group (COG), Berlin, Frankfurt, Munster (BFM).
- b. Con respecto a las directrices del tratamiento citotóxico y terapia biológica.
 - El Documento Técnico: Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños, considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
 - La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.
 - La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según RM N° 721-2016/MINSA.

6.5.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

- a. El proceso de implementación inicia con la difusión del documento técnico en el portal web del INEN (<https://portal.inen.sld.pe/>).
- b. Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como considerar al presente documento técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según RM N° 540-2011/MINSA.





DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

6.5.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

- a. La actualización del documento técnico se realizará con una frecuencia bianual.
- b. La actualización se realizará en un período menor cuando existan:
 - Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
 - Reciente aprobación de drogas por la agencia reguladora nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
 - Indicaciones consideradas en el documento técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.6 CONSIDERACIONES GENERALES

- a. La decisión del tratamiento médico está basada en el juicio clínico del médico oncólogo pediatra tratante, este documento técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico.
- b. La elección del tratamiento médico oncológico pediátrico se realizará valorando la condición clínica del paciente, los resultados de aspirado de médula ósea, o sangre periférica según morfología, citometría de flujo, cariotipo, panel molecular en cada caso.
- c. El diagnóstico morfológico de leucemia linfoblástica aguda será realizado por el área de hematología especial del Equipo Funcional de Patología Clínica, y la citometría de flujo será revisada por el Equipo Funcional de Citometría de Flujo del Departamento de Patología.
- d. El diagnóstico molecular será realizado por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio molecular de otra institución, se aceptarán los resultados de instituciones pertenecientes al MINSA.
- e. Los medicamentos indicados en el presente documento técnico deberán tener aprobación por la agencia reguladora nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.

6.6.1 DEFINICIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) comprende un grupo de neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación clonal neoplásica de células progenitoras del linaje linfóide en distintos grados de diferenciación que infiltran la médula ósea y sangre periférica; y que pueden infiltrar otros órganos como el sistema nervioso central (SNC), testículo, piel, entre otros⁸.

6.6.2 CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA:

6.6.2.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN RIESGOS DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA:

- a. **CRITERIOS DE BAJO RIESGO:** (tienen que tener todos los criterios)
 - Edad: 1-5 años o
 - GB < 20,000 al diagnóstico y:
 - Ausencia de compromiso SNC o testicular,
 - Ausencia de marcadores genéticos desfavorables,
 - Presencia de marcadores genéticos favorables,
 - M1, M2 en D7 de inducción, pero M1 en D14 y EMR (-) al final de la misma.
- b. **CRITERIOS DE RIESGO INTERMEDIO**
 - Edad: 6-9 años o



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		DT.DNCC.INEN.006	
Emisor:		Implementación	Versión
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		2019	01

- GB 20,000-49,999 al diagnóstico y:
- Ausencia de compromiso SNC o testicular.
- Ausencia de marcadores genéticos desfavorables.
- Presencia o no de marcadores genéticos favorables.
- M1, M2 en D7 de inducción, pero M1 en D14 y EMR (-) al final de la misma, sin los demás criterios de bajo riesgo.

c. CRITERIOS DE RIESGO ALTO

- Edad: ≥ 10 años o
- GB $\geq 50,000$ al diagnóstico o
- Compromiso SNC o testicular al diagnóstico o
- M1, M2 en D7 de inducción y EMR (+) al final de la misma o M2 en D14 de inducción y EMR (+) o (-) al final de la misma o M3 en D7 de inducción, sin importar la MO en D14 o la EMR al final de la misma.

d. CRITERIOS DE MUY ALTO RIESGO

- MO M2 o EMR (+) post IA ampliada.
- EMR (+) post IB aumentada.
- Hipodiploidias.
- MLL (+).
- BCR/ABL (+).
- M3 al final de IA.

6.6.2 MARCADORES MOLECULARES: Estudio Molecular Básico para LLA

a. PCR CONVENCIONAL

- E2A/PBX1
- MLL/AF4
- TEL/AML1

b. PCR EN TIEMPO REAL

- BCR/ABL P190
- BCR/ABL P210
- BCR/ABL P230

6.7 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS DURANTE TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

- a. Respuesta rápida a tratamiento: M1 en D7 de IA y M1 con EMR (-) al final de la misma, M2 en D7 de IA con M1 en D14 y EMR (-) al final de la misma.
- b. Respuesta lenta a tratamiento: M1 en D7 de IA con EMR (+) al final de la misma, M2 en D7 de IA con M1 en D14 y EMR (+) al final de la misma, M2 en D7 y 14 de IA con EMR (+) o (-) al final de la misma y M3 en D7 de IA sin importar MO en D14 o EMR al final de la misma. EMR $\geq 0.01\%$, pero $<1\%$ al final de IA, se considera respuesta lenta a tratamiento, continua con tratamiento indicado de grupo de alto riesgo, en caso de EMR $\geq 0.01\%$ posterior a fase IB aumentada se considera grupo de muy alto riesgo.
- c. EMR $\geq 1\%$ o M2 al final de IA, recibe 2 semanas más de IA, en caso de EMR posterior a dicha fase ampliada $<1\%$ continúa con tratamiento indicado de grupo de alto riesgo, en caso de M2 o EMR $\geq 1\%$ posterior a fase IA ampliada o EMR $\geq 0.01\%$ posterior a fase IB aumentada se considera muy alto riesgo.
- d. El tiempo entre el término e inicio de una fase de quimioterapia debe tratar de ser no mayor a 2 semanas, ni menor a 1 semana, dependiendo del estado clínico del paciente: no evidencia de infección activa o no controlada, del estado





DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

hematológico: Hb>8g%, neutrófilos>750/mm³ y plaquetas>75,000/mm³ y bioquímico (valores de bilirrubinas, transaminasas y creatinina según guía descrita posteriormente).

- e. En casos de EMR negativa posterior a la fase IB o IB aumentada no se volverá a realizar dicha prueba, excepto casos de sospecha de recurrencia de enfermedad (clínica, laboratorial).
- f. En casos de persistir con EMR positiva se continuará haciendo esta prueba durante las siguientes fases de tratamiento.
- g. Durante la fase de mantenimiento: Mantener cifra de leucocitos de 2000 a 3500/mm³ y cifra de de neutrófilos de 1000 a 2000/mm³, teniendo en cuenta además los valores de hemoglobina y recuento de plaquetas.
- h. Estudios de MO posterior a inicio de mantenimiento solo en casos de sospecha de recaída medular o extramedular.
- i. Estudios de LCR posterior a haber completado las 6 dosis de QTITT durante el mantenimiento solo en casos de sospecha de recaída de SNC u otro tipo de recaída.
- j. LLA células T: MTX a dosis de 5gr/m² IV en infusión de 24 horas en forma hospitalizada en todos los grupos de riesgo (intermedio y alto).
- k. Infiltración SNC: PL con QTITT en IA por dos aplicaciones más y Radioterapia holocraneal en las 2 primeras semanas de mantenimiento por 2400cGy o durante el mantenimiento intermedio.
- l. Infiltración testes: Radioterapia solo en casos de no remisión completa (clínica y por imágenes) posterior a inducción.
- m. Reacción alérgica a L-asparginasa: puede producirse durante la inducción, intensificación del tratamiento de la leucemia, se utilizará PEG ASPARGINASA, dosis: 2500 UI /m² dosis única.
- n. En pacientes con LLA Philadelphia (+) se administrará imatinib desde el día +15 de la fase de inducción (o tras conocerse el resultado que confirme esta condición), en dosis de 300 mg/m²/día en una sola toma, en dosis máxima de 400 mg y con ajuste según toxicidad hematológica.

6.7.1 MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS SEGÚN GRUPO DE RIESGO:

6.7.1.1 MANEJO DE LLA DE BAJO RIESGO

a. CRITERIOS DE BAJO RIESGO: (tienen que tener todos los criterios)

- Edad: 1-5 años o
- GB < 20,000 al diagnóstico y;
- Ausencia de compromiso SNC o testicular,
- Ausencia de marcadores genéticos desfavorables,
- Presencia o no de marcadores genéticos favorables,
- M1, M2 en D7 de inducción, pero M1 en D14 y EMR (-) al final de la misma.

b. TRATAMIENTO DE PACIENTES DE RIESGO BAJO:

Fase IA:

- Dexametasona (DEXA) 6mg/m²/d IV/VO por 28 días, sin posterior reducción gradual.
- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Daunomicina (DNM) 30mg/m² IV en D1 y 8.
- L Asparaginasa (ASP) 10,000 UI/m² IV en D3,6,10,13,17,20 (cada 48-96 horas).



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

- Punción Lumbar (PL) con aplicación de quimioterapia intratecal triple (QTITT) en D7,14.
- Estudio de médula ósea (MO) en D7 ± 14.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT en D29.

Fase IB:

- Ciclofosfamida (CTX) 1000mg/m² IV en D1,22 (con uso de Mesna IV).
- Citarabina (ARAC) 75 mg/m² IV en D1,2,3,4, D8,9,10,11, D22,23,24,25 y D29,30,31,32.
- 6 Mercaptopurina (6MP) 60mg/m²/d VO D1-14 y D22-35.
- PL con aplicación de QTITT en D7,21,28.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT al final de esta fase (día 43).

Fase de Consolidación (M):

- Metotrexate (MTX) 2g/m² IV en infusión de 4 horas en D1,15,29,43.
- Leucovorina 15mg/m² VO en horas 42,48 y 54 de inicio de MTX.
- 6MP 25mg/m²/d VO D1-56.
- PL con aplicación de QTIT en D28.
- Estudio de MO y PL con aplicación de QTITT al final de esta fase (día 57).

Fase de Intensificación (fase II o reinducción):

- VCR 1.5mg/m² IV en D1,8,15.
- Doxorubicina (DXR) 25mg/m² IV en D1,8,15.
- Dexametasona 6mg/m²/d VO D1-21, sin posterior reducción gradual.
- L Asparaginasa 10,000 UI/m² IM D3,6,10,13 (cada 48-96 horas).
- PL con aplicación de QTIT en D28.
- Ciclofosfamida 1000mg/m² IV en D29 (con uso de Mesna).
- Citarabina 75mg/m² IV en D29,30,31,32,36,37,38,39.
- Tioguanina (TG) 60mg/m²/d VO D29-42.
- Estudio de MO y PL con aplicación de QTIT al final de esta fase (día 50).

Mantenimiento:

- VCR 1.5mg/m² IV D1.
- Prednisona 40mg/m²/d VO D1-5.
- 6MP 50mg/m² VO diario.
- MTX 15mg/m² VO semanal.
- PL con aplicación de QTIT mensual por 6 aplicaciones.

Total de aplicaciones de QTITT: 17.

Dosis total de antraciclínicos: 135mg/m².

Dosis total de alquilantes: CTX 3000mg/m².

6.7.1.2 MANEJO DE LLA DE RIESGO INTERMEDIO**a. CRITERIOS DE RIESGO INTERMEDIO**

- Edad: 6-9 años o
- GB 20,000-49,999 al diagnóstico y:
- Ausencia de compromiso SNC o testicular.





DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

- Ausencia de marcadores genéticos desfavorables.
- Presencia o no de marcadores genéticos favorables.
- M1, M2 en D7 de inducción, pero M1 en D14 y EMR (-) al final de la misma, sin los demás criterios de bajo riesgo.

b. TRATAMIENTO DE PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO:

Fase IA:

- Dexametasona (DEXA) 6mg/m²/d IV/VO por 28 días, sin posterior reducción gradual.
- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Daunomicina (DNM) 30mg/m² IV en D1,8,15,22.
- L Asparaginasa (ASP) 10,000 UI/m² IV en D3,6,10,13,17,20 (cada 48-96 horas).
- Punción Lumbar (PL) con aplicación de quimioterapia intratecal triple (QTITT) en D7,14.
- Estudio de médula ósea (MO) en D7 ± 14.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT en D29.

Fase IB:

- Ciclofosfamida (CTX) 1000mg/m² IV en D1,22 (con uso de Mesna IV).
- Citarabina (ARAC) 75 mg/m² IV en D1,2,3,4, D8,9,10,11, D22,23,24,25 y D29,30,31,32.
- 6 Mercaptopurina (6MP) 60mg/m²/d VO D1-14 y D22-35.
- PL con aplicación de QTITT en D7,21,28.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT al final de esta fase (día 43).

Fase de Consolidación (M):

- Metotrexate (MTX) 2g/m² IV en infusión de 4 horas en D1,15,29,43.
- Leucovorina 15mg/m² VO en horas 42,48 y 54 de inicio de MTX.
- 6MP 25mg/m²/d VO D1-56.
- PL con aplicación de QTIT en D28.
- Estudio de MO y PL con aplicación de QTITT al final de esta fase (día 57).

Fase de Intensificación (fase II o reinducción):

- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Doxorubicina (DXR) 25mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Dexametasona (DEXA) 6mg/m²/d VO D1-21, sin posterior reducción gradual.
- L Asparaginasa (ASP) 10,000 UI/m² IM D 3,6,10,13.
- PL con aplicación de QTIT en 14,35.
- Ciclofosfamida (CTX) 1000mg/m² IV en D36 (con uso de Mesna).
- Citarabina (ARAC) 75mg/m² IV en D36,37,38,39,43,44,45,46.
- Tioguanina (TG) 60mg/m²/d VO D36-49.
- Estudio de MO y PL con aplicación de QTIT al final de esta fase (día 57).

Mantenimiento:

- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV D1.
- Prednisona (PRD) 40mg/m²/d VO D1-5.





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

- Mercaptopurina (6MP) 50mg/m² VO diario.
- Metotrexate (MTX) 15mg/m² VO semanal.
- PL con aplicación de QTIT mensual por 6 veces.

Total de aplicaciones de QTITT: 18.
Dosis total de antraciclínicos: 220mg/m².
Dosis total de alquilantes: CTX 3000mg/m².

6.7.1.3 MANEJO DE LLA DE ALTO RIESGO

a. CRITERIOS DE RIESGO ALTO

- Edad: ≥ 10 años o
- GB ≥ 50,000 al diagnóstico o
- Compromiso SNC o testicular al diagnóstico o
- M1, M2 en D7 de inducción y EMR (+) al final de la misma o M2 en D14 de inducción y EMR (+) o (-) al final de la misma o M3 en D7 de inducción, sin importar la MO en D14, con EMR (+) o (-) al final de la misma.

b. TRATAMIENTO DE PACIENTES DE RIESGO ALTO:

Fase IA:

- Dexametasona (DEXA) 6mg/m²/d IV/VO por 28 días, sin posterior reducción gradual en menores de 10 años, o:
- Prednisona (PRD) 60mg/m²/d VO por 28 días, sin posterior reducción gradual en mayores de 9 años.
- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Daunomicina (DNM) 30mg/m² IV en D1,8,15,22.
- L Asparaginasa 10,000 UI/m² EV en D3,6,10,13,17,20 (cada 48-96 horas).
- Punción Lumbar (PL) con aplicación de quimioterapia intratecal triple (QTITT) en D7,14.
- Estudio de médula ósea (MO) en D7 ± 14.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT en D29.

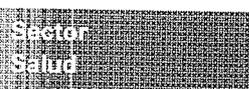
Fase IB aumentada:

- Ciclofosfamida (CTX) 1000mg/m² IV en D1,29 (con uso de Mesna IV).
- Citarabina (ARAC) 75 mg/m² IV en D1,2,3,4, D8,9,10,11, D29,30,31,32, D36,37,38,39.
- 6 Mercaptopurina (6MP) 60mg/m²/d VO D1-14 y 29-42.
- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² en D15,22,43,50.
- Asparaginasa (ASP) 10,000 UI/m² IM 17,20,24,27,45,48,52,55.
- PL con aplicación de QTITT en D14,28,42.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT al final de esta fase (D57).

Fase de Consolidación (M):

- Metotrexate (MTX) 2g/m² IV en infusión de 4 horas en D1,15,29,43.
- Leucovorina 15mg/m² VO en horas 42,48 y 54 de inicio de MTX.
- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en bolo en D1,15,29,43.
- Mercaptopurina (6MP) 25mg/m²/d VO D1-56.
- PL con aplicación de QTIT en D28.





DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

- Estudio de MO y PL con aplicación de QTITT al final de esta fase (D57).

Fase de Intensificación aumentada (fase II o reinducción aumentada):

- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Doxorubicina (DXR) 25mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Dexametasona (DEXA) 6mg/m² VO D1-21, sin reducción gradual posterior.
- L Asparaginasa (ASP) 10,000 UI/m² IM D3,6,10,13.
- PL con aplicación de QTIT en 14,35.
- Ciclofosfamida (CTX) 1000mg/m² IV en D36 (con uso de Mesna).
- Citarabina (ARAC) 75mg/m² IV en D36,37,38,39,43,44,45,46.
- Tioguanina (TG) 60mg/m²/d VO D36-49.
- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en bolo en D50,57.
- Asparaginasa 10,000 UI/m² IM en D52,55,59,62.
- PL con aplicación de QTIT en 42.
- Estudio de MO y PL con aplicación de QTIT al final de esta fase (D64).

Mantenimiento:

- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV D1.
- Prednisona (PRD) 40mg/m² VO D1-5.
- Mercaptopurina (6MP) 50mg/m² VO diario.
- Metotrexate (MTX) 15mg/m² VO semanal.
- PL con aplicación de QTIT mensual por 6 veces.

Total de aplicaciones de QTITT: 19.
Dosis total de antraciclínicos: 220mg/m².
Dosis total de alquilantes: CTX 3000mg/m².

6.7.1.4 MANEJO DE LLA DE MUY ALTO RIESGO

a. CRITERIOS DE MUY ALTO RIESGO

- MO M2 o EMR ≥ 1% post IA ampliada.
- EMR ≥ 0.01% post IB aumentada.
- Hipodiploidias.
- MLL (+).
- BCR/ABL (+).
- M3 al final de IA

b. TRATAMIENTO DE PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO:

IA, IB aumentada, HR1, HR2, HR3, Intensificación 1, Mantenimiento intermedio, Intensificación 2, Mantenimiento.

Fase IA:

- Dexametasona (DEXA) 6mg/m²/d IV/VO por 28 días, sin posterior reducción gradual en menores de 10 años, o:
- Prednisona (PRD) 60mg/m²/d VO por 28 días, sin posterior reducción gradual en mayores de 9 años.
- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Daunomicina (DNM) 30mg/m² IV en D1,8,15,22.
- L Asparaginasa 10,000 UI/m² EV en D3,6,10,13,17,20 (cada 48-96 horas).



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

- BCR/ABL (+): Imatinib (260mg/m²/día VO) desde D15 de inducción.
- Punción Lumbar (PL) con aplicación de quimioterapia intratecal triple (QTITT) en D7,14.
- Estudio de médula ósea (MO) en D7 ± 14.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT en D29.

Fase IB aumentada:

- Ciclofosfamida (CTX) 1000mg/m² IV en D1,29 (con uso de Mesna IV).
- Citarabina (ARAC) 75 mg/m² IV en D1,2,3,4, D8,9,10,11, D29,30,31,32, D36,37,38,39.
- 6 Mercaptopurina (6MP) 60mg/m²/d VO D1-14 y 29-42.
- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² en D15,22,43,50.
- Asparaginasa (ASP) 10,000 UI/m² IM 17,20,24,27,45,48,52,55.
- PL con aplicación de QTITT en D14,28,42.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT al final de esta fase (D57).

Los estudios de MO con EMR y PL con QTITT del final de la fase IB aumentada corresponden a la inicial del bloque HR1.

El intervalo entre el inicio de los bloques HR debe ser de 3-4 semanas, según recuperación hematológica, niveles adecuado de TGO/TGP, no

disfunción hepática, valores adecuados de función renal con diuresis adecuada y ausencia de colecciones en terceros espacios

Block HR-1:

- Dexametasona 20 mg/m²/d, IV/VO, en 3 dosis, en D1-5.
- Vincristina 1.5 mg/m² IV bolo en D1 y 6.
- Metotrexate 5000 mg/m² en infusión IV de 24h, en D1 (10% de la dosis en 30', el 90% de la dosis en 23.5h).
- Leucovorina 15 mg/m²/dosis IV/VO x 3 dosis cada 6 horas, a horas 42, 48 y 54 desde inicio de MTX, posteriormente según resultados de dosajes séricos de Metotrexate que inician a las 42 horas y continúan según necesidad (algoritmo respectivo).
- Ciclofosfamida 200 mg/m²/dosis, en infusión IV de 1h cada 12 horas, en D2-4, en total son 5 dosis c/12h, comenzando 7h después del fin de MTX.
- Citarabina 2000 mg/m²/dosis, en infusión IV de 3h cada 12 horas, en D5.
- L-asparaginasa 10,000 UI/m²/dosis IM en D6 y 11.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT al final de esta fase.

Block HR-2:

- Dexametasona 20 mg/m²/d, IV/VO, en 3 dosis, en D1 - 5.
- Metotrexate 5000 mg/m² en infusión IV de 24h, en D1 (10% de la dosis en 30', el 90% de la dosis en 23.5h).
- Leucovorina 15 mg/m²/dosis IV/VO x 3 dosis cada 6 horas, a horas 42, 48 y 54 desde inicio de MTX, posteriormente según resultados de dosajes séricos de Metotrexate que inician a las 42 horas y continúan según necesidad (algoritmo respectivo).





DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

- Ifosfamida 800 mg/m²/dosis, en infusión IV de 1h cada 12 horas, en D2-4, en total son 5 dosis c/12h, comenzando 7h después de terminar MTX.
- Mesna 300 mg/m² por dosis, IV x 3 dosis, en horas 0, 4 y 8 desde el inicio de infusión de Ifosfamida.
- Daunorrubicina 30 mg/m², IV en bolo, en D5.
- L-asparaginasa 10,000 UI/m²/dosis IM en D6 y 11.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT al final de esta fase.

Block HR-3:

- Dexametasona 20 mg/m²/d, IV/VO, en 3 dosis, en D1 – 5.
- Citarabina 2000 mg/m²/dosis, en infusión IV de 3h cada 12 horas, en D1 y 2, completando 4 dosis.
- Etopósido 100 mg/m²/dosis en infusión IV de 3h cada 12 horas, en D3-5, completando 5 dosis.
- L-asparaginasa 10,000 UI/m²/dosis IM en D6 y 11.
- Estudio de MO con EMR y PL con aplicación de QTITT al final de esta fase.

Intensificación 1

- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Doxorubicina (DXR) 25mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Dexametasona (DEXA) 6mg/m² VO D1-21, sin reducción gradual posterior.
- L Asparaginasa (ASP) 10,000 UI/m² IM D3,6,10,13.
- PL con aplicación de QTIT en 14,35.
- Ciclofosfamida (CTX) 1000mg/m² IV en D36 (con uso de Mesna).
- Citarabina (ARAC) 75mg/m² IV en D36,37,38,39,43,44,45,46.
- Tioguanina (TG) 60mg/m²/d VO D36-49.
- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en bolo en D50,57.
- Asparaginasa 10,000 UI/m² IM en D52,55,59,62.
- PL con aplicación de QTIT en 42.
- Estudio de MO y PL con aplicación de QTIT al final de esta fase (D64).

Mantenimiento intermedio

- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV D1.
- Prednisona (PRD) 40mg/m² VO D1-5.
- Mercaptopurina (6MP) 50mg/m² VO diario.
- Metotrexate (MTX) 15mg/m² VO semanal.
- Estudio de MO y PL con aplicación de QTIT al final de esta fase.

Fase de Intensificación aumentada (fase II o reinducción aumentada):

- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Doxorubicina (DXR) 25mg/m² IV en D1,8,15,22.
- Dexametasona (DEXA) 6mg/m² VO D1-21, sin reducción gradual posterior.
- L Asparaginasa (ASP) 10,000 UI/m² IM D3,6,10,13.
- PL con aplicación de QTIT en 14,35.
- Ciclofosfamida (CTX) 1000mg/m² IV en D36 (con uso de Mesna).
- Citarabina (ARAC) 75mg/m² IV en D36,37,38,39,43,44,45,46.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

- Tioguanina (TG) 60mg/m²/d VO D36-49.
- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV en bolo en D50,57.
- Asparaginasa 10,000 UI/m² IM en D52,55,59,62.
- PL con aplicación de QTIT en 42.
- Estudio de MO y PL con aplicación de QTIT al final de esta fase (D64).

Mantenimiento:

- Vincristina (VCR) 1.5mg/m² IV D1.
- Prednisona (PRD) 40mg/m² VO D1-5.
- Mercaptopurina (6MP) 50mg/m² VO diario.
- Metotrexate (MTX) 15mg/m² VO semanal.
- PL con aplicación de QTIT mensual por 6 veces.

Total de aplicaciones de QTITT: 25.

Dosis total de antraciclínicos: 350mg/m².

Dosis total de alquilantes: CTX 6000mg/m².

6.7.1.5 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA

Se revisará cada caso y se discutirá en equipo para indicar el tratamiento individualizado.

Aquellos pacientes que cuentan con donante para trasplante de médula ósea, se utilizará clofarabina, 40 mg/m² en 2 horas diariamente por 5 días, ciclofosfamida: 400 mg/m² en 1 hora y Etoposido 150 mg/m² en 2 horas como terapia puente para poder realizar el trasplante de progenitores hematopoyéticos.^{8,9}

6.7.2 EVENTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO**Asparaginasa [E. coli, Pegaspargase (PEG-Asparaginasa) o Erwinia] alergia**

- **Reacciones locales (inflamación en el lugar de la inyección, hinchazón):** Continuar la administración de PEG o E. coli en presencia de alergia de grado 1 según lo definido por CTCAE v3.0 (enrojecimiento o erupción cutánea transitoria; fiebre del fármaco <38°C). Se desaconseja la premeditación con antihistamínicos para disminuir el riesgo de síntomas de alergia manifiesta, ya que el uso de antihistamínicos puede enmascarar la aparición de alergia sistémica. La alergia sistémica se asocia con la presencia de anticuerpos neutralizantes de asparaginasa, que hacen que la terapia con asparaginasa sea ineficaz. En caso de reacción alérgica local recurrente, se debe instituir la sustitución de Erwinia, si está disponible. Si Erwinia no está disponible, suspenda la terapia con asparaginasa.
- **Anafilaxia / Reacciones alérgicas sistémicas:** Suspenda Pegaspargase o E. coli si el paciente desarrolla una reacción alérgica sistémica (urticaria, sibilancias, laringoespasma, hipotensión, etc.). Sustituya la dosis de Erwinia asparaginasa 25,000 UI / m² IM x 6 en un horario de días alternos (incluidos fines de semana y feriados) por cada dosis de Pegaspargase (días 1, 3, 5, 7, 9, 11). Si el paciente desarrolla alergia sistémica a Erwinia, suspenda todo el tratamiento con asparaginasa.
- **Coagulopatía:** Si es sintomático, mantener la asparaginasa hasta que los síntomas desaparezcan, luego continúe con la siguiente dosis programada. Considere el reemplazo del factor (FFP, crioprecipitado, factor VIIa). No retenga la dosis para hallazgos anormales de laboratorio sin síntomas clínicos.



DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

- **Hiperbilirrubinemia:** Puede ser necesario suspender la L-asparaginasa en pacientes con una bilirrubina directa elevada, ya que la asparaginasa se ha asociado con toxicidad hepática. No hay pautas específicas disponibles.
- **Hiperglucemia:** No modificar la dosis. Trate la hiperglucemia como está médicamente indicado.
- **Hiperlipidemia:** No modificar la dosis.
- **Cetoacidosis:** Mantener la asparaginasa hasta que la glucosa en sangre pueda regularse con insulina.
- **Pancreatitis (Grado 2-4):** Suspender la asparaginasa en presencia de pancreatitis hemorrágica o pancreatitis severa (dolor abdominal > 72 horas y \geq Elevación de amilasa de Grado 3 ($\geq 2.0 \times$ ULN)). En el caso de pancreatitis leve, la asparaginasa debe mantenerse hasta que los síntomas y signos disminuyan, y los niveles de amilasa vuelvan a la normalidad y luego se reanuden. La pancreatitis severa es una contraindicación para la administración adicional de asparaginasa.
- **Trombosis:** Retener la asparaginasa hasta que se resuelva y tratar con la terapia antitrombótica adecuada, como se indica. Tras la resolución de los síntomas, considere reanudar la asparaginasa, mientras continúa la HBPM o la terapia antitrombótica. No retenga la dosis para hallazgos anormales de laboratorio sin correlación clínica. Para la trombosis significativa, no relacionada con la línea, considere la evaluación de la predisposición hereditaria a la trombosis.
- **Eventos del SNC (sangrado, trombosis o infarto):** Mantenga la asparaginasa. Tratar con FFP, factores o anticoagulación según corresponda. Reanude a la dosis completa cuando todos los síntomas se hayan resuelto (y evidencia de recanalización en caso de trombosis por CT / MRI). Considere la evaluación de la predisposición hereditaria a la trombosis.

Ciclofosfamida

- **Hematuria:** Omitir en presencia de hematuria macroscópica. Si hay antecedentes de hematuria significativa previa, hidrátese antes de la ciclofosfamida hasta que la gravedad específica sea < 1.015 e hidrátese a $125 \text{ ml} / \text{m}^2 / \text{h}$ durante 24 horas después de la dosis. Administre Mesna IV ($200 \text{ mg} / \text{m}^2$) 15 minutos antes de la ciclofosfamida y repita a las 3, 6 y 9. MESNA también puede administrarse mediante infusión continua.

Citarabina (Ara-C)

- **Síndrome de Ara-C:** no suspender Ara-C por fiebre si es probable que haya sido causado por Ara-C. Obtenga hemocultivos si hay una línea central presente. Para erupción cutánea o conjuntivitis, suspender hasta que la toxicidad de Grado 3-4 se resuelva. Complete las dosis omitidas y considere el tratamiento concurrente con hidrocortisona o dexametasona, y / o con gotas oftálmicas de dexametasona para la conjuntivitis. Una vez que haya comenzado la consolidación (C) o la intensificación retardada (DI), no interrumpa si hay mielosupresión sin complicaciones; suspender si hay una infección grave comprobada o presunta.

Daunorrubicina y doxorubicina (antraciclina)

- **Toxicidad cardíaca:** Suspender por evidencia clínica o ecocardiográfica de miocardiopatía (FS $< 27\%$ o EF $< 50\%$).
- **Mielosupresión (más allá de la inducción):** Si el paciente tiene infección severa o mucositis severa (Grado 3-4) y un ANC $< 500 / \mu\text{L}$ retrasa la



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		DT.DNCC.INEN.006	
Emisor:		Implementación	Versión
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		2019	01

antraciclina durante otras fases además de la inducción. Durante la inducción, continúe con la administración de antraciclina. Las dosis posteriores se deben administrar a la dosis completa.

- **Hiperbilirrubinemia:** Reducción directa de la dosis de Bilirrubina
<1.2 mg / dl Dosis completa
1.2 - 3.0 mg / dl 50%
3.1 - 5.0 mg / dl 75%
> 5.0 mg / dl Retenga la dosis y administre la siguiente dosis de dosis si la toxicidad se ha resuelto.
- **Extravasación:**
En caso de extravasación, suspenda la administración IV del fármaco e instituya medidas apropiadas para evitar una mayor extravasación y daño de acuerdo con las pautas institucionales. Las sugerencias a continuación pueden ser útiles, pero ninguna se considera definitiva: 1. Detenga la infusión, aspire el medicamento y la sangre si es posible, retire la aguja. 2. Aplique la solución tópica DMSO (las concentraciones en varias pautas van del 50% al 99%) al área el doble de afectado por extravasación. Permita que DMSO se seque al aire. No cubrir. Repita el QID durante 7-14 días. 3. Eleve la extremidad si es posible. 4. Aplique una compresa de hielo durante una hora, puede repetir hasta qid durante 24 horas. 5. La inyección de esteroides es recomendada por algunos, no por todos, como el uso de vitamina E y los métodos mencionados anteriormente.

Metotrexato

- **Nefrotoxicidad:** Posponga el curso si la creatinina sérica previa al tratamiento (MTX) es > 1,5 veces el valor inicial o el aclaramiento de creatinina TFG <65 ml / minuto / 1,73 m². Si la función renal no se recupera, omita MTX. No le dé HDMTX a un paciente con este grado o insuficiencia renal, suponiendo que la excreción prolongada se pueda controlar con carboxipeptidasa.
- **Disfunción hepática:** Las muestras para la determinación del valor de ALT deben extraerse inmediatamente antes de un curso de MTX intravenoso. Las muestras de sangre para ALT no se deben extraer inmediatamente después de las infusiones de MTX ya que se espera que el 100% de los pacientes tengan elevaciones significativas en ese momento.
ALT IV MTX
<10 X ULN Continuar con la terapia según lo programado
10-20 X ULN Continuar con la terapia programada para 1 ciclo
10 - 20 X ULN por 2 ciclos consecutivos suspender TMP / SMX, suspender la terapia hasta ALT <10 X ULN, luego reanudar a dosis completas en el punto de interrupción, no omitir las dosis.
> 20 X ULN Mantenga la terapia hasta ALT <10 X ULN, luego reanude a dosis completas en el punto de interrupción, no omita las dosis.
> 20 X ULN durante > 2 semanas, evaluar con AST, Bili, fosfatasa alcalina, PT, albúmina, proteínas totales y serologías de hepatitis A, B, C, CMV y EBV. Considere la biopsia de hígado antes de administrar una terapia adicional.
Mantenga IV MTX si hiperbilirrubinemia directa de > 2.0 mg / dl.
- **Mucositis:** Para mucositis de grado 3-4, retener IV MTX hasta que se resuelva. Aumente el rescate con leucovorina después del siguiente ciclo de tres a cinco dosis en un horario de q6 h. Si el curso posterior no está asociado con mucositis de grado 3-4, intente disminuir la leucovorina. Si la





DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Implementación 2019	Versión 01
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA			

mucositis reaparece a pesar de la leucovorina extendida, disminuya la dosis de MTX en un 25%, aumente la hidratación a 200 ml / m² / h y continúe aumentando la leucovorina como se indicó anteriormente. Si los cursos posteriores se toleran bien, utilice un enfoque gradual para reanudar un enfoque estándar para la administración de medicamentos. Considere cultivar lesiones para el herpes simple si la mucositis persiste o recurre.

Metotrexato (MTX) VO y 6-Mercaptopurina (MP) durante el mantenimiento

- Si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 / μ L o si el recuento de plaquetas cae por debajo de 50,000 / μ L durante el Mantenimiento, MP y MTX se mantendrán hasta la recuperación por encima de estos niveles. Si la prueba TPMT no se ha realizado previamente, considere esto. Para la primera caída de ANC o plaquetas, reanude la quimioterapia al 100% después de que ANC sea \geq 750 / μ L y plaquetas \geq 75,000 / μ L. Si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 / μ L o si el recuento de plaquetas cae por debajo de 50,000 / μ L por segunda vez, suspenda las dosis hasta que el ANC sea \geq 750 / μ L y las plaquetas sean \geq 75,000 / μ L.
- Reiniciar mercaptopurina y / o MTX al 50% de la dosis original el mismo día en que se recuperan los recuentos. Aumente al 75% y luego al 100% de la dosis original a intervalos de 2-4 semanas, siempre que el ANC permanezca \geq 750 / μ L y las plaquetas permanezcan \geq 75,000 / μ L. Considere suspender TMP / SMZ. Si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 / μ L o si el recuento de plaquetas cae por debajo de 50,000 / μ L en \geq 2 ocasiones durante

el mantenimiento, realice pruebas de farmacología con tiopurina. En caso de que se suspenda la terapia para mielosupresión o transaminasa elevada, no "recupere" esa semana. Reanude la terapia en el punto correcto, cronológicamente.

- Aumento de la dosis durante el mantenimiento: para ANC \geq 1500 / μ L en 3 CBC (s) realizadas durante 6 semanas o 2 CBC (s) mensuales sucesivos aumentan las dosis de MTX o MP en un 25%. Si tanto MTX como MP aumentan una vez sin una caída en el ANC, considere el incumplimiento como una posibilidad. Si el paciente debería haber recibido diariamente tiopurina durante al menos 2 semanas, obtenga muestra de nucleótidos de tioguanina eritrocitaria (TGN). Considere observar la administración de una dosis oral de MTX y verificar la concentración de MTX en plasma 2-4 horas después. Esto documentará si la absorción deficiente contribuye o no a la falta de respuesta y puede facilitar las discusiones sobre el incumplimiento.
- Mucositis de grado 3-4: MTX debe reducirse al 50% si se desarrolla toxicidad de grado 3; retener en presencia de toxicidad de grado 4 hasta que haya una resolución, luego reanudar al 50% de la dosis original con escalada gradual de la dosis. Si la mucositis persiste o recurre, considere cultivar para el herpes simple.
- Disfunción hepática: para aumentar las transaminasas hepáticas (SGPT / ALT o SGOT / AST) a más de 5x ULN de acuerdo con la toxicidad de Grado 3, obtenga bilirrubina total. Monitoree SGPT / ALT o SGOT / AST y la bilirrubina total cada 2 semanas durante la Consolidación y cada 4 semanas durante el Mantenimiento, siempre y cuando las transaminasas permanezcan por encima de 5x ULN.

Continúe con la terapia de dosis completa a menos que ocurra lo siguiente:
1) Bilirrubina directa > 2.0 mg / dL,





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA	Implementación 2019	Versión 01

- 2) SGPT / ALT o SGOT / AST > 20x ULN (consistente con toxicidad de Grado 4) en dos determinaciones con al menos una semana de diferencia. Si cualquiera de estos ocurre, Suspenda MTX y monitoree los laboratorios como se indica arriba, semanalmente.
Reinicie con terapia de dosis completa cuando la transaminasa sea inferior a 5x ULN, si la bilirrubina es normal. Si la disfunción hepática persiste, considere un período de prueba con MTX pero sin 6MP, avisar al coordinador. Considere también la biopsia hepática. Excluir hepatitis infecciosa (A, B, C) para elevaciones persistentes (> 1 mes) en SGPT / ALT o SGOT / AST por encima de 5x ULN.

6.7.3 SEGUIMIENTO

Evaluación clínica	Frecuencia	Indicaciones especiales
Historia clínica Examen físico Análisis de sangre: hematológicos, bioquímicos, serológicos	1er año: cada 3 meses 2do año: cada 6 meses 3er año en adelante: 1 vez al año	Aspirado de médula ósea, citometría de flujo en sospecha de recaídas





PERU

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

VII. RESPONSABILIDADES

- El Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará, a quien corresponda, su actualización.
- La Dirección de Medicina deberá monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.
- El Departamento de Oncología Pediátrica será el responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico a partir de la fecha de publicación y en un periodo menor según consideraciones especiales, así mismo, realizará la evaluación y el seguimiento de la implementación del documento técnico a través de indicadores con una frecuencia semestral.

VIII. ANEXOS

- **ANEXO N° 01: FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN DE LOS NIÑOS CON LLA**
- **ANEXO N° 02: TECNOLOGÍA SANITARIA DE CLOFARABINA**



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

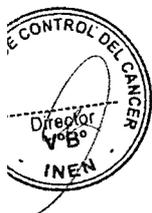
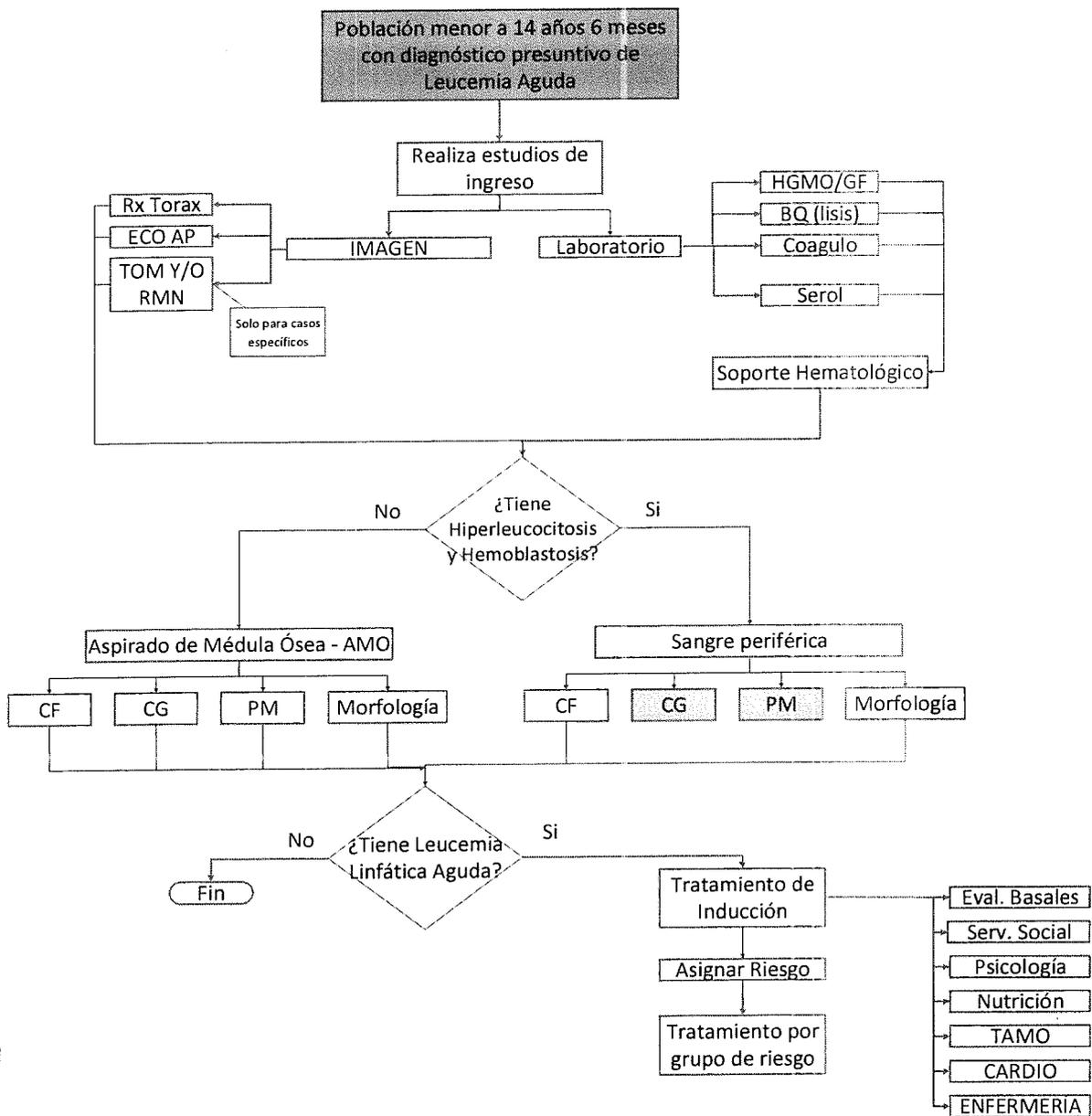
Sector Salud



DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Implementación 2019	Versión 01
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA			

ANEXO N° 01.

FLUJOGRAMA DE ATENCION DE LOS NIÑOS CON LLA



[Handwritten signature]





PERU

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS		Código: DT.DNCC.INEN.006
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019 Versión 01

ANEXO N° 02.

TECNOLOGÍA SANITARIA DE CLOFARABINA

Condiciones de uso de tecnología	
El paciente a ser considerado para recibir CLOFARABINA 1mg/mL inyectable de 20mL debe cumplir los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al solicitar la aprobación del medicamento al comité farmacoterapéutico correspondiente a cada paciente específico).	
1.	Nombre y presentación del medicamento CLOFARABINA
2.	Código SISMED del medicamento 582601180001
3.	Dosis y vía de administración del medicamento 40 – 52 mg/m ² /d x 5 días x curso vía EV
La Dirección de Prevención y Control del Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, realizará la supervisión y seguimiento de las condiciones de uso, así como la verificación del siguiente formato. El Jefe de Departamento, Servicio de Oncología Médica / Pediátrica será responsable de la supervisión del uso racional del medicamento y seguimiento en la IPRESS donde se prescriba el medicamento.	
1.	Diagnóstico / condición de uso Leucemia Linfática Aguda recaída/refractaria Leucemia Mieloide Aguda recaída/refractaria Leucemia Linfática Aguda o Leucemia Mieloide Aguda con enfermedad mínima residual positiva Todas las indicaciones son en pacientes que van a ir a trasplante de progenitores hematopoyéticos
2.	Especialidad médica que atiende caso Oncología
3.	Nivel y categoría del EESS que puede prescribir medicamento Segundo y Tercer nivel de atención
4.	Edad y sexo del paciente Cualquier edad y sexo
5.	Tiempo máximo para el cual se aprueba la administración del medicamento para el caso específico (independiente a reuniones o aprobaciones del comité farmacoterapéutico) 1 año
6.	Condición clínica del paciente para ser considerado apto para recibir medicamento Valoración del estado general del paciente Hemograma completo y pruebas bioquímicas adecuadas
7.	Criterios de seguimiento a la evolución del paciente Seguimiento clínico Seguimiento laboratorial: hemograma completo y pruebas bioquímicas Estudio citomorfológico en médula ósea Estudio de citometría de flujo en médula ósea
8.	Resultado a reportar (en qué términos reportar resultados) Estado general Respuesta clínica Respuesta hematológica Respuesta medular (citomorfología y enfermedad residual por citometría de flujo) Eventos adversos Sobrevida libre de eventos y sobrevida global
9.	Al concluir el tratamiento y/o su periodo de autorización presentar Informe Médico con mínimo, siguiente información: Se culminó tratamiento: si/no Recuperación del paciente: si/no (mejor/curado) Según la respuesta: - Evidencia de mejoría clínica, laboratorial, medular

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.si.gob.pe e-mail: postmaster@inen.si.gob.pe



PERU

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT.DNCC.INEN.006	
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS			
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA		Implementación 2019	Versión 01

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2013; 381(9881):1943–1955.
2. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018; 35(3):416-24.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation 2019, Acceso: 03 de setiembre 2019.
4. Dr. Eduardo Payet Meza. Ing. Patricia Pérez Mejía. Dr. Ebert Carlos Poquioma Rojas. Dr. Milward Ubillús Trujillo. Registro Cancer Lima 2010-2012. Vol IV. Pags. 165 – 169.
5. Registros Hospitalarios, 2017. DPCAN/DGIESP/MINSA.
6. Registro de cáncer.
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfocítica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía No. 9. Colombia. 2013.
8. Locatelli F. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. BJH 2009;147:371-378.
9. Jeha S. et al. Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2006;24(12):1917-1923.
10. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG).
11. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2013; 381(9881):1943–1955.
12. Michael Dworzak, Janos Kappelmayer, Tomasz Szczepański et al. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. ALL IC-BFM 2009.
13. EsPhALL EUDRACT-n° 2004-001647-30 An open-label study to evaluate the safety and efficacy of IMATINIB with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) Amendment n°1/2009 version 01.12.2009.

