



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS N° 295-2020-J/INEN

REPÚBLICA DEL PERÚ



RESOLUCION JEFATURAL

Surquillo, 29 de SETIEMBRE de 2020

VISTOS:

El Informe N° 141-2020-DOM-DIMED/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Informe N° 127-2020-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Memorando N° 852-2020-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 042-2020-CBS-DNCC-DICON/INEN, del Experto en Salud Pública – Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, el Informe N° 304-2020-DICON/INEN, de la Dirección General de Control del Cáncer y el Informe N° 703-2020-OAJ/INEN, de la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

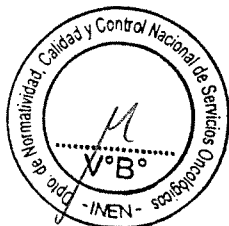
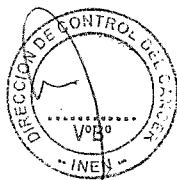
Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego 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, con fecha 11 de enero del 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones – ROF, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones de sus diferentes órganos y unidades orgánicas;

Que mediante 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, se estableció en su numeral 6.3, el procedimiento de revisión de Guía de Práctica Clínica (GPC);

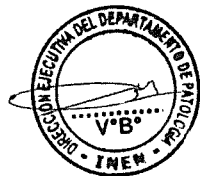
Que, mediante Informe N° 141-2020-DOM-DIMED/INEN, de fecha 10 de febrero de 2020, el Departamento de Oncología Médica, remite para su evaluación, el Anteproyecto de la Guía de Práctica Clínica Leucemia de Células Vellosas (versión usuario final y versión extensa);

Que, mediante Informe N° 127-2020-OO-OGPP/INEN, de fecha 19 de agosto del 2020, emitido por la Oficina de Organización, señala que es de opinión favorable, en relación en relación al Anteproyecto de la Guía de Práctica Clínica Leucemia de Células Vellosas (versión usuario final y versión extensa);





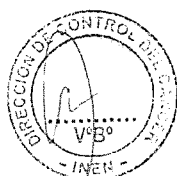
Que, mediante Memorando N° 852-2020-OGPP/INEN, de fecha 19 de agosto de 2020, emitido por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, remite el Informe N° 127-2020-OO-OGPP/INEN a la Dirección General de Control del Cáncer, a efectos de continuar con los trámites de validación correspondiente;



Que, por Informe N° 042-2020-CBS-DNCC-DICON/INEN, de fecha 22 de setiembre de 2020, emitido por el Experto en Salud Pública – Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, concluye que la misma se encuentra conforme a su elaboración



Que, mediante Informe N° 304-2020-DICON/INEN, de fecha 23 de setiembre de 2020, elaborado por la Dirección General de Control del Cáncer, el cual procede a elevar para su aprobación el documento normativo denominado "Anteproyecto de la Guía de Práctica Clínica Leucemia de Células Vellosas (versión usuario final y versión extensa)



Que, con Informe N° 703-2020-OAJ/INEN de fecha 25 de setiembre de 2020, la Oficina de Asesoría Jurídica opina que resulta viable la aprobación del anteproyecto denominado "Anteproyecto de la Guía de Práctica Clínica Leucemia de Células Vellosas (versión usuario final y versión extensa)";

Que, estando a los documentos de vistos, el documento normativo, denominado "Guía de Práctica Clínica Leucemia de Células Vellosas (versión usuario final y versión extensa)" tiene como finalidad contribuir a reducir la morbilidad asociada a la Leucemia de Células Vellosas (LCV);

Contando con los vistos buenos de la Sub Jefatura Institucional, la Gerencia General, la Oficina de Organización, la Dirección de Medicina, el Departamento de Oncología Médica, del Departamento de Patología, de la Dirección de Control del Cáncer, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, de la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN;

En uso de las atribuciones y facultades conferidas en el Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN y la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

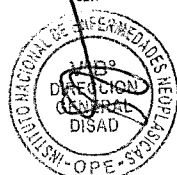
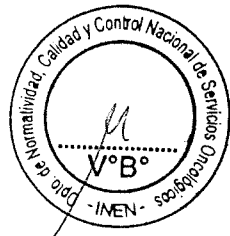
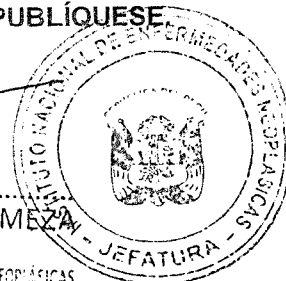
SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR el documento normativo **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSA**s (versión usuario y versión extensa) que en anexo forma parte integralmente de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO. - ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE


Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS





PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

-Versión Usuario-



DIRECCIÓN DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA



Lima – Perú
2020



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
SaludGUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

Código: GPC.DNCC.INEN.002

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación:
2020Versión:
V.01**M.C. Mg. Eduardo Payet Meza**

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Sub jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General

Dirección de Control de Cáncer

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dra. Silvia Neciosup Delgado

Directora General

Dirección de Medicina

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Sheila Vilchez Santillán

Directora General

Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Henry Gómez Moreno

Director Ejecutivo

Departamento de Oncología Médica

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Rolando Henry Guerra Miller

Director Ejecutivo

Departamento de Patología

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mg. Ebert Poquioma Rojas

Director Ejecutivo

Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

REVISIÓN Y VALIDACIÓN➤ **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**

- M.C. Iván Belzusarri Padilla
- M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano
- Lic. Yoseline Aznarán Isla

➤ **Oficina de Organización**

- Lic. Adm. Angel Ríquez Quispe
- Mg. Christian Alberto Pino Melliz



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

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA**PANEL DE EXPERTOS****M.C. Jule Vásquez Chávez**

Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Shirley Quintana Truyenque

Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Lourdes López Chávez

Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Víctor Mallma Soto

Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Cindy Alcarraz Molina

Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Daniel Enríquez Vera

Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Nathaly Poma Nieto

Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Juan Carlos Haro Varas

Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Daniela Dueñas Hanco

Médico Asistente del Departamento de
Patología
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Alexis Holguín Ruiz

Médico Asistente del Equipo Funcional de
Infectología
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Greenlandia Ferreyros Brandon

Médico Asistente del Equipo Funcional de
Patología Clínica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Pamela Mora Alfárez

Médico Asistente del Equipo Funcional de
Genética y Biología Molecular
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

**EQUIPO TÉCNICO GPC DEPARTAMENTO
DE ONCOLOGÍA MÉDICA****M.C. Karina Aliaga Llerena**

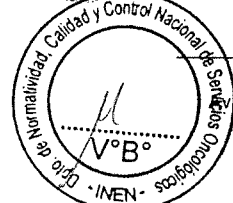
Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Guillermo Valencia Mesías

Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

M.C. Víctor Paitán Amaro

Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**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

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

REVISIÓN EXTERNA**M.C. Mg. Carlos Alva Díaz**

Metodólogo Experto, Epidemiólogo y experto en Gestión e Investigación Clínica. Hospital Daniel Alcides Carrión

Dr. Fradis Eriberto Gil Olivares

Unidad de Guías de Práctica Clínica de Dirección Científica Académica de AUNA

M.C. César Samanez Figari

Médico oncólogo de la Clínica Oncosalud- AUNA

M.C. Jorge Huamanchumo Baca

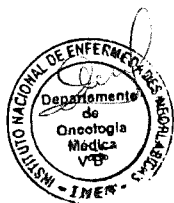
Médico oncólogo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN Norte - Trujillo.

Dra. Isabel Pinedo Torres

Médico Epidemiólogo y Endocrinólogo del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión y Docente de Metodología de la Investigación de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

Dr. Marlon Yovera Aldana.

Médico Epidemiólogo y Endocrinólogo del Hospital Departamental Huancavelica.

**AGRADECIMIENTOS**

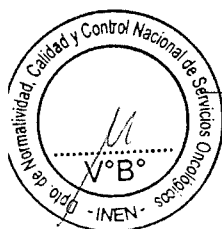
A los pacientes y representantes de los pacientes por su participación en el desarrollo de las recomendaciones de la presente Guía.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los miembros del grupo elaborador de la guía declararon no tener conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

La elaboración de la presente Guía fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.



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



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

I. FINALIDAD

Contribuir a reducir la morbilidad asociada a la Leucemia de Células Vellosas (LCV).

II. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el manejo médico de la Leucemia de Células Vellosas (LCV).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Establecer las recomendaciones para el manejo médico de los pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Vellosas.

2.2.2 Contribuir a reducir la variabilidad en el manejo médico en los pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Vellosas.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El ámbito de aplicación de la Guía de Práctica Clínica (GPC) es el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

IV. NOMBRE DEL PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

NOMBRE: Leucemia de Células Vellosas

CÓDIGO CIE-10: C91.4

CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

La Leucemia de Células Vellosas (LCV), también conocida con los siguientes sinónimos: Leucemia de células peludas, Leucemia de células pilosas, Tricoleucemia (por el aspecto "peludo" de prolongaciones de la membrana que simulan vellosidades, que presentan las células B malignas en la patología), Leucemia histiocítica, Reticulosis maligna o Reticulosis linfóide; es una neoplasia maligna hematológica originada en la estirpe linfóide B. Se encuentra clasificada como un subtipo de Leucemia linfática crónica (LLC) (1).

5.2. ETIOLOGÍA

La lesión genética que causa la LCV ha permanecido desconocida por más de 50 años desde la primera descripción de esta patología (1958) bajo el término de reticuloendoteliosis (2).

Se descubrió posteriormente que la LCV está realmente dividida en 2 patologías: LCV clásica (LCVc) y la LCV variante (LCVv), siendo la última clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "leucemia/linfoma esplénico no clasificable", y que corresponde al 10% de las pacientes con LCV. La LCVc se caracteriza por la mutación genética, BRAF V600E, descubierta en 2011, y siendo descrita como el evento genético causal de la LCVc. Esto ha permitido la apertura de nuevas perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de LCVc (3-5).



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Se describe a nivel molecular la presencia de la mutación BRAF V600E en el exón 15 en un estudio de pacientes con LCVc (n = 47). La mutación BRAF conduce a la activación de la vía RAF/MEK-ERK, que conlleva a un aumento de la proliferación y supervivencia de las células (3). Estos resultados han sido validados en otros estudios y actualmente se busca métodos para detección de la mutación, como reacción de cadena polimerasa tiempo real cuantitativo (q-PCR). Este hallazgo molecular demuestra la relevancia de la mutación BRAF en la fisiopatología, con implicaciones terapéuticas. A pesar que la LCVv no presenta la mutación BRAF, las mutaciones TP53 están presentes en 1/3 de los casos (6). La mayoría de mutaciones somáticas (80 - 90%) ocurren en el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina variable (IGHV), sugiriendo que la enfermedad surge en una célula B de memoria (7).

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La Leucemia de Células Vellosas (LCV) representa aproximadamente el 2% de las leucemias en el adulto. En Europa se diagnostican aproximadamente 1600 nuevos casos por año, con una mediana de edad de 52 años al tiempo del diagnóstico. En Estados Unidos, se tiene un estimado de 900 nuevos casos diagnosticados al año. Ocurre a una mediana de edad de 55 a 60 años. Con respecto al sexo, es más frecuente en el sexo masculino que el femenino, con un ratio de 4-5:1. Según la raza, se ha observado una alta frecuencia de LCV en los americanos comparado con los afroamericanos o asiáticos. La LCVv está clasificada dentro del grupo de leucemia/linfoma células B esplénico no clasificable (1). La LCVv es una entidad rara, que corresponde al 0.4% de todas las neoplasias linfoides crónicas y el 10 % de todos los casos de LCV, sin una predominancia respecto al sexo. La edad media de los pacientes es 71 años (8).

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre los años 1998 y 2018, se han reportado 26 casos de LCVc, con una edad promedio de 53 años (rango de 39 a 88 años), con una proporción por sexo de 1.5:1, siendo 10 casos mujeres y 16 varones. Además, se ha documentado 1 caso de LCVv (Fuente: Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer - INEN).

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Se ha descrito una asociación en pacientes que han tenido exposición al herbicida "agente naranja" usado durante la guerra de Vietnam, según el "Institute of Medicine's Veterans and Agent Orange: Update 2012". Asimismo, se ha descrito exposición a combustible diesel, solventes orgánicos, y pesticidas (9). No se ha descrito efecto de la radiación ionizante.

6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO

6.1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas más frecuentes al debut son debilidad y fatiga. La esplenomegalia se observa hasta en un 96% de casos, hepatomegalia en el 58% de los pacientes, y 35% presentan linfadenopatía (10). La frecuencia de linfadenopatía intraabdominal no está claramente definida, a pesar que un reporte sugiere que la linfadenopatía está correlacionado con la sobrevida global (11).

6.1.2 INTERACCIÓN CRONOLÓGICA

Las células leucémicas típicamente infiltran la médula ósea y el bazo, también puede encontrarse en el hígado, ganglios linfáticos y raramente en la sangre periférica. La mediana de sobrevida luego del diagnóstico era de 4 años. El



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

curso clínico de la enfermedad era generalmente complicado con infecciones, y esta situación ha mejorado con las terapias actuales estándar (12).

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

El estudio morfológico de sangre periférica, así como la biopsia de médula ósea con o sin aspirado y un adecuado inmunofenotipo a través de inmunohistoquímica (IHC) permite establecer el diagnóstico en la mayoría de casos (13).

La LCVc se presenta frecuentemente con citopenias y bajo porcentaje de células leucémicas, que tienen el doble de tamaño que un linfocito, y tienen un núcleo redondo o en forma de riñón con cromatina suelta y abundante citoplasma pálido. El examen de biopsias de médula muestra infiltrados de células "vellosas" con fibrosis e incremento de reticulina, lo que resulta en una "médula seca" (*dry tap*); por ello se puede realizar una biopsia de médula ósea de trefina. Las células linfoides están rodeadas por un halo claro debido al abundante citoplasma, dando el patrón característico de "huevo frito".

Son comunes la monocitopenia y macrocitosis, pueden estar presentes otras citopenias. El diagnóstico de LCV basado en citología puede ser confirmado por estudio de citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales B tales como CD19, CD20 o CD22 con alta expresión, junto con un panel de anticuerpos como CD11c, CD25, CD103, CD123 y LAIR, que son más específicos para la LCV. Esta combinación permite diferenciar la LCV de otras leucemias de células B y linfomas (14). No se cuenta con un sistema de estadaje para la LCV, así como no se tiene un sistema internacional pronóstico para estratificación de riesgo en esta patología.

En casos donde el inmunofenotipo no es característico de la LCVc se debe solicitar la mutación del BRAF V600E ya sea por IHQ o análisis molecular.

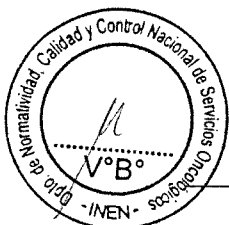
a) Definición de criterios para inicio de tratamiento

De acuerdo a un consenso actual (15), se tienen criterios diagnósticos clínico-laboratoriales para inicio de tratamiento en pacientes con LCV con al menos uno de los siguientes:

- Síntomas sistémicos (fatiga excesiva, pérdida inexplicable de peso (> 10% dentro de los 6 meses previos).
- Disconfort esplénico (esplenomegalia sintomática).
- Infecciones recurrentes (incremento de susceptibilidad a infecciones).
- Hemoglobina < 11 g/dL.
- Plaquetas < 100 000/uL.
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 1000/uL.
- Organomegalia sintomática.
- Linfocitosis progresiva (mayor que 5 - 20/nL)
- Linfadenopatía.

6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Básicamente, el diagnóstico diferencial de LCVc es la LCVv, que típicamente se caracteriza por un alto recuento de linfocitos, células nucleoladas y sin monocitopenia. Las células son CD11c+, y a menudo CD103+, pero raramente son CD25+ y CD123+. Puede haber una superposición con linfoma difuso esplénico de la pulpa roja (SDRPSBCL) o linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL). Distinguir estas 3 patologías de la LCV puede resultar difícil. La ciclina D1 puede estar débilmente positiva, haciendo un diagnóstico diferencial con linfoma del manto.





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Tabla N° 1. Perfil de inmunohistoquímica de linfomas de células B pequeñas que presentan esplenomegalia y enfermedad en médula ósea

	CD5	Ciclina D1	Sox11	CD23	CD25	IgD	Anexina A1	CD103	CD11c
LCVc	-	+	+/-	-	+	-	+	+	+
Esplénico o pulpa roja	-	-	ND	-	-	-	-	-	-/+
LCVv	-	-	ND	-	-	-	-	+	+
CLL/SLL	+	-	-	+	-	+	-	-	-/+
SMZL	-	-	-	-	-	+	-	-	-
MCL	+	+	+	-	-	+	-	-	-

LCVc: Leucemia de Células Vellosas clásica, LCVv: Leucemia de Células Vellosas variante, CLL/SLL: leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño, SMZL: linfoma de la zona marginal esplénico, MCL: linfoma de células del manto, IgD: inmunoglobulina D, ND: no determinado.

Fuente: Summers T, Jaffe E. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. Leuk Lymphoma 2011 (16)

6.3 EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1 DE PATOLOGÍA CLÍNICA

Tabla N° 2. Exámenes auxiliares de patología clínica a considerar en Leucemia Células Vellosas (LCV)

Plan de trabajo		Comentario
Patología clínica	- Hemograma completo con revisión de frotis en sangre periférica. - Reticulocitos - Función hepática (incluyendo DHL) - Función renal - Beta 2 microglobulina - Test de Coombs directo	Algunas de estas variables se han considerado que tienen un pronóstico adverso que incluye: el grado de citopenias (Hb < 10 g/dl, plaquetas < 100 000/uL) y neutrófilos (< 1000/uL), así como la presencia de linfadenopatía, que predice pobre respuesta a los análogos de purina (17).
	Serología: hepatitis B, hepatitis C, HTLV, sífilis y VIH.	El test de hepatitis B está indicado por el riesgo de reactivación asociado con el uso de quimioterapia e inmunoterapia. Se incluye antígeno de superficie y anticuerpo anticore para un paciente sin factores de riesgo. Para pacientes con historia previa de hepatitis B, añadir marcadores completos de hepatitis B y carga viral (18). Los pacientes con historia previa de hepatitis B deben tener evaluación por Infectología.





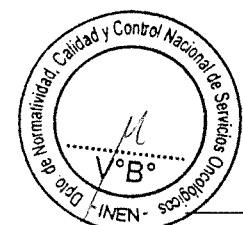
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

	Morfología de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia de hueso.	Presencia de las células vellosas bajo examen morfológico de sangre periférica y/o médula ósea con incremento de reticulina en las muestras. La médula seca (dry tap) es frecuente en la LCVc por lo que la biopsia de hueso es realizada para el diagnóstico. (1,18).
	Citometría de flujo en sangre periférica y aspirado de médula ósea con inmunohistoquímica.	El adecuado inmunofenotipo es esencial para establecer el diagnóstico y diferenciar entre LCV clásico (LCVc) y variante (LCVv) (1,18). Inmunohistoquímica (IHC) o citometría de flujo para: CD19, CD20, CD5, CD10, CD11c, CD22, CD25, CD103, CD123, ciclina D1, LAIR, Anexina 1. La Anexina A1 es el marcador más específico (19,20).

6.3.2 DE IMÁGENES

Tabla N° 3. Exámenes auxiliares de imágenes a considerar en Leucemia Células Vellosas (LCV)

Plan de trabajo		Comentario
Imágenes	Tomografía computarizada.	La tomografía computarizada de abdomen con contraste puede ser utilizada al momento del diagnóstico (aproximadamente 10% de casos de LCV tienen linfadenopatía abdominal) cuando clínicamente el cuadro sugiere compromiso abdominal, si el compromiso ganglionar abdominal es detectado al diagnóstico el monitoreo debe hacerse también con tomografía y debe ser realizada a la recaída. (21,22)





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

6.3.3 DE EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

Tabla N° 4. Exámenes auxiliares especializados a considerar en Leucemia Células Vellosas (LCV)

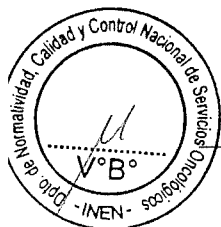
Plan de trabajo		Comentario
Exámenes especializados complementarios	Detección de mutación BRAF V600E (por IHC o análisis molecular).	Para casos donde no se tiene un inmunofenotipo compatible con LCVc (1,18).

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

Tabla N° 5. Medidas generales y preventivas a considerar durante el tratamiento

Antes del tratamiento	- Historia clínica y examen físico. - Exámenes auxiliares: hemograma completo con revisión de frotis de sangre periférica, reticulocitos, función hepática (incluyendo DHL), función renal, $\beta 2$ microglobulina, test de Coombs directo, serología hepatitis B (Anexo N° 3), hepatitis C, VIH. - Evaluación por Infectología en pacientes con serología positiva para hepatitis B, Hepatitis C, HTLV, VIH y sífilis.
Durante el tratamiento	- Profilaxis anti-infecciosa (incluyendo antivirales) (Anexo N° 4) - Transfusión de hemocomponentes irradiados en los pacientes candidatos a trasplante que reciben Cladribina para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión. - Factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) (por ejemplo: filgrastim) está indicado en pacientes con neutropenia febril que reciben quimioterapia como consecuencia del tratamiento (23).
Después del tratamiento	- Mantener profilaxis anti-infecciosa hasta 6 - 12 meses de culminado el tratamiento previo conteo de linfocitos CD4 mayor de 200. - Monitoreo de CMV en carga viral (Infectología). - Aspirado de médula ósea y/o biopsia de hueso con inmunohistoquímica (CD20 y DBA44) a los 4 - 6 meses del tratamiento.





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

6.4.2 TERAPÉUTICA

Tabla N° 6. Recomendaciones para el tratamiento de Leucemia de Células Vellosas (LCV)

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación	Certeza de la evidencia
1.	Se recomienda el uso de Cladribina como primera línea de tratamiento en pacientes con Leucemia de Células Vellosas no expuestos a análogos de purinas y que cumplan uno de los siguientes criterios: • Síntomas sistémicos: pérdida de peso (> 10% del basal en 6 meses), fatiga excesiva. • Disconfort esplénico. • Organomegalia sintomática. • Linfocitosis o linfadenopatía progresiva. • Infecciones recurrentes^(a) • Laboratorio con hemoglobina < 11 g/dl, plaquetas < 100 000/uL o neutrófilos < 1000/uL. ^(a)Neumonía 2 o más veces al año (documentada con hallazgos de radiografía de tórax o tomografía computarizada). Sinusitis aguda 3 o más veces al año (con evidencia objetiva, como cambios en la tomografía computarizada (TC) de los senos o pus visualizado por drenaje de un ostium sinusal en la rinoscopia) (24)	Condicional a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
2.	Se recomienda el uso de Cladribina asociado a Rituximab como consolidación en pacientes con Leucemia de Células Vellosas que no logren respuesta completa luego del primer ciclo.	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
3.	Se recomienda el uso de Cladribina asociado a Rituximab en pacientes con Leucemia de Células Vellosas con un periodo de recurrencia < 12 meses.	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊕⊕)
4.	Se recomienda retratar solo con Cladribina en pacientes con Leucemia de Células Vellosas con un periodo de recurrencia > 12 meses.	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊕⊕)
5.	Se recomienda el uso de Cladribina asociado a Rituximab en pacientes con Leucemia de Células Vellosas variante^(b) como primera línea de tratamiento. ^(b)Se define como CD25 -, CD123 -, Anexina 1 - y BRAF V600E negativo por IHQ o análisis molecular (19).	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊕⊕)

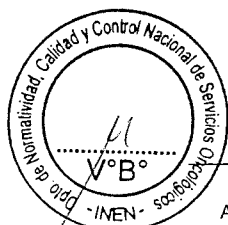


GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

6.	No se recomienda el uso de Cladribina en pacientes con Leucemia de Células Vellosas con infección activa que pueda amenazar la vida del paciente o infecciones crónicas o agudas no controladas (por ejemplo: Tuberculosis).	Fuerte en contra	Muy baja (⊕⊕⊕)
----	---	------------------	-------------------

Tabla N° 7. Puntos de Buena Práctica Clínica para el tratamiento de LCV

N°	Puntos de Buena Práctica Clínica	
1.	Solicitar hemograma completo con evaluación de frotis en sangre periférica, reticulocitos, función hepática (incluyendo DHL), función renal, beta 2 microglobulina, test de Coombs directo y serología para hepatitis B ^(c) , C, HIV, HTLV-1 y sífilis tamizaje (18,25). ^(c) Antígeno de superficie del VHB y anticore total en todos los pacientes y en pacientes con alguna serología (+), solicitar marcadores completos de hepatitis B, carga viral, y evaluación por Infectología.	Buena práctica clínica
2.	En pacientes mujeres en edad fértil solicitar B-HCG en suero previo a la indicación de Cladribina, así como consejería y planificación familiar (25).	Buena práctica clínica
3.	Discutir con los pacientes riesgo de fertilidad, asesoría reproductiva y banco de esperma (25).	Buena práctica clínica
4.	La dosis de Cladribina es 0.14 mg/kg en infusión EV de 2 horas durante 5 días o 0.14 mg/kg en inyecciones SC durante 5 días (22).	Buena práctica clínica
5.	Considerar profilaxis para herpes virus con Aciclovir 400 mg VO c/12 horas diario hasta 6 - 12 meses luego del tratamiento y con controles seriado de CD4+ (≥ 200 células u/L) (25,26).	Buena práctica clínica
6.	Considerar profilaxis para neumonía por Pneumocystis jirovecii (PJP) con sulfametoxazol/trimetropin (800 mg/160 mg) 1 tableta tres veces por semana de forma intercalada (por ejemplo: Lu-Mi-Vi) hasta 6 - 12 meses luego del tratamiento y con controles seriado de CD4+ (≥ 200 células u/L) (25,26).	Buena práctica clínica
7.	Considerar profilaxis antifúngica (fluconazol 6 mg/kg/día) hasta 6 - 12 meses luego del tratamiento (25,26).	Buena práctica clínica
8.	En los pacientes candidatos a trasplante que reciben Cladribina debe valorarse el uso de componentes sanguíneos irradiados indefinidamente (27).	Buena práctica clínica
9.	Realizar evaluación de la médula ósea (aspirado de médula y/o biopsia de hueso con Inmunohistoquímica) después de la recuperación hematológica, generalmente 4 a 6 meses después de la terapia con Cladribina (25).	Buena práctica clínica





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

10.	La evaluación de la respuesta se realiza según las guías de Consenso de Hairy Cell Leukemia Foundation (Anexo N°4) (15).	Buena práctica clínica
11.	El seguimiento de los pacientes debe incluir historia clínica, examen físico, hemograma completo con frotis sanguíneo periférico y bioquímica de rutina cada 3 meses. La tomografía computarizada de abdomen con contraste se realizará en el seguimiento cuando se haya detectado compromiso ganglionar en el diagnóstico (25).	Buena práctica clínica

6.4.3 CONSIDERACIONES PARA REALIZAR JUNTA MÉDICA

Según lo establecido por el comité farmacoterapéutico, todo paciente nuevo con diagnóstico de LCV clásica o variante aptos para el tratamiento con Cladribina, deben tener Junta Médica. Además, el grupo elaborador de la guía ha establecido dos escenarios para realizar junta médica (**Anexo N° 2**):

- Pacientes con diagnóstico de LCV refractaria definida como no lograr RC luego de consolidación con Cladribina asociado a Rituximab.
- Pacientes con LCV recurrente que no logren RC luego de Cladribina con o sin Rituximab.

La decisión de manejo en estos escenarios se evaluará caso por caso. El médico especialista tomará decisiones para la asistencia médica de dichos pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

6.4.4 EVENTOS ADVERSOS DEFINIDOS CON EL TRATAMIENTO

Tabla N° 8. Eventos adversos de Cladribina

Eventos adversos de Cladribina	Frecuencia
Desórdenes generales y efectos en sitio de administración	- Muy comunes (> 10%): fiebre (33%), fatiga (31%), reacciones en el sitio de inyección (11%) - Comunes: astenia (6%), malestar (5%), edema periférico (2%), escalofríos (2%), debilidad muscular (1%).
Infecciones	Muy comunes: infecciones (por ejemplo: neumonía, sepsis).
Desórdenes hematológicos	- Muy comunes: pancitopenia/mielosupresión, neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia, neutropenia febril (8%). - No común: anemia hemolítica. - Raras: hipereosinofilia. - Muy raras: amiloidosis.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluye quistes y pólipos)	- Comunes: segundas neoplasias. - Raras: síndrome de lisis tumoral.
Desórdenes sistémicos inmunes	- Muy comunes: inmunosupresión. - Raras: Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH).



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Desórdenes del sistema nervioso central	- Muy comunes: cefalea (14%), mareos (6%). - Comunes: insomnio (3%), ansiedad (1%). - No comunes: somnolencia, parestesias, letargia, polineuropatía, confusión, ataxia. - Raras: paraplejía, desórdenes neurológicos en el habla y la deglución. - Muy raros: depresión, convulsiones.
Desórdenes oculares	- No comunes: conjuntivitis. - Muy raro: blefaritis.
Desórdenes cardiacos	- Comunes: taquicardia (2%), soplos, hipotensión, epistaxis, isquemia. - Raras: falla cardiaca, fibrilación auricular.
Desórdenes vasculares	- Muy comunes: equimosis (2%). - Muy raras: púrpura (2%). - No comunes: flebitis.
Desórdenes respiratorios	- Muy comunes: tos (7%), ruidos respiratorios anormales (4%). - Comunes: disnea (5%), infiltrados intersticiales pulmonares (debido principalmente a infecciones). - No comunes: faringitis. - Muy raras: embolia pulmonar.
Desórdenes gastrointestinales	- Muy comunes: náuseas, vómitos (9%), constipación (4%), diarreas. - Comunes: dolor abdominal (4%), flatulencias (1%) - Raras: íleo.
Desórdenes biliares	- Comunes: reversibles, son leves incrementos de niveles de bilirrubina y transaminasas. - Raras: falla hepática. - Muy raras: colecistitis.
Desórdenes de piel tejidos subcutáneos	- Muy comunes: rash (16%), exantema localizado, diaforesis. - Comunes: prurito, eritema, urticaria. - Raras: síndrome de Steven Johnson, síndrome de Lyell.
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Comunes: mialgia (6%), artralgia (3%), artritis, dolor (6%).
Desórdenes renales	Raras: falla renal.

Fuente:

Leustatin (Cladribine) label, injection for continuous intravenous infusion. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (35)

Litak (Cladribine). European Medicines Agency (EMA) (28)

6.4.5 SIGNOS DE ALARMA

Los signos de alarma están relacionados a los eventos adversos (Ver apartado 6.4.4) y a las complicaciones del tratamiento (Ver apartado 6.5).



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

6.4.6 CRITERIOS DE ALTA Y SEGUIMIENTO

El manejo oncológico clínico de LCV es ambulatorio y la indicación de hospitalización depende del desarrollo de complicaciones (Ver apartado 6.5).

Se debe realizar seguimiento en base a historia clínica, examen físico, exámenes auxiliares y estudio de médula ósea (aspirado de médula ósea y/o biopsia de hueso con inmunohistoquímica), el cual no debe ser realizado antes de los 4 - 6 meses de iniciado el tratamiento con Cladribina (18). Para el diagnóstico y manejo de LCV, la tomografía computarizada de abdomen con contraste se realizará en el seguimiento cuando se haya detectado en el diagnóstico o en la progresión (22).

6.4.7 PRONÓSTICO

A pesar que la LCV responden inicialmente adecuadamente a quimioterapia con análogos de purina, hasta un 40 - 50% de los pacientes presentan recaída durante el curso de enfermedad, generalmente en varios episodios y siendo menos sensible a la terapia con análogos de purina (29). Como se ha mencionado previamente, se cuentan con criterios clínicos y de laboratorio que otorgan mal pronóstico, con pobre respuesta a los análogos de purina (21)

Asimismo, con respecto a la respuesta, los pacientes que han alcanzado una respuesta completa (RC) tienen una mayor sobrevida libre de enfermedad (SLE) que aquellos que han alcanzado una respuesta parcial (RP) (1,29). La terapia repetida con Cladribina y Pentostatin pueden llevar a mielotoxicidad acumulativa e inmunosupresión de larga duración.

6.5 COMPLICACIONES

Se debe considerar que los pacientes que reciben análogos de purina nucleósidos tienen inmunidad celular reducida por al menos 9 a 12 meses luego de completar tratamiento. Además, la adición de otros agentes inmunosupresores durante este periodo de disminución de células T puede incrementar el riesgo de infecciones. Los pacientes que reciben tratamiento múltiple deben tener profilaxis para infecciones oportunistas, incluyendo terapia antiviral (herpes, citomegalovirus) (30).

Además de las complicaciones asociadas con insuficiencia medular, los pacientes pueden desarrollar complicaciones autoinmunes como vasculitis y anemia hemolítica autoinmune. Se pueden desarrollar lesiones óseas (líticas), así como LCV extramedular, con depósitos de enfermedad en tejidos del cuerpo (31,32).

El desarrollo de neoplasias secundarias (hematológicas y sólidas) puede presentarse en un 10% de pacientes, particularmente enfermedades linfoproliferativas crónicas (linfoma Hodgkin y No Hodgkin, mieloma múltiple), melanoma y cáncer de tiroides (33,34).

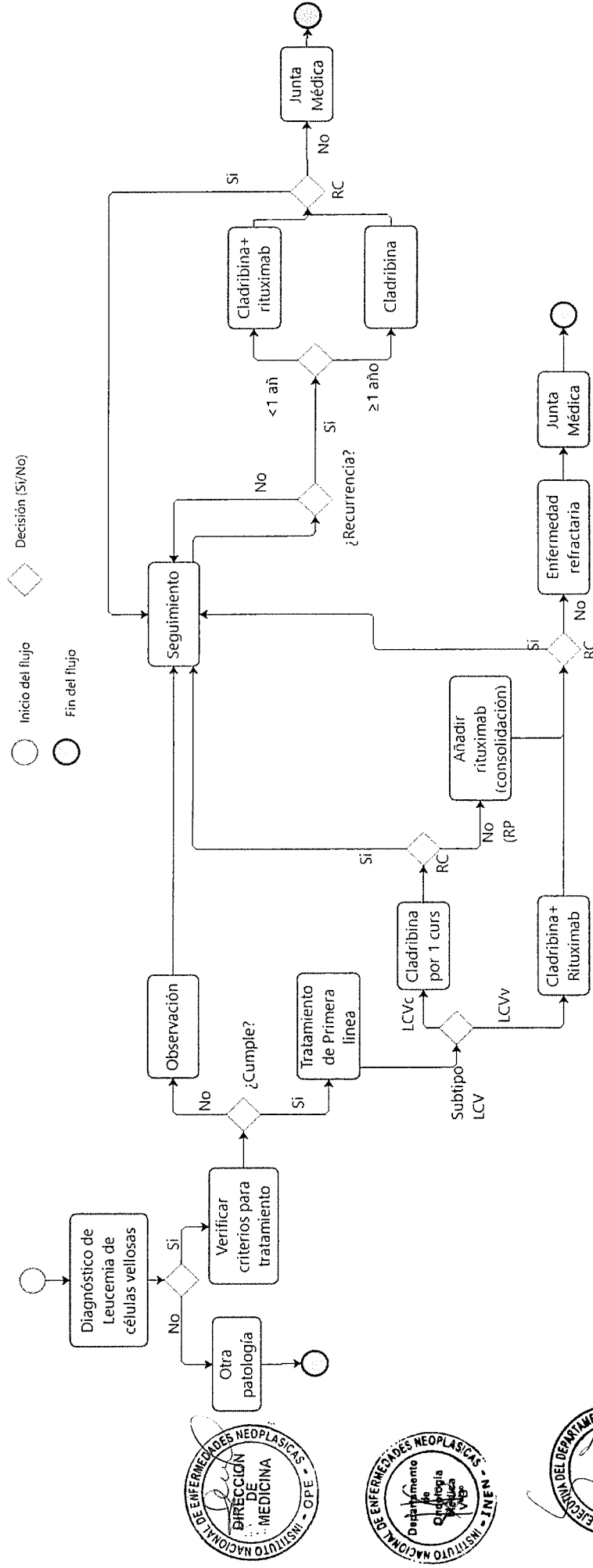
6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas es un establecimiento de salud nivel III-2, con alta capacidad resolutoria por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; por lo que no realiza referencias a otras instituciones.

Para realizar la contrarreferencia a su centro de origen y así continuar los controles de salud, los pacientes tienen que cumplir las siguientes condiciones: curado, mejorado o retiro voluntario.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS	Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020
	Versión: V.01

6.7 FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

VII. ANEXOS

ANEXO N° 1

POSOLOGÍA DEL MANEJO MÉDICO PARA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

Droga	Dosis	Vía de administración
Cladribina	0.14 mg/kg EV de 2 horas durante 5 días o 0.14 mg/kg en inyecciones SC durante 5 días (21).	Intravenosa*
	0.14 mg/kg en inyecciones SC durante 5 días.	Subcutáneo**
Rituximab	375 mg/m ² EV por 6 ciclos.	Intravenosa

* Leustatin: solo de uso endovenoso, ** Litak: solo de uso subcutáneo

Fuente:

Leustatin (Cladribine) label, injection for continuous intravenous infusion. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (35)

Litak (Cladribine). European Medicines Agency (EMA) (28)

ANEXO N° 2

MECANISMO DE ACCIÓN DE CLADRIBINA

Fármaco	Mecanismo de acción
Cladribina	Análogo de purina, que afecta la reparación del DNA. Cladribine es una prodroga. La forma activa se incorpora al DNA, lo que resulta en la rotura de la cadena, evitando su síntesis y reparación

Fuente:

Leustatin (Cladribine) label, injection for continuous intravenous infusion. U.S. Food and Drug Administration (FDA)

Litak (Cladribine). European Medicines Agency (EMA)



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSA		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

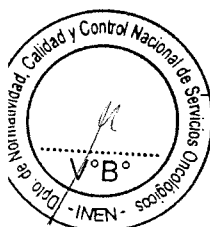
ANEXO N° 3

PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA

Consideraciones para profilaxis anti-infecciosa			
Agente	Medicamento	Dosis y frecuencia	Criterios de mantenimiento
Herpes Virus	Aciclovir	400 mg VO c/12 horas diario	Hasta concluir tratamiento oncológico y hasta 6 - 12 meses después y con controles seriado de CD4+ (≥ 200 células u/L).
Pneumocystis jirovecii (PJP)	Sulfametoxazol/ Trimetropin	800 mg/160 mg VO tres veces por semana interdiario	Hasta concluir tratamiento oncológico y hasta por 6 - 12 meses después y con controles seriados de CD4+ (≥ 200 células u/L).
Candidiasis	Fluconazol	6 mg/kg/día	Hasta concluir tratamiento oncológico y hasta por 6 - 12 meses.

Fuente:

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hairy Cell Leukemia. Version 1.2020
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1.2019





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

ANEXO N° 4

VALORACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LCV

Tipo de respuesta	Definición
Respuesta completa (RC)	Normalización de los valores de sangre periférica: Hb > 11 g/dL (sin transfusiones), plaquetas > 100 000/uL; ANC > 1500/uL. Regresión de esplenomegalia al examen físico. Ausencia de HCL por morfología en la sangre periférica y en el examen de médula ósea con inmunohistoquímica (CD20 y DBA44).
Tiempo de reevaluación de respuesta	El examen de médula ósea para evaluar respuesta en pacientes tratados con Cladribina no debe ser realizado antes de los 4 meses de iniciado el tratamiento. En los pacientes que son tratados con Pentostatin, la médula ósea puede ser evaluada luego que el conteo de células en sangre casi ha normalizado y al examen físico no se evidencia esplenomegalia. La tomografía de abdomen con contraste será usada para evaluar la respuesta sólo en aquellos pacientes que tuvieron compromiso ganglionar abdominal al inicio del tratamiento.
Respuesta parcial (RP)	Una RP requiere casi normalización del recuento celular en sangre periférica (como en RC) con mínima organomegalia e infiltración de HCL en biopsia de médula ósea.
Enfermedad estable (EE)	Pacientes que no cumplen los criterios de una remisión objetiva luego de tratamiento pueden ser considerados como EE. Ya que los pacientes son tratados por obtener una respuesta (con análogos de purina), EE no es considerada una respuesta aceptable.
Progresión de enfermedad (PE)	Pacientes que tienen incremento de síntomas relacionados a la enfermedad, incremento de organomegalia en 25%, o una disminución en el 25% de los parámetros hematológicos califican para PE.
LCV en recaída	Recaída morfológica es definida como la reaparición de LCV en sangre periférica, en biopsia de médula ósea, o ambas en ausencia de recaída hematológica. La recaída hematológica es definida como la reaparición de citopenia(s) debajo de los umbrales definidos por encima de RC y RP. Mientras el tratamiento no es necesariamente indicado en casos de recaída morfológica, las decisiones de tratamiento para una recaída hematológica están basadas en varios parámetros (ejm: parámetros hematológicos que requieren intervención, recurrencia de síntomas relacionados con la enfermedad).

Fuente:

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hairy Cell Leukemia. Version 1.2020 Grever MR, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classical hairy cell leukemia. Blood 2017; 129:553-560.

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

Pág. N° 15



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C, ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v100–7.
2. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood.* 1958 Jul;13(7):609–30.
3. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med.* 2011 Jun 16;364(24):2305–15.
4. Falini B, Martelli MP, Tiacci E. BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: from bench to bedside. *Blood.* 2016 Oct 13;128(15):1918–27.
5. Tiacci E, Pettrossi V, Schiavoni G, Falini B. Genomics of Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017 Mar 20;35(9):1002–10.
6. Hockley SL, Else M, Morilla A, Wotherspoon A, Dearden C, Catovsky D, et al. The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):347–54.
7. Arons E, Sunshine J, Suntum T, Kreitman RJ. Somatic hypermutation and VH gene usage in hairy cell leukaemia. *Br J Haematol.* 2006 Jun;133(5):504–12.
8. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 013 – SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Eficacia y seguridad de cladribina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de tricoleucemia. *EsSalud.* Febrero 2017.
9. Grever MR, Blachly JS, Andritsos LA. Hairy cell leukemia: Update on molecular profiling and therapeutic advances. *Blood Rev.* 2014 Sep;28(5):197–203.
10. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood.* 2010 Jan 7;115(1):21–8.
11. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, Coiffier B, Divine M, Sebban C, et al. Long-term outcome with Pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia.* 2003 Jan;17(1):45–51.
12. Hoffman MA. Clinical presentations and complications of hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006 Oct;20(5):1065–73.
13. Del Giudice I, Matutes E, Morilla R, Morilla A, Owusu-Ankomah K, Rafiq F, et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica.* 2004 Mar;89(3):303–8.
14. Matutes E. Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006 Oct;20(5):1051–63.
15. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood.* 2017 Feb 2;129(5):553–60.
16. Summers TA, Jaffe ES. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leuk Lymphoma.* 2011 Jun;52 Suppl 2:6–10.
17. Mercieca J, Matutes E, Emmett E, Coles H, Catovsky D. 2-Chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukaemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. *Br J Haematol.* 1996 May 2;93(2):409–11.
18. National Comprehensive Cancer Network. Hairy Cell Leukemia (ver 1.2020) [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines. 2019 [cited 2019]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hairy_cell.pdf



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

19. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition). IARC: Lyon. 2017;421.
20. Jaffe ES, Harris NL. Hematopathology 2e Ok. pdf. doku.pub [Internet]. Available from: <https://doku.pub/documents/hematopathology-2e-okpdf-715r6mkovkqk>
21. Mercieca J, Puga M, Matutes E, Moskovic E, Salim S, Catovsky D. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia. Leuk Lymphoma. 1994;14 Suppl 1:79–83.
22. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, Else M, Catovsky D, British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant*. Br J Haematol. 2012 Jan;156(2):186–95.
23. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and Treatment of cancer-related infections version 1.2019 [Internet]. 2019 [cited 2019]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
24. Patients with Recurrent Infections - Infectious Disease and Antimicrobial Agents [Internet]. [cited 2019 Nov 15]. Available from: <http://www.antimicrobe.org/e33.asp>
25. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bhat S, Bociek G, Brander D, et al. Hairy Cell Leukemia, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Nov;15(11):1414–27.
26. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016 Jul;14(7):882–913.
27. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. Br J Haematol. 2011 Jan;152(1):35–51.
28. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cited 2019 Oct 24]. Available from: <https://www.ema.europa.eu>
29. Else M, Dearden CE, Matutes E, Garcia-Talavera J, Rohatiner AZS, Johnson SAN, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with Pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. Br J Haematol. 2009 Jun;145(6):733–40.
30. Ravandi F, O'Brien S. Infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies. Blood Rev. 2005 Sep;19(5):253–73.
31. Viens D, St-Hilaire E, Beauregard P, Dufresne J, Knecht H. Successful treatment of warm antibody (IgG/C3 positive) autoimmune hemolytic anemia in hairy-cell leukemia with 2-CdA in the elderly. Leuk Lymphoma. 2008 Jul;49(7):1424–6.
32. Ventura F, Rocha J, Pereira T, Marques H, Pardal F, Brito C. Sweet syndrome as the presenting symptom of hairy cell leukemia. Dermatol Online J. 2009 Feb 15;15(2):12.
33. Cornet E, Tomowiak C, Tanguy-Schmidt A, Lepretre S, Dupuis J, Feugier P, et al. Long-term follow-up and second malignancies in 487 patients with hairy cell leukaemia [Internet]. Vol. 166, British Journal of Haematology. 2014. p. 390–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12908>
34. Hisada M, Chen BE, Jaffe ES, Travis LB. Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. J Natl Cancer Inst. 2007 Feb 7;99(3):215–22.



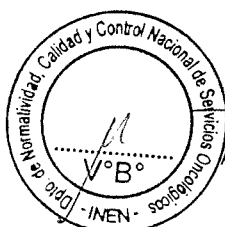


PERÚ

Sector
Salud

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

35. FDA Approves Cladribine Injection, Treatment for Hairy Cell Leukemia [Internet]. P&T Community. 2004 [cited 2019 Oct 24]. Available from: <https://www.ptcommunity.com/news/20040427/fda-approves-cladribine-injection-treatment-hairy-cell-leukemia>



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

Pág. N° 18



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

-Versión Extensa-



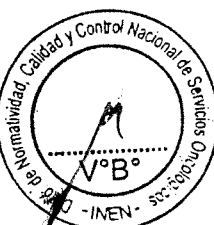
DIRECCIÓN DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA



Lima – Perú
2020



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



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Sub jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General
Dirección de Control de Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dra. Silvia Neciosup Delgado

Directora General
Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Sheila Vilchez Santillán

Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Henry Gómez Moreno

Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Rolando Henry Guerra Miller

Director Ejecutivo
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mg. Ebert Poquioma Rojas

Director Ejecutivo
Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

REVISIÓN Y VALIDACIÓN**Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**

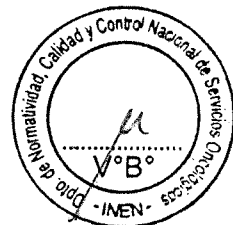
- M.C. Iván Belzusarri Padilla
- M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano
- Lic. Yoseline Aznarán Isla

➤ Oficina de Organización

- Lic. Adm. Angel Riquez Quispe
- Mg. Christian Alberto Pino Melliz



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS**Código: **GPC.DNCC.INEN.002**Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**Implementación:
2020Versión:
V.01**GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA****PANEL DE EXPERTOS****M.C. Jule Vásquez Chávez**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Shirley Quintana Truyenque**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Lourdes López Chávez**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Víctor Mallma Soto**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Cindy Alcarraz Molina**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Daniel Enríquez Vera**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Nathaly Poma Nieto**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Juan Carlos Haro Varas**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Daniela Dueñas Hanco**Médico Asistente del Departamento de
Patología
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Alexis Holguín Ruiz**Médico Asistente del Equipo Funcional de
Infectología
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Greenlandia Ferreyros Brandon**Médico Asistente del Equipo Funcional de
Patología Clínica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Pamela Mora Alfárez**Médico Asistente del Equipo Funcional de
Genética y Biología Molecular
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**EQUIPO TÉCNICO GPC DEPARTAMENTO
DE ONCOLOGÍA MÉDICA****M.C. Karina Aliaga Llerena**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Guillermo Valencia Mesías**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**M.C. Víctor Paitán Amaro**Médico Asistente del Departamento de
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

REVISIÓN EXTERNA

M.C. Mg. Carlos Alva Díaz

Metodólogo Experto, Epidemiólogo y experto en Gestión e Investigación Clínica. Hospital Daniel Alcides Carrión

Dr. Fradis Eriberto Gil Olivares

Unidad de Guías de Práctica Clínica de Dirección Científica Académica de AUNA

M.C. César Samanez Figari

Médico oncólogo de la Clínica Oncosalud- AUNA

M.C. Jorge Huamanchumo Baca

Médico oncólogo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN Norte - Trujillo.

Dra. Isabel Pinedo Torres

Médico Epidemiólogo y Endocrinólogo del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión y Docente de Metodología de la Investigación de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

Dr. Marlon Yovera Aldana.

Médico Epidemiólogo y Endocrinólogo del Hospital Departamental Huancavelica.

AGRADECIMIENTOS

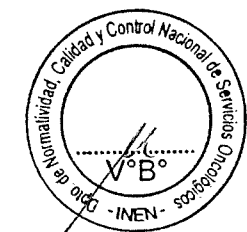
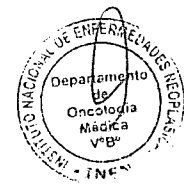
A los pacientes y representantes de los pacientes por su participación en el desarrollo de las recomendaciones de la presente Guía.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los miembros del grupo elaborador de la guía declararon no tener conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

La elaboración de la presente Guía fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

I. GENERALIDADES

1.1 Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La Leucemia de Células Vellosas (LCV) representa aproximadamente el 2% de las leucemias en el adulto. En Estados Unidos, se tiene un estimado de 900 nuevos casos diagnosticados al año. Ocurre a una mediana de edad de 55 a 60 años. Con respecto al sexo, es más frecuente en el sexo masculino que el femenino, con un ratio de 4-5:1. La Leucemia de Células Vellosas variante (LCVv) está clasificada dentro del grupo de leucemia/linfoma células B esplénico no clasificable y no está relacionada a LCV (1). La LCVv es una entidad rara, que corresponde al 0.4% de todas las neoplasias linfoides crónicas y el 10% de todos los casos de LCV, sin una predominancia respecto al sexo. La edad media de los pacientes es 71 años.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre los años 1998 y 2018, se han reportado 26 casos de LCVc, con una edad promedio de 53 años (rango de 39 a 88 años), con una proporción por sexo de 1.5:1, siendo 10 casos mujeres y 16 varones. Además, se ha documentado 1 caso de LCVv (Fuente: Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer - INEN).

La Leucemia de Células Vellosas tiene actualmente un tratamiento de elección primera línea (análogos de purina) que generan un gran impacto en la respuesta y sobrevida. La Cladribina para pacientes con Leucemia de Células Vellosas tratados o no previamente, tiene altas tasas de respuesta completa, similar a lo reportado en la literatura (2,3).

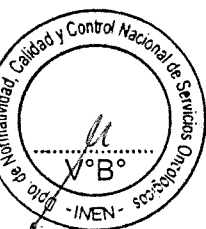
Los costos de Cladribina comparado a Rituximab (habitualmente usado en este escenario por no contar con análogos de purina en la institución, además no siendo la primera línea de tratamiento según la evidencia actual sobre manejo de esta patología) son similares (Fuente: Departamento de Farmacia - INEN).

En otras revisiones sistemáticas y evaluaciones de tecnología sanitaria realizadas por otras instituciones locales sobre el tema (IETSI - EsSalud), se evaluó la eficacia y seguridad de Cladribina en el tratamiento de pacientes con Tricoleucemia, y se aprueba el uso de Cladribina como alternativa de tratamiento en pacientes con Tricoleucemia previamente tratados o como primera línea de tratamiento.

Por lo expuesto previamente, es necesaria la GPC para estandarizar el tratamiento médico de LCV, así como disminuir la variabilidad y ofrecer una alternativa eficaz con alta tasa de respuesta y con beneficio en sobrevida a largo plazo.

1.2 Conformación del Grupo Elaborador de Guías (GEG)

El grupo elaborador de la presente Guía está conformado por un equipo multidisciplinario que incluye metodólogos expertos, oncólogos clínicos, patólogos, genetistas, infectólogos y expertos en Salud Pública; de esta forma se cumple con los lineamientos del Ministerio de Salud y del Sistema GRADE (4).

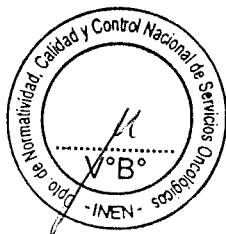
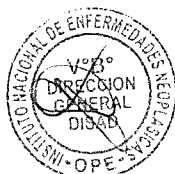




GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

1.3 Siglas y acrónimos

AES	Evento adverso serio
CR	Respuesta completa
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DHL	Deshidrogenasa láctica
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society of Medical Oncology
EtD	Evidence to Decision
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GEG	Grupo Elaborador de la Guía
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IHQ	Inmunohistoquímica
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
LCV	Leucemia de Células Vellosas
LCVc	Leucemia de Células Vellosas clásica
LCVv	Leucemia de Células Vellosas variante
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	Sobrevida global
PJP	Pneumocystis jirovecii
PR	Respuesta parcial
RR	Tasa de respuesta





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

1.4 Declaración de conflictos de interés

El GEG declaró sus conflictos de interés en base al formulario para declaración de conflictos de interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (4). Todos los integrantes afirmaron no tener conflictos de interés personal y/o familiar en el área financiera, profesional u otros que afecten la objetividad e independencia de las recomendaciones vertidas en la presente guía.

1.5 Antecedentes

No se registran antecedentes previos de GPC sobre Leucemia de Células Vellosas (LCV) en el país.

II. MÉTODOS

2.1 Alcance y objetivos de la GPC

2.1.1 Alcance

La presente GPC formula recomendaciones y puntos de buena práctica del manejo médico en pacientes con Leucemia de Células Vellosas (LCV).

2.1.2 Objetivos

2.1.2.1 Objetivo general

Estandarizar el manejo médico de la Leucemia de Células Vellosas.

2.1.2.2 Objetivos específicos

- Establecer las recomendaciones para el uso de Cladribina en los pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Vellosas.
- Servir para la toma de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.

2.2 Ámbito asistencial

Está dirigido a los profesionales de la salud asistenciales vinculados con la atención de pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de LCV. El médico especialista tomará decisiones para la asistencia médica de dichos pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente Guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

El ámbito de aplicación de la Guía de Práctica Clínica (GPC) es el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

2.3 Formulación de las preguntas

Las preguntas clínicas seleccionadas fueron formuladas bajo la estructura PICO (población, intervención, comparación y desenlaces). El panel de expertos decidió por consenso considerar la estructura PICO inicialmente formulada por el equipo técnico de la GPC (Tabla N° 01).



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

Tabla N° 01. Preguntas clínicas en formato PICO

PICO N° 1: En pacientes con Leucemia de Células Vellosas (LCV) ¿Es eficaz y seguro el uso de Cladribina?	
Población (P)	Pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Vellosas
Intervención (I)	Cladribina
Comparador (C)	Placebo
Desenlace (O)	Tasa de respuesta objetiva Tasa de respuesta completa Eventos adversos serios Mortalidad Tasa de recaída Eventos adversos Malignidad secundaria
PICO N° 2: En pacientes con Leucemia de Células Vellosas (LCV) ¿Es eficaz y seguro el uso de Cladribina asociado a Rituximab?	
Población (P)	Pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Vellosas
Intervención (I)	Cladribina asociado a Rituximab
Comparador (C)	Placebo
Desenlace (O)	Tasa de respuesta objetiva Tasa de respuesta completa Eventos adversos serios Mortalidad Tasa de recaída Eventos adversos Malignidad secundaria

2.4 Identificación de desenlaces

Los desenlaces se establecieron de acuerdo con la revisión de la literatura considerando la valoración del panel de expertos, escogiendo aquellos que son clínicamente relevantes (**Tabla N° 02**). Se evaluaron desenlaces clínicos específicos de mortalidad, tasas de respuesta y eventos adversos. Para la formulación de recomendaciones, se seleccionaron solo los desenlaces críticos.

Tabla N° 02. Desenlaces clínicos específicos

Desenlaces clínicos	Importancia de la Decisión
Tasa de respuesta objetiva Tasa de respuesta completa Eventos adversos serios Mortalidad	Critico
Tasa de recaída Eventos adversos Malignidad secundaria	Importante

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

Código: GPC.DNCC.INEN.002

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

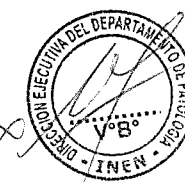
Implementación:
2020Versión:
V.01

2.5 Búsqueda de la evidencia

Se realizó una búsqueda de la evidencia de novo por pregunta PICO utilizando las bases de datos Medline (Pubmed) y Central, considerando solo revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (Tabla N° 03).

Tabla N° 03. Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: setiembre del 2019		
Filtros: Ninguno		
N°	Descripción	Término
#1	Población	(Leukemia, Hairy Cell [mh] OR Leukemic Reticuloendotheliosis [tiab] OR Leukemic Reticuloendothelioses [tiab] OR Reticuloendothelioses, Leukemic [tiab] OR Reticuloendotheliosis, Leukemic [tiab] OR Hairy Cell Leukemia [tiab] OR Hairy Cell Leukemias [tiab] OR Leukemias, Hairy Cell [tiab])
#2	Intervención	(Cladribine [mh] OR Cladribine [tiab] OR Leustatin [tiab])
#3	Comparación	Placebo
#4	Desenlace	"Mortality"[Mesh] OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Majr] OR response rate
#5	Término final	#1 AND #2
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: septiembre 2019		
Filtros: Ninguno		
N°	Descripción	Término
#1	Población	(MeSH descriptor: [Leukemia, Hairy Cell] explode all trees) OR Leukemic Reticuloendotheliosis TI.AB OR Leukemic Reticuloendothelioses TI.AB OR Reticuloendothelioses, Leukemic TI.AB OR Reticuloendotheliosis, Leukemic TI.AB OR Hairy Cell Leukemia TI.AB OR Hairy Cell Leukemias TI.AB OR Leukemias, Hairy Cell TI.AB
#2	Intervención	MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees OR Cladribine TI.AB OR Leustatin TI.AB
#3	Comparación	Placebo
#4	Desenlace	"Mortality"[Mesh] OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Majr] OR response rate
#4	Término final	#1 AND #2





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

2.6 Revisión y síntesis de la evidencia identificada

La revisión siguió un proceso por pares independientes que inició con una fase de lectura de títulos y resúmenes, seguida por una fase de lectura a texto completo de las citas potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Cualquier discrepancia fue resuelta por consenso entre los dos evaluadores, y en caso de no acuerdo, mediante la intervención de un tercer revisor dirimente.

Se obtuvo 527 citaciones identificadas en las bases de datos MEDLINE y CENTRAL. No se encontraron artículos duplicados y en la fase de títulos y resúmenes se eliminaron 526 estudios, siendo elegibles tras la lectura a texto completo solo un estudio, el estudio de Andrasiak I et al. (2018) para la pregunta PICO (Tabla N° 04).

Tabla N° 04. Síntesis de la evidencia identificada

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada base de datos	Número de citaciones evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1.	P: Pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Vellosas I: Cladribina C: Placebo O: Eficacia y seguridad	RS o ECA	Inicio de los tiempos a setiembre 2019	• MEDLINE: 517 • CENTRAL: 10 • Citaciones después de excluir duplicados: 527	1/1
2.	P: Pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Vellosas I: Cladribina más Rituximab C: Placebo O: Eficacia y seguridad	RS o ECA	Inicio de los tiempos a setiembre 2019	• MEDLINE: 517 • CENTRAL: 10 • Citaciones después de excluir duplicados: 527	1/1

Se muestra el diagrama de flujo PRISMA y el listado de citaciones incluidas en el Anexo N° 01 y N° 02.

2.7 Graduación de la evidencia

La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad global para los desenlaces de las preguntas clínicas se realizó siguiendo la metodología GRADE, utilizando la plataforma electrónica GRADE pro (<https://gradepror.org/>). El riesgo de sesgo de los estudios fue evaluado utilizando la herramienta de la colaboración Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados (Tabla N° 05).



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Tabla N° 05. Graduación de la certeza de la evidencia según GRADE

Grado	Interpretación
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕⊖)	Hay una confianza moderada en el efecto estimado: el verdadero efecto es probable que esté cercano al efecto estimado, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕⊖⊖)	La confianza en el efecto estimado es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto estimado.
Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	Se tiene muy baja confianza en el efecto estimado: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al efecto estimado.

Fuente: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Manual GRADE, versión en español. 2017.

2.8 Formulación de las recomendaciones

Basado en el sistema GRADE, por cada una de las preguntas clínicas y sus desenlaces, el panel de experto a través de diálogos deliberativos desarrolló el GRADE EtD "De la evidencia a la recomendación", para definir la fuerza y dirección de la recomendación (Tabla N° 06).

Tabla N° 06. Criterios para el desarrollo del GRADE EtD

N°	Criterios	Preguntas dirigidas al panel de expertos y representante de los pacientes
1.	Problema de salud	¿Es el problema de salud una prioridad?
2.	Efectos deseables	¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?
3.	Efectos indeseables	¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?
4.	Certeza de la evidencia	¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?
5.	Valores	¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?
6.	Balance de efectos	¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?
7.	Recursos necesarios	¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?
8.	Certeza de la evidencia de recursos necesarios	¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)?
9.	Costo-efectividad	¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

10.	Equidad	¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?
11.	Aceptabilidad	¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?
12.	Factibilidad	¿Es factible implementar la intervención?

2.9 Revisión externa

La presente GPC ha sido revisada por 01 experto temático y 02 metodológicos, quienes avalan las recomendaciones vertidas, así como los puntos de buena práctica (**Anexo N° 03**).



III. RESUMEN DE LA GPC

3.1 Flujograma del manejo del problema (Anexo N° 04)

3.2 Lista completa de recomendaciones

Tabla N° 07. Recomendaciones para el tratamiento de Leucemia de Células Vellosas (LCV)

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación	Certeza de la evidencia
1.	Se recomienda el uso de Cladribina como primera línea de tratamiento en pacientes con Leucemia de Células Vellosas no expuestos a análogos de purinas y que cumplan uno de los siguientes criterios: - Síntomas sistémicos: pérdida de peso (> 10% del basal en 6 meses), fatiga excesiva. - Disconfort esplénico. - Organomegalia sintomática. - Linfocitosis o linfadenopatía progresiva. - Infecciones recurrentes^(a) - Laboratorio con hemoglobina < 11 g/dl, plaquetas < 100 000/uL o neutrófilos < 1000/uL. ^(a)Neumonía 2 o más veces al año (documentada con hallazgos de radiografía de tórax o tomografía computarizada). Sinusitis aguda 3 o más veces al año (con evidencia objetiva, como cambios en la tomografía computarizada (TC) de los senos o pus visualizado por drenaje de un ostium sinusal en la rinoscopia) (5).	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
2.	Se recomienda el uso de Cladribina asociado a Rituximab como consolidación en pacientes con Leucemia de Células Vellosas que no logren respuesta completa luego del primer ciclo.	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

3.	Se recomienda el uso de Cladribina asociado a Rituximab en pacientes con Leucemia de Células Vellosas con un periodo de recurrencia < 12 meses.	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
4.	Se recomienda retratar sólo con Cladribina en pacientes con Leucemia de Células Vellosas con un periodo de recurrencia > 12 meses.	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
5.	Se recomienda el uso de Cladribina asociado a Rituximab en pacientes con Leucemia de Células Vellosas variante (LCVv) ^(b) ^(b) Se define como CD25 -, CD123 -, Anexina 1 - y BRAF V600E negativo por IHQ o análisis molecular (6).	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
6.	No se recomienda el uso de Cladribina en pacientes con Leucemia de Células Vellosas con infección activa que pueda amenazar la vida del paciente o infecciones crónicas o agudas no controladas (por ejemplo: Tuberculosis).	Fuerte en contra	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)

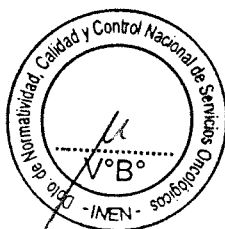
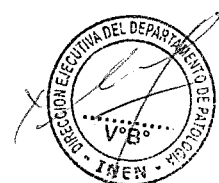
Tabla N° 08. Puntos de Buena Práctica Clínica para el tratamiento de LCV

N°	Puntos de Buena Práctica Clínica	
1.	Solicitar hemograma, reticulocitos, función hepática (incluyendo DHL), función renal, beta 2 microglobulina, test de Coombs y serología para hepatitis B ^(c) , C, HIV, HTLV-1 y sífilis tamizaje (7). ^(c) Antígeno de superficie del VHB y anticore total en todos los pacientes y en pacientes con alguna serología (+), solicitar marcadores completos de hepatitis B, carga viral, y evaluación por infectología.	Buena práctica clínica
2.	En pacientes mujeres en edad fértil solicitar B-HCG en suero previo a la indicación de Cladribina, así como consejería y planificación familiar (7).	Buena práctica clínica
3.	Discutir con los pacientes riesgo de fertilidad, asesoría reproductiva y banco de esperma (7).	Buena práctica clínica
4.	La dosis de Cladribina es 0.14 mg/kg en infusión EV de 2 horas durante 5 días o 0.14 mg/kg en inyecciones SC durante 5 días (8).	Buena práctica clínica



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

5.	Considerar profilaxis para herpes virus con Aciclovir 400 mg VO c/12 horas diario hasta 6 - 12 meses luego del tratamiento y con controles seriado de CD4+ (≥ 200 células u/L) (7-9).	Buena práctica clínica
6.	Considerar profilaxis para neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP) con Sulfametoxazol/Trimetopin (800 mg/160 mg) 1 tableta 3 veces por semana de forma interdiaria (ejm.: Lu-Mi-Vi) hasta 6 - 12 meses luego del tratamiento y con controles seriados de CD4+ (≥ 200 células u/L) (7-9).	Buena práctica clínica
7.	Considerar profilaxis antifúngica (fluconazol 6 mg/kg/día) hasta 6 - 12 meses luego del tratamiento (7,9).	Buena práctica clínica
8.	En los pacientes candidatos a trasplante que reciben Cladribina debe valorarse el uso de componentes sanguíneos irradiados indefinidamente para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión (10).	Buena práctica clínica
9.	Realizar evaluación de la médula ósea después de la recuperación hematológica, generalmente 4 a 6 meses después de la terapia con Cladribina (7).	Buena práctica clínica
10.	La evaluación de la respuesta se realiza según el Consenso de Hairy Cell Leukemia Foundation (11).	Buena práctica clínica
11.	El seguimiento de los pacientes debe incluir historia clínica, examen físico, hemograma y bioquímica de rutina cada 3 meses. La tomografía computarizada de abdomen con contraste se realizará en el seguimiento cuando se haya detectado compromiso ganglionar en el diagnóstico (7).	Buena práctica clínica





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

4.1 Factores de riesgo y prevención

4.1.1 Conceptos generales/específicos

Se ha descrito una asociación en pacientes que han tenido exposición al herbicida "agente naranja" usado durante la guerra de Vietnam, según el "Institute of Medicine's Veterans and Agent Orange: Update 2012". Asimismo, se ha descrito exposición a combustible diesel, solventes orgánicos, y pesticidas (12). No se ha descrito efecto de la radiación ionizante.



4.2 Diagnóstico

4.2.1 Conceptos generales/específicos

El estudio morfológico de sangre periférica, así como la biopsia de médula ósea con o sin aspirado y un adecuado inmunofenotipo a través de inmunohistoquímica (IHC) permite establecer el diagnóstico en la mayoría de casos (13).

La LCVc se presenta frecuentemente con citopenias y bajo porcentaje de células leucémicas, que tienen el doble de tamaño que un linfocito, y tienen un núcleo redondo o en forma de riñón con cromatina suelta y abundante citoplasma pálido. El examen de biopsias de médula muestra infiltrados de células "vellosas" con fibrosis e incremento de reticulina, lo que resulta en una "médula seca" (dry tap); por ello se puede realizar una biopsia de médula ósea de trefina. Las células linfoides están rodeadas por un halo claro debido al abundante citoplasma, dando el patrón característico de "huevo frito".

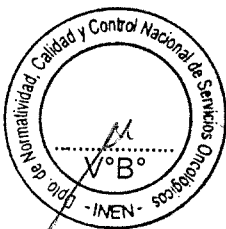
Son comunes la monocitopenia y macrocitosis, pueden estar presentes otras citopenias. El diagnóstico de LCV basado en citología puede ser confirmado por estudio de citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales B tales como CD19, CD20 o CD22 con alta expresión, junto con un panel de anticuerpos como CD11c, CD25, CD103, CD123 y LAIR, que son más específicos para la LCV. Esta combinación permite diferenciar la LCV de otras leucemias de células B y linfomas (13). No se cuenta con un sistema de estadiaje para la LCV, así como no se tiene un sistema internacional pronóstico para estratificación de riesgo en esta patología.

En casos donde el inmunofenotipo no es característico de la LCVc se debe solicitar la mutación del BRAF V600E ya sea por IHQ o análisis molecular.

Definición de criterios para inicio de tratamiento

De acuerdo a un consenso actual (14), se tienen criterios diagnósticos clínico-laboratoriales para inicio de tratamiento en pacientes con LCV con al menos uno de los siguientes:

- Síntomas sistémicos (fatiga excesiva, pérdida inexplicable de peso (> 10 % dentro de los 6 meses previos).
- Disconfort esplénico (esplenomegalia sintomática)
- Infecciones recurrentes (incremento de susceptibilidad a infecciones)
- Hemoglobina < 11 g/dL.
- Plaquetas < 100 000/uL.
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 1000/uL.
- Organomegalia sintomática.





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

- Linfocitosis progresiva (mayor que 5-20/nL)
- Linfadenopatía.

4.3 Tratamiento de la Leucemia de Células Vellosas

4.3.1 Conceptos generales y específicos

El tratamiento de la LCV es médico, y cuenta con las siguientes opciones que son consideradas actualmente estándar en primera línea de tratamiento: análogos de purina Cladribina y Pentostatina, estando la última no disponible en nuestro país (15). Asimismo, en el INEN sólo se cuenta con Rituximab como alternativa de tratamiento disponible, no siendo la primera línea de tratamiento para esta patología.

Cladribina ha mostrado actividad en monoterapia significativa resultando en remisiones durables no expuestos previamente a ningún tratamiento (16). Recogiendo la mejor evidencia científica Cladribina ha demostrado ser eficaz con tasas de respuesta altas y durables.

4.3.1.1 Nombre y código CIE-10

NOMBRE: Leucemia de Células Vellosas

CÓDIGO CIE-10: C91.4

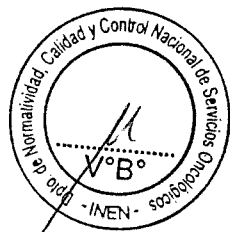
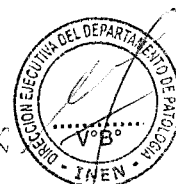
4.3.1.2 Epidemiología

La Leucemia de Células Vellosas (LCV) representa aproximadamente el 2% de las leucemias en el adulto. En Europa se diagnostican aproximadamente 1600 nuevos casos por año, con una mediana de edad de 52 años al tiempo del diagnóstico. En Estados Unidos, se tiene un estimado de 900 nuevos casos diagnosticados al año. Ocurre a una mediana de edad de 55 a 60 años. Con respecto al sexo, es más frecuente en el sexo masculino que el femenino, con un ratio de 4-5:1. Según la raza, se ha observado una alta frecuencia de LCV en los americanos comparado con los afroamericanos o asiáticos (13). La LCVv está clasificada dentro del grupo de leucemia/linfoma células B esplénico no clasificable y no está relacionada a LCV (1). La LCVv es una entidad rara, que corresponde al 0.4% de todas las neoplasias linfoides crónicas y el 10% de todos los casos de LCV, sin una predominancia respecto al sexo. La edad media de los pacientes es 71 años.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre los años 1998 y 2018, se han reportado 26 casos de LCVc, con una edad promedio de 53 años (rango de 39 a 88 años), con una proporción por sexo de 1.5:1, siendo 10 casos mujeres y 16 varones. Además, se ha documentado 1 caso de LCVv (Fuente: Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer - INEN).

4.3.1.3 Definición

La Leucemia de células vellosas (LCV), también conocida con los siguientes sinónimos: Leucemia de células peludas, Leucemia de células pilosas, Tricoleucemia (por el aspecto "peludo" que presentan las células B malignas en la patología), Leucemia histiocítica, Reticulosis maligna o Reticulosis linfoide; es una neoplasia maligna hematológica originada en la estirpe linfoide B. Se encuentra clasificada como un subtipo de Leucemia linfática crónica (LLC) (1).





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

4.3.1.4 Signos y síntomas

Los principales signos y síntomas son debilidad y fatiga. La esplenomegalia se observa hasta en un 96% de casos, hepatomegalia en el 58% de los pacientes, y 35% presentan linfadenopatía (14). La frecuencia de linfadenopatía intraabdominal no está claramente definida, a pesar que un reporte sugiere que la linfadenopatía está correlacionado con la sobrevida global (15).

4.3.1.5 Diagnóstico

El estudio morfológico de sangre periférica, así como la biopsia de médula ósea con o sin aspirado y un adecuado inmunofenotipo a través de inmunohistoquímica (IHQ) permite establecer el diagnóstico en la mayoría de casos (16). La LCV se presenta frecuentemente con citopenias y bajo porcentaje de células leucémicas, que tienen el doble de tamaño que un linfocito, y tienen un núcleo redondo o en forma de riñón con cromatina suelta y abundante citoplasma pálido. El examen de biopsias de médula muestra infiltrados de células vellosas con fibrosis e incremento de reticulina, lo que resulta en una "médula seca" (dry tap); por ello se puede realizar una biopsia de médula ósea de trefina. Las células linfoides están rodeadas por un halo claro debido al abundante citoplasma, dando el patrón característico de "huevo frito". Son comunes la monocitopenia y macrocitosis, pueden estar presentes otras citopenias.

El diagnóstico de LCV basado en citología puede ser confirmado por estudio de citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales B tales como CD19, CD20 o CD22 con alta expresión, junto con un panel de anticuerpos como CD11c, CD25, CD103, CD123 y LAIR, que son más específicos para la LCV. Esta combinación permite diferenciar la LCV de otras leucemias de células B y linfomas (17). No se cuenta con un sistema de estadije para la LCV, así como no se tiene un sistema internacional pronóstico para estratificación de riesgo en esta patología. En casos donde el inmunofenotipo no es característico de la LCV se debe solicitar la mutación del BRAF V600E ya sea por IHQ o análisis molecular.

4.3.1.6 Aprobación de Cladribina por entidades de alta vigilancia sanitaria

La aprobación de Cladribina a dosis de 0.14 mg/kg/día vía subcutánea por 5 días o 0.14 mg/kg/día vía endovenosa por 5 días, como terapia para la LCV, está aprobada por la FDA y la EMA (18,19). Cladribina cuenta con aprobación nacional por DIGEMID, así como registro sanitario (20).

4.3.2 Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada

4.3.2.1 Preguntas PICO

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Cladribina comparado con no tratamiento en pacientes con Leucemia de Células Vellosas?
- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Cladribina más Rituximab comparado con no tratamiento en pacientes con Leucemia de Células Vellosas?



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

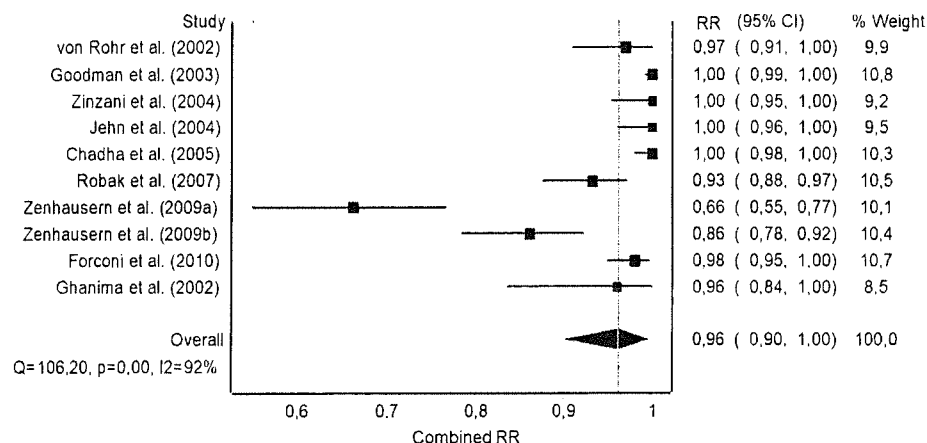
4.3.2.2 Resumen de la evidencia

a) Eficacia

• Cladribina monoterapia

En el análisis fueron incluidos 10 estudios que evaluaron la respuesta de 902 pacientes con Cladribina monodroga. La tasa de respuesta objetiva (RR) combinada (RR) usando el modelo de efectos aleatorios fue de 96% (95% CI: 0,90 - 1,00) con evidencia de alta heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 91,5\%$; $Q = 106,2$; $p < 0,001$). El índice de asimetría LFK de -1,16 sugiere un moderado sesgo de publicación. La respuesta completa (CR) fue de 80% (95% CI: 0,68 - 0,90), con una menor asimetría (Índice LFK 1,04). También tuvo alta heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 92,7\%$; $Q = 110,2$; $p < 0,001$) (Figura 1).

Figura 1. Tasa de respuesta objetiva (RR) para estudios de Cladribina en monoterapia y RR combinada con evaluación de heterogeneidad para todos los ensayos indicados como resultado general



Dentro del año, la tasa de recaída agrupada para pacientes que inicialmente alcanzaron CR fue 4% (0,04; 95% CI: 0,02-0,06), sin heterogeneidad reportada ($I^2 = 0\%$; $Q = 0,30$; $p = 0,990$), con una mayor asimetría (índice LFK de 2,55). Considerando el reporte de pacientes con CR o PR, la tasa de recaída fue del 5% (0,05; 95% CI: 0,03 - 0,07) también sin evidencia de heterogeneidad, ($I^2 = 0\%$; $Q = 1,24$; $p = 0,872$), así como no asimetría (índice LFK de 0,22).

La tasa de respuesta objetiva combinada en pacientes previamente no tratados ($n = 301$) fue de 97% (95% CI: 0,93 - 1,00), mostrando una evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 65,2\%$; $Q = 5,75$; $p = 0,056$) y sin sesgos de publicación (índice LFK de 0,33). La RC combinada para estos pacientes fue 73% (95% CI: 0,66 - 0,78) con una menor asimetría (índice LFK de 1,25), igualmente una baja heterogeneidad ($I^2 = 26,2\%$; $Q = 2,71$; $p = 0,258$).

• Cladribina asociado a Rituximab

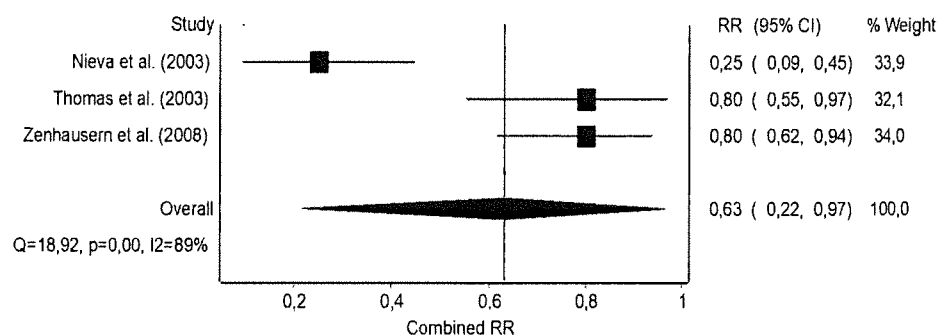
Se incluyeron 3 estudios con 113 pacientes. La RR combinada fue de 99% (95% CI: 0,98 - 1,0) (Figura 2), mientras que la CR combinada fue 97% (95% CI: 0,88 - 1,0), con una heterogeneidad de $I^2 = 0\%$; $Q = 0,32$; $p = 0,851$ y $I^2 = 72,7\%$; $Q = 7,32$; $p = 0,026$; respectivamente.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

En ambos análisis el alto riesgo de sesgos de publicación fue notado el índice LFK de -4,02 y el índice de -2,75, respectivamente. Dentro del año, basado en 2 estudios ($n = 86$), la tasa de recaída para los que alcanzaron CR, tanto como los pacientes con CR y PR fue 1% (0,01; 95% CI: 0,0 - 0,04) sin evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $Q = 0,09$; $p = 0,759$). Para el mismo periodo de tiempo y los mismos estudios, la proporción de muertes fue 1% (0,01; 95% CI: 0,0 - 0,04) sin evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $Q = 0,04$; $p = 0,842$).

Figura 2. Tasa de respuesta objetiva (RR) para Cladribina asociado a Rituximab, y tasa de respuesta objetiva combinada con evaluación de la heterogeneidad para todos los estudios indicados como resultado global



b) Eventos adversos

Los eventos adversos reportados durante la terapia de Cladribina están resumidos en la **Figura 3**. Una tasa de incidencia acumulada de linfopenia grado ≥ 3 reportada en 84% (basado en 2 estudios, 174 pacientes) y neutropenia grado ≥ 3 reportado en 69% (basado en 4 estudios, 327 pacientes). Con menor frecuencia los eventos no hematológicos ocurrieron como fiebre con una tasa de incidencia acumulada de 35% (estimado en 4 estudios, 377 pacientes) o fiebre grado ≥ 3 con una tasa de 5% (previsto en 2 estudios, 160 pacientes). Tasa de incidencia agrupada de infección grado ≥ 3 y hospitalización fueron 23% (basado en 5 estudios, 365 pacientes), 15% (indicado en 3 estudios, 236 pacientes) y 27% (estimado en 2 estudios, 248 pacientes), respectivamente.

La proporción agrupada de pacientes que reportaron segundas malignidades durante un año fue 2% (0,02; 95% CI: 0,01 - 0,04) basado en 6 estudios (581 pacientes) sin heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0\%$; $Q = 1,69$; $p = 0,890$) y una menor asimetría (índice LFK = -1,16). Durante ese tiempo, la incidencia agrupada de muerte fue de 2% (0,02; 95% CI: 0,01 - 0,02). No hubo heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0\%$; $Q = 6,31$; $p = 0,708$), y un posible sesgo de publicación (índice LFK de 1,64).



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Figura 3. Tasa de incidencia de eventos adversos en terapia con Cladribina monodroga; IC, intervalo de confianza

AE	Pooled incidence rate (95% CI)	Heterogeneity		
		I ²	Q	p
Lymphocytopenia grade ≥ 3	0,84 (0,71-0,94)	77,2	4,38	0,036
Neutropenia grade ≥ 3	0,69 (0,53-0,83)	87,8	24,56	<0,001
Fever	0,34 (0,19-0,51)	90,4	31,11	<0,001
Fever grade ≥ 3	0,05 (0,02-0,09)	0	0,72	<0,001
Infection	0,23 (0,06-0,46)	94,9	79,03	<0,001
Infection grade ≥ 3	0,15 (0,07-0,25)	73,3	7,48	0,024
Hospitalization	0,27 (0,13-0,44)	86,5	7,38	0,007

4.3.3 Graduación de la calidad de evidencia según GRADE

Previo a la evaluación GRADE, se realizó una evaluación de los riesgos de sesgos de las revisiones sistemáticas con el instrumento AMSTAR-II (**Anexo N° 05**), los estudios no randomizados seleccionados a través del instrumento Robins-I (**Anexo N° 06**) y los estudios randomizados seleccionados a través del instrumento RoB 2.0 (**Anexo N° 07**).

Según el instrumento AMSTAR-II, la revisión sistemática de Andrasiak et al. (2019) obtuvo una confianza general críticamente baja al no considerar un diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo, no proporcionar una lista de estudios excluidos y la justificación, así como no describir los estudios incluidos en detalle.

Con respecto a la pregunta PICO 1, obtuvieron un sesgo general moderado según el instrumento Robins-I los estudios de Ghanima, et al. (2002), Von Rohr et al. (2002), Goodman et al. (2003), Zinzani et al. (2004) y Forconi et al. (2010). Un sesgo bajo los estudios de Jehn et al. (2004) y Chadha et al. (2005) y un riesgo de sesgo serio el estudio de Zenhausern et al. (2009a). Por otro lado, obtuvieron un sesgo general aceptable según el instrumento RoB 2.0 los estudios randomizados de Robak et al. (2007) y Zenhausern et al. (2009).

Con respecto a la pregunta PICO 2, obtuvieron un sesgo general moderado según el instrumento Robins-I, los estudios de Cervetti et al. (2008), Ravandi et al. (2006), y Chihara et al. (2016).

La evaluación de la calidad de los desenlaces de los estudios incluidos fue evaluada con la herramienta GRADE (**Anexo N° 06**). En la pregunta PICO 1, los desenlaces considerados críticos (tasa de respuesta y evento adverso serio); obtuvieron una calidad de evidencia de moderada a muy baja. La certeza general de la evidencia se definió como el nivel de certeza más bajo de los desenlaces considerados como críticos, siendo esta MUY BAJA.

En la pregunta PICO 2, los desenlaces considerados críticos (tasa de respuesta objetiva y completa); obtuvieron una calidad de evidencia de muy baja. La certeza general de la evidencia se definió como el nivel de certeza más bajo de los desenlaces considerados como críticos, siendo esta MUY BAJA.

4.3.4 Formulación de la recomendación según GRADE EtD

Para definir la fuerza y dirección de la recomendación se aplicaron los 12 criterios del GRADE EtD con el panel de expertos y se detallan los resultados del diálogo deliberativo en el **Anexo N° 07**.

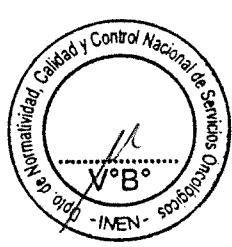


GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Se obtuvieron 06 recomendaciones y 09 puntos de buena práctica clínica. Además, el panel consideró que los pacientes deben cumplir los siguientes criterios para ser aptos al tratamiento con Cladribina:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Los pacientes con Karnofsky Performance Status scores $\geq 50\%$ o ECOG ≥ 3 no son tributarios de uso de Cladribina.

Tabla N° 09. Recomendaciones GRADE EtD

FUERZA Y DIRECCIÓN DE LAS RECOMENDACIONES	
    	Recomendación N° 1. Se recomienda el uso de Cladribina como primera línea de tratamiento en pacientes con Leucemia de Células Vellosas no expuestos a análogos de purinas y que cumplan uno de los siguientes criterios: Síntomas sistémicos: pérdida de peso ($> 10\%$ del basal en 6 meses), fatiga excesiva, disconfort esplénico, organomegalia sintomática, linfocitosis o linfadenopatía progresiva, Infecciones recurrentes y laboratorio con hemoglobina $< 11\text{g/dl}$, plaquetas $< 100\ 000/\text{uL}$ o neutrófilos $< 1000/\text{uL}$. Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en muy baja calidad de evidencia.
	Recomendación N° 2. Se recomienda el uso de Cladribina asociado a Rituximab como consolidación en pacientes con Leucemia de Células Vellosas que no logren respuesta completa luego del segundo ciclo. Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en muy baja calidad de evidencia.
	Recomendación N° 3. Se recomienda el uso de Cladribina asociado a Rituximab en pacientes con Leucemia de Células Vellosas con un periodo de recurrencia < 12 meses. Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en muy baja calidad de evidencia.
	Recomendación N° 4. Se recomienda retratar sólo con Cladribina en pacientes con Leucemia de Células Vellosas con un periodo de recurrencia > 12 meses. Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en muy baja calidad de evidencia.
	Recomendación N° 5. Se recomienda el uso de Cladribina asociado a Rituximab en pacientes con Leucemia de Células Vellosas variante. Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en muy baja calidad de evidencia.
	Recomendación N° 6. No se recomienda el uso de Cladribina en pacientes con Leucemia de Células Vellosas con infección activa que pueda amenazar la vida del paciente o infecciones crónicas o agudas no controladas (por ejemplo: Tuberculosis). Recomendación fuerte en contra de la intervención, basada en muy baja calidad de evidencia.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

Tabla N° 10. Puntos de Buena Práctica Clínica

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA	
 	1. Solicitar hemograma, reticulocitos, función hepática (incluyendo DHL), función renal, beta 2 microglobulina, test de Coombs y serología para hepatitis B, C, HIV, HTLV-1 y sífilis tamizaje. 2. En pacientes en edad fértil solicitar B-HCG en suero previo a la indicación de Cladribina, así como consejería y planificación familiar. 3. Discutir con los pacientes riesgo de fertilidad, asesoría reproductiva y banco de espermatozoides. 4. La dosis de Cladribina es 0.14 mg/kg en infusión EV de 2 horas durante 5 días o 0.14 mg/kg en inyecciones SC durante 5 días. 5. Considerar profilaxis para herpes virus con Aciclovir 400 mg VO c/12 horas diario hasta 6 - 12 meses luego del tratamiento y con controles seriado de CD4+ (≥ 200 células u/L). 6. Considerar profilaxis para neumonía por <i>Pneumocystis Jirovecii</i> (PJP) con sulfametoxazol/trimetoprim 1 tableta tres veces por semana de forma intercalada (800 mg/160 mg) hasta 6 - 12 meses luego del tratamiento y con controles seriado de CD4+ (≥ 200 células u/L). 7. Considerar profilaxis antifúngica (fluconazol 6 mg/kg/día) hasta 6 - 12 meses luego del tratamiento. 8. En los pacientes candidatos a trasplante que reciben Cladribina debe valorarse el uso de componentes sanguíneos irradiados indefinidamente para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión. 9. Realizar evaluación de la médula ósea después de la recuperación hematológica, generalmente 4 a 6 meses después de la terapia con Cladribina.

V. PLAN PARA LA ACTUALIZACIÓN DE LA GPC

La presente GPC se actualizará cada 3 años o en un periodo menor si se cumple alguna de las siguientes condiciones:

- 5.1 Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
- 5.2 Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
- 5.3 Recomendaciones consideradas en la presente Guía de Práctica Clínica que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

Durante el periodo de vigencia se realizará monitorización de nueva evidencia a cargo del GEG y los grupos de interés (médicos staff, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros). El GEG ampliará los periodos de búsqueda en base a la pregunta PICO para obtener evidencia actualizada y de hallarse nueva evidencia continuará el procedimiento de actualización, modificación y derogación de documentos normativos de acuerdo a las disposiciones legales vigentes.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

VI. PLAN PARA EVALUACIÓN Y MONITOREO DE LA GPC

El proceso de implementación inicia con la difusión de la GPC en el portal web del INEN (<https://portal.inen.sld.pe/>). Dentro de las estrategias de implementación se realizarán capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, envío de recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como considerar a la guía como referente en las reuniones multidisciplinarias.

La difusión de la GPC estará a cargo del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos. La evaluación y el monitoreo de la implementación de las recomendaciones estarán a cargo del Departamento de Oncología Médica, el cual será realizado con una frecuencia anual en base a indicadores de proceso y de resultado plasmados en la presente GPC (**Anexo N° 08**).

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C, ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v100–7.
- Else M, Dearden CE, Matutes E, Garcia-Talavera J, Rohatiner AZS, Johnson SAN, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with Pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*. 2009 Jun;145(6):733–40.
- Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):891–6.
- Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud. RM N° 414-2015/MINSA. Ministerio de Salud. Perú. Setiembre 2015. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3301.pdf>
- Patients with Recurrent Infections - Infectious Disease and Antimicrobial Agents [Internet]. [cited 2019 Nov 15]. Available from: <http://www.antimicrobe.org/e33.asp>
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition). IARC: Lyon. 2017;421.
- Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bhat S, Bociek G, Brander D, et al. Hairy Cell Leukemia, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Nov;15(11):1414–27.
- Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, Else M, Catovsky D, British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant*. *Br J Haematol*. 2012 Jan;156(2):186–95.
- Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Jul;14(7):882–913.
- Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol*. 2011 Jan;152(1):35–51.
- Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017 Feb 2;129(5):553–60.
- Grever MR, Blachly JS, Andritsos LA. Hairy cell leukemia: Update on molecular profiling and therapeutic advances. *Blood Rev*. 2014 Sep;28(5):197–203.
- Matutes E. Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

Hematol Oncol Clin North Am. 2006 Oct;20(5):1051–63.

14. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017 Feb 2;129(5):553–60.
15. Wierda WG, Byrd JC, Abramson J. NCCN Clinical Guidelines Hairy Cell Leukemia Version 1.2020 [Internet]. [cited 2019 Nov 21]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hairy_cell.pdf
16. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*. 1958 Jul;13(7):609–30.
17. Summers TA, Jaffe ES. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jun;52 Suppl 2:6–10.
18. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
19. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood*. 2010 Jan 7;115(1):21–8.
20. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, Coiffier B, Divine M, Sebban C, et al. Long-term outcome with Pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*. 2003 Jan;17(1):45–51.
21. Del Giudice I, Matutes E, Morilla R, Morilla A, Owusu-Ankomah K, Rafiq F, et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica*. 2004 Mar;89(3):303–8.
22. Matutes E. Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2006 Oct;20(5):1051–63.
23. Anonymous. Litak - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Nov 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/litak>
24. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. [cited 2019 Nov 21]; Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020229>
25. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. [cited 2019 Nov 22]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

VIII. GLOSARIO

1. **Buenas Prácticas Clínicas:** Se definen como las normas o series de procedimientos diseñados con el fin de evitar errores, así como garantizar que la integridad de la intervención en los pacientes.

IX. ANEXOS

ANEXO N° 01: REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA.

ANEXO N° 02: REVISIÓN EXTERNA.

ANEXO N° 03: FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA.

ANEXO N° 04: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

ANEXO N° 05: GRADUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA SEGÚN GRADE.

ANEXO N° 06: FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN GRADE EtD.

ANEXO N° 07: INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

ANEXO N° 01

REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

Diagrama de Flujo PRISMA PICO 1.1



Identificación



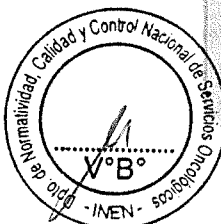
Evaluación



Elegibilidad



Incluidos

MEDLINE
n = 517CENTRAL
n = 10Artículos luego de
remover duplicados
(n = 527)Artículos excluidos
(n = 526)Artículos evaluados
(n = 527)Excluidos a texto
completo
(n = 0)Artículos evaluados a
texto completo para
elegibilidad
(n = 1)Artículos incluidos para
la síntesis cuantitativa
(n = 1)



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Listado de citaciones evaluadas a textos completos e incluidos para la pregunta PICO

Estudios	Diseño
Andrasiak I, Rybka J, Wrobel T. Response to the therapy in hairy cell leukemia: systematic review and meta-analysis. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2018 Jun 1;18(6):392-9.	RS

Para los desenlaces de interés de la pregunta PICO 1.1, la RS seleccionada incluyó la siguiente evidencia:

Estudios	Diseño
Ghanima W, Heldal D, Tjønnfjord GE. Hårceleleukemi behandlet med cladribine. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002; 122(11):1094-1097.	Ensayo no aleatorizado
von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. Ann Oncol. 2002; 13(10):1641-1649.	Ensayo no aleatorizado
Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. J Clin Oncol. 2003; 21(5):891-896.	Ensayo no aleatorizado
Zinzani PL, Tani M, Marchi E, Stefoni V, Alinari L, Musuraca G, Gabriele A, Pileri S, Baccarani M. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica 2004; 89(3):309-313.	Ensayo no aleatorizado
Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia 2004; 18(9):1476-1481.	Ensayo no aleatorizado
Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, Kim B, Evanchuk DM, Hakimian D, Peterson LC, Tallman MS. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 2005; 106(1):241-246.	Ensayo no aleatorizado
Zenhausern R, Von Rohr A, Rufibach K et al. Low dose 2-chlorodeoxyadenosine given as a single subcutaneous injection in patients with hairy cell leukemia: a multicentre trial SAKK 32/95. Leuk Lymphoma 2009; 50(1):133-136.	Ensayo no aleatorizado
Forconi F, Cencini E, Zaja F, et al. Analysis of Toxicity and Efficacy of Subcutaneous Cladribine at Reduced or Standard Doses (Five Versus Seven Consecutive Days) In Patients with Hairy Cell Leukemia (HCL) In the ICGHCL2004 Protocol by the Italian Cooperative Group on HCL. Blood 2010; 116:701.	Ensayo no aleatorizado
Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood 2007; 109(9):3672-3675.	Ensayo aleatorizado
Zenhausern R, Schmitz SF, Solenthaler M, Heim D, Meyer-Monard S, Hess U, Leoncini L, Bargetzi M, Rufener B, Tobler A. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk Lymphoma 2009; 50(9):1501-1511.	Ensayo aleatorizado

Para los desenlaces de interés de la pregunta PICO 1.2, la RS seleccionada incluyó la siguiente evidencia:

Estudios	Diseño
Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F, Fazzi R, Cecconi N, Caracciolo F, Petrini M. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia: extended follow-up. Br J Haematol. 2008; 143(2):296-298.	Ensayo no aleatorizado



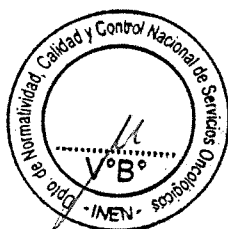
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, Verstovsek S, Koller CA, Faderl S, Giles FJ, Ferrajoli A, Wierda WG, Odinga S, Huang X, Thomas DA, Freireich EJ, Jones D, Keating MJ, Kantarjian HM. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. Blood 2006; 107(12):4658-4662.

Ensayo no
aleatorizado

Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S, Jorgensen J, Pierce S, Faderl S, Ferrajoli A, Poku R, Jain P, Thompson P, Brandt M, Luthra R, Burger J, Keating M, Ravandi F. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. Br J Haematol. 2016; 174(5):760-766.

Ensayo no
aleatorizado





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

ANEXO N° 02 REVISIÓN EXTERNA

1. Revisión temática

1.1. M.C. Jorge Huamanchumo Baca – Médico Oncólogo, IREN Norte.

FORMATO DE REVISIÓN EXTERNA DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

A. UTILIDAD Y RELEVANCIA

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) la **utilidad y relevancia** de esta guía de práctica clínica, siendo 1 subóptimo y 10 excelente.

1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()	6 ()	7 ()	8 ()	9 (X)	10 ()
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tienen respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si la información vertida es adecuada, útil y suficiente.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) el **contenido y estructura** de esta guía de práctica clínica, siendo 1 subóptimo y 10 excelente.

1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()	6 ()	7 ()	8 ()	9 (X)	10 ()
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

C. ASPECTOS FORMALES

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional de la salud es correcto y claro.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) los **aspectos formales** de esta guía de práctica clínica, siendo 1 subóptimo y 10 excelente.

1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()	6 ()	7 ()	8 ()	9 ()	10 (X)
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

D. APLICABILIDAD REGIONAL

Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial, siendo 1 menos aplicable y 10 muy aplicable.

1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()	6 ()	7 ()	8 (X)	9 ()	10 ()
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

APRECIACIONES DEL REVISOR EXTERNO

Sin observaciones.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

Código: GPC.DNCC.INEN.002

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación:
2020Versión:
V.01

1.2. M.C. César Samanez Figari– Médico Oncólogo, AUNA.

FORMATO DE REVISIÓN EXTERNA DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

A. UTILIDAD Y RELEVANCIA

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) la **utilidad y relevancia** de esta Guía de Práctica Clínica, siendo 1 subóptimo y 10 excelente.

1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()	6 ()	7 ()	8 ()	9 ()	10 (X)
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	---------

B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tienen respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si la información vertida es adecuada, útil y suficiente.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) el **contenido y estructura** de esta guía de práctica clínica, siendo 1 subóptimo y 10 excelente.

1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()	6 ()	7 ()	8 ()	9 (X)	10 ()
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

C. ASPECTOS FORMALES

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional de la salud es correcto y claro.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) los **aspectos formales** de esta guía de práctica clínica, siendo 1 subóptimo y 10 excelente.

1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()	6 ()	7 ()	8 ()	9 (X)	10 ()
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

D. APLICABILIDAD REGIONAL

Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial, siendo 1 menos aplicable y 10 muy aplicable.

1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()	6 ()	7 ()	8 ()	9 ()	10 (x)
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

APRECIACIONES DEL REVISOR EXTERNO

Considerar agregar un acápite en relación a recurrencia de la enfermedad.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

2. Revisión metodológica – AGREE II

Dr. Fradis Eriberto Gil Olivares - Unidad de GPC de Dirección Científica Académica de AUNA.

La escala de puntuación de la metodología AGREE II por cada ítem es la siguiente:

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

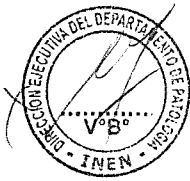
Dominios AGREE II	Evaluadores		Total
	Evaluador 1	Evaluador 2	
Dominio 1 - Alcance y objetivo			
Q1 - El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	5	10
Q2 - El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	6	6	12
Q3 - La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	6	6	12
Total	17	17	34
Puntuación AGREE II	78 %		
Dominio 2 - Participación de los implicados			
Q4 - El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7	7	14
Q5 - Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	4	8
Q6 - Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	7	7	14
Total	18	18	36
Puntuación AGREE II	83 %		
Dominio 3 - Rigor en la evaluación			
Q7 - Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	7	7	14
Q8 - Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	7	14
Q9 - Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	7	14
Q10 - Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	7	7	14
Q11 - Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	7	7	14
Q12 - Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6	12



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

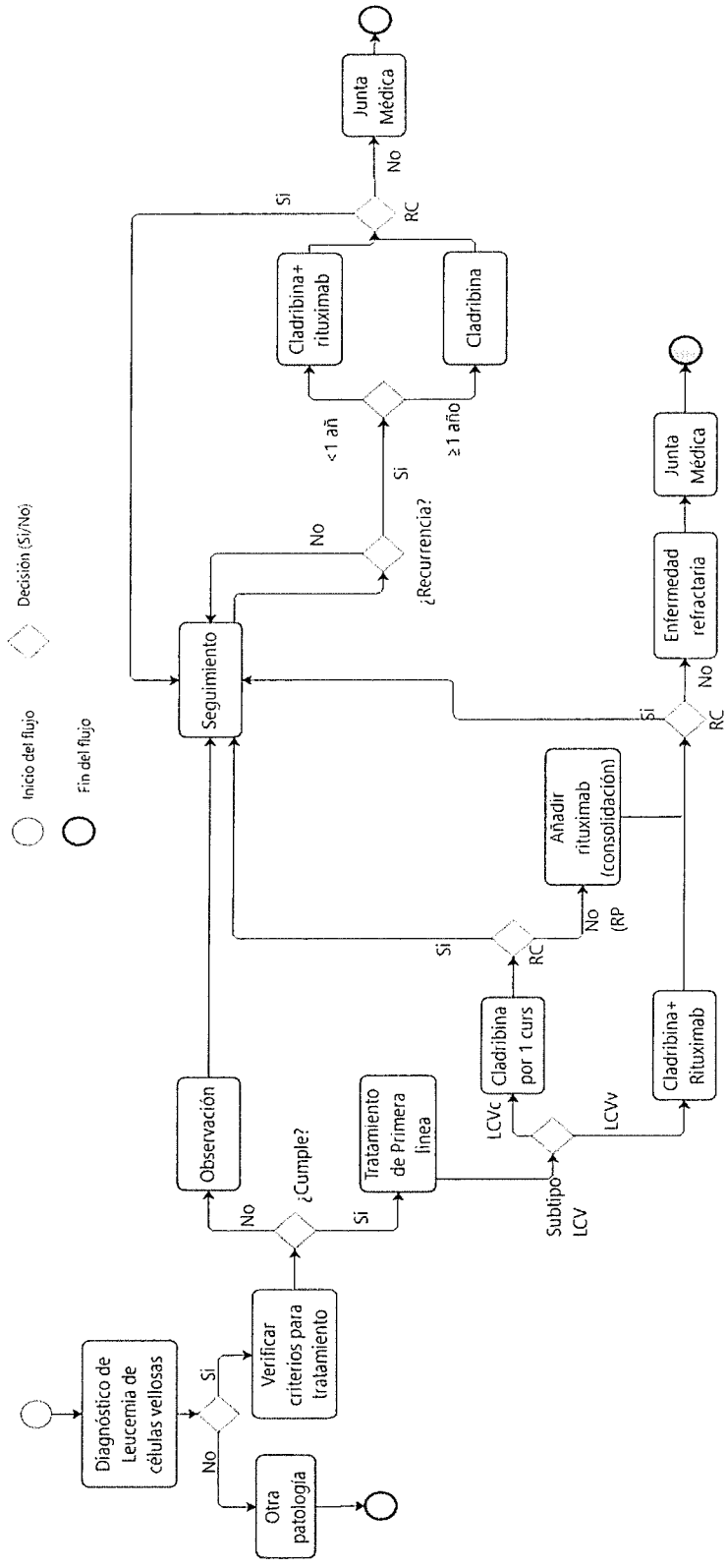
Q13 - La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7	7	14
Q14 - Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	7	7	14
Total	55	55	110
Puntuación AGREE II	98%		
Dominio 4 - Claridad de presentación			
Q15 - Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7	7	14
Q16 - Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	7	7	14
Q17 - Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7	7	14
Total	21	21	42
Puntuación AGREE II	100%		
Dominio 5 – Aplicabilidad			
Q18 - La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	6	6	12
Q19 - La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	6	6	12
Q20 - Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	6	6	12
Q21 - La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.	6	6	12
Total	24	24	48
Puntuación AGREE II	83%		
Dominio 6 - Independencia editorial			
Q22 - Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5	5	10
Q23 - Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	7	7	14
Total	12	12	24
Puntuación AGREE II	83%		
Evaluación global de la guía			
1. Puntúe la calidad total de la guía. Score: 1 (la más baja calidad) - 7(la más alta calidad)	6	6	
2. Yo recomendaría esta guía para el uso. Score: "SI", "SI, con modificaciones", "NO"	SI	SI	





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS	Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020
	Versión: V.01

ANEXO N° 03 FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

ANEXO N° 04
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS INCLUIDOS

Se evaluó la RS seleccionada con el instrumento AMSTAR-II:

Andrasiak, et al. (2019)

Preguntas	Respuestas (marcar una)			
	Sí	No	Si Parcial	Otro
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO.	X			
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo.		X		
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión.	X			
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva.			X	
5. Se realizó una selección de estudios duplicados.	X			
6. Se realizó una extracción de data duplicada.	X			
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación.		X		
8. Descripción de estudios incluidos en detalle.		X		
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados.	X			
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos.	X			
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados.	X			
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis.	X			
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados.	X			
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados.	X			
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados.	X			
16. Declaración de conflicto de intereses.	X			
Puntaje	12			
Confianza General	Críticamente baja			

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOAS

Código: GPC.DNCC.INEN.002

Implementación:	2020
Versión:	V.01

Los estudios no randomizados seleccionados de las preguntas PICO 1 y 2, se evaluaron a través del instrumento Robins-I

Estudio	Sesgo debido a confusión	Sesgo en la selección de participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de intervenciones	Sesgo debido a desviaciones de intervenciones previstas	Sesgo debido a datos faltantes	Sesgo en la medición de desenlaces	Sesgo en la selección de resultados reportados	Sesgo general
Ghanima et al. (2002)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
Von Rohr et al. (2002)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
Goodman et al. (2003)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
Zinzani et al. (2004)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
Jehn et al. (2004)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Chadha et al. (2005)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Zenhausen et al. (2009a)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Serio	Serio
Forconi et al. (2010)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
Cervetti et al. (2008)	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
Ravandi et al. (2006)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
Chihara et al. (2016)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado

Los estudios randomizados seleccionados de la pregunta PICO 1, se evaluaron a través del instrumento RoB 2.0

Estudio	Sesgo derivado del proceso de aleatorización	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a datos faltantes	Sesgo en la medición del desenlace	Sesgo en la selección de resultados reportados	Sesgo general
Robak et al. (2007)	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
Zenhausen et al. (2009)	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Algunas preocupaciones

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

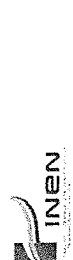
ANEXO N° 05
GRADUACIÓN DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA SEGÚN GRADE

PICO 1: Cladribina vs. ninguna intervención para pacientes con Leucemia de Células Vellosas

Bibliografía: 1) Andriasiak I, Rybka J, Wrobel T. Response to the therapy in hairy cell leukemia: systematic review and meta-analysis. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2018 Jun 1;18(6):392-9. 2) Ghanima W, Heldal D, Tjonnfjord GE. Hårrelleleukemi behandlet med cladribine. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002; 122(11):1094-1097. 3) von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. Ann Oncol. 2002; 13(10):1641-1649. 4) Goodman GR, Burian C, Kozl JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. J Clin Oncol. 2003; 21(5):891-896. 5) Zinzani PL, Tani M, Marchi E, Stefoni V, Alinari L, Musuraca G, Gabriele A, Pileri S, Baccarani M. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica 2004; 89(3):309-313. 6) Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia 2004; 18(9):1476-1481. 7) Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, Kim B, Evanchuk DM, Hakimian D, Peterson LC, Tallman MS. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 2005; 106(1):241-246. 8) Zenhausem R, Von Rohr A, Rufibach K et al. Low dose 2-chlorodeoxyadenosine given as a single subcutaneous injection in patients with hairy cell leukemia: a multicentre trial SAKK 32/95. Leuk Lymphoma 2009; 50(1):133-136. 9) Forconi F, Cencini Zaja F, et al. Analysis of Toxicity and Efficacy of Subcutaneous Cladribine at Reduced or Standard Doses (Five Versus Seven Consecutive Days) In Patients with Hairy Cell Leukemia (HCL) by the ICGHCL2004 Protocol by the Italian Cooperative Group on HCL. Blood 2010; 116:701. 10) Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood 2007; 109(9):3672-3675. 11) Zenhausem R, Schmitz SF, Solenthaler M, Heim D, Meyer-Monard S, Hess U, Leoncini L, Bargetzi M, Rufener B, Tobler A. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk Lymphoma 2009; 50(9):1501-1511.

Tablas GRADE: Cladribina con o sin Rituximab en pacientes con Leucemia de Células Vellosas

Evaluación de la calidad										Calidad	Importancia		
						N° de pacientes		Efecto					
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesg o de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cladribina	ninguna intervención	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)	
Eficacia: Respuesta completa, parcial o menor (evaluado con: Tasa de respuesta)													
10	estudios observacionales	serio _{a,b}	serio ^c	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d	Tasa de evento: 0.96 (IC 95% 0.90 - 1.00)					⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

Evaluación de la calidad											Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N° de pacientes		Efecto			
							Cladribina	ninguna intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eficacia: Respuesta completa (evaluado con: Tasa de respuesta)												
10	estudios observacionales	serio _{a,b}	serio ^c	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d	Tasa de eventos: 0.80 (IC 95% 0.68 - 0.90)		⊕○○○ MUY BAJA		CRÍTICO		
Eficacia: Recaída en pacientes con respuesta completa (seguimiento: 1 año; evaluado con: Tasa de recaída)												
10	estudios observacionales	serio _{a,b}	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d	Tasa de evento: 0.04 (IC 95% 0.02 - 0.06)		⊕⊕○○ BAJA		CRÍTICO		
Eficacia: Recaída en pacientes con respuesta completa o parcial (seguimiento: 1 año; evaluado con: Tasa de recaída)												
10	estudios observacionales	serio _{a,b}	no es serio	no es serio	ninguno	Tasa de evento: 0.05 (IC 95% 0.03 - 0.07)		⊕⊕⊕○ MODERADO		CRÍTICO		
Efecto adverso: Malignidad secundaria (seguimiento: 1 año; evaluado con: Tasa de incidencia)												
6	estudios observacionales	serio _{a,b}	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d	Tasa de evento: 0.02 (IC 95% 0.01 - 0.04)		⊕⊕○○ BAJA		CRÍTICO		

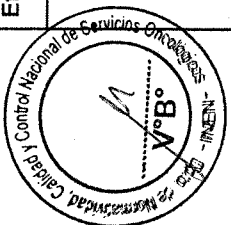
PICO 2: Cladribina y Rituximab comparado con ninguna intervención para pacientes con Leucemia de Células Vellosas

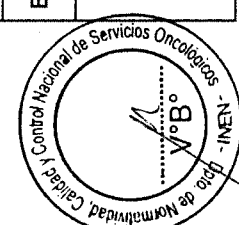
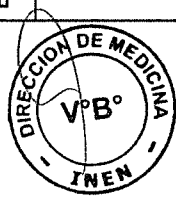
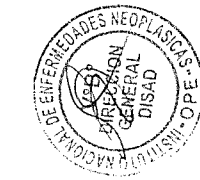
Bibliografía: 1) Andriasiak I, Rybka J, Wrobel T. Response to the therapy in hairy cell leukemia: systematic review and meta-analysis. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2018 Jun 1;18(6):392-9. 2) Ghanima W, Heidat D, Tjønnfjord GE. Hårcelleleukemi behandlet med cladribine. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002; 122(11):1094-1097. 3) von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. Ann Oncol. 2002; 13(10):1641-1649. 4) Goodman GR, Burian C, Kozlowski JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. J Clin Oncol. 2003; 21(5):891-896. 5) Zinzani PL, Tani M, Marchi E, Stefoni V, Alinari L, Musuraca G, Gabriele A, Pileri S, Bacarani M. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica. 2004; 89(3):309-313. 6) Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia. 2004; 18(9):1476-1481. 7) Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, Kim B, Evanchuk DM, Hakimian D, Peterson LC, Tallman MS. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood. 2005; 106(1):241-246. 8) Zenhausern R, Von Rohr A, Rufibach K et al. Low dose 2-chlorodeoxyadenosine given as a single subcutaneous injection in patients with hairy cell leukemia: a multicentre trial SAKK 32/95. Leuk Lymphoma. 2009; 50(1):133-136. 9) Forconi F, Cencini E, Zaja F, et al. Analysis of Toxicity and Efficacy of Subcutaneous Cladribine at Reduced or Standard Doses (Five Versus Seven Consecutive Days) In Patients with Hairy Cell Leukemia (HCL) in the ICGHCL2004 Protocol by the Italian Cooperative Group on HCL. Blood. 2010; 116:701. 10) Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood. 2007; 109(9):3672-3675. 11) Zenhausern R, Schmitz SF, Solenthaler M, Heim D, Meyer-Monard S, Hess U, Leoncini L, Bargetzi M, Rufener B, Tobler A. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk Lymphoma. 2009; 50(9):1501-1511.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Eficacia: Respuesta completa, parcial o menor (evaluado con: Tasa de respuesta)									
3	estudios observacionales	serio ^{a,b,c}	no es serio	no es serio	serio ^d	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e	Tasa de evento: 0.99 (IC 95% 0.98 - 1.00)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Eficacia: Respuesta completa (evaluado con: Tasa de respuesta)									

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020
		Versión: V.01

3	estudios observacionales	serio a,b,c	serio ^f	no es serio	serio ^d	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e	Tasa de eventos: 0.97 (IC 95% 0.88 - 1.00)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Eficacia: Recaída en pacientes con respuesta completa (seguimiento: 1 año; evaluado con: Tasa de recaída)									
2	estudios observacionales	serio a,b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	Tasa de evento: 0.01 (IC 95% 0.00 - 0.04)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Eficacia: Recaída en pacientes con respuesta completa o parcial (seguimiento: 1 año; evaluado con: Tasa de recaída)									
2	estudios observacionales	serio a,b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	Tasa de evento: 0.01 (IC 95% 0.00 - 0.04)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Efecto adverso: Mortalidad (seguimiento: 1 año; evaluado con: Tasa de incidencia)									





**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOAS**

Código: GPC.DNCC.INEN.002

Implementación:	Versión:
-----------------	----------

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

2	estudios observacionales	serio _{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	Tasa de evento: 0.01 (IC 95% 0.00 - 0.04)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Evento adverso: Fiebre neutropénica (Grado ≥ 3) (evaluado con: Número de eventos)									
1	estudios observacionales	serio _{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	Número de eventos: 3	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Evento adverso: Hiperbilirrubinemia (Grado ≥ 3) (evaluado con: Número de eventos)									
1	estudios observacionales	serio _a	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	Número de eventos: 1	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza.

Explicaciones:

- Sesgo identificado en el dominio de Medición de desenlaces
- Sesgo identificado en el dominio de Selección de resultados reportados
- Sesgo identificado en el dominio de Desviaciones de intervenciones previstas
- Tasa de eventos fue insuficiente y/o el tamaño óptimo de muestra fue bajo
- Sesgo de publicación por índice de LFK
- Heterogeneidad elevada ($I^2 > 40\%$).

ANEXO N° 06
FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN GRADE EtD

GRADE EtD: Cladribina con o sin Rituximab comparado con no tratamiento en pacientes adultos con Leucemia de Células Vellosas

N°	Criterios	Comentarios del Panel	Votación del Panel
1.	¿El problema es una prioridad?	La LCV se considera una prioridad por los siguientes aspectos: es considerada una enfermedad oncológica con una incidencia poco frecuente según datos del INEN, sólo se han reportado 26 casos de LCV durante aproximadamente 20 años. Además, se considera una prioridad de tratamiento ya que en el INEN solo se cuenta con Rituximab, pese a que su indicación en LCV no es de elección. Sin embargo, Rituximab está incluido dentro del PNUME.	Si
2.	¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?	Según la RS basado en 10 ensayos clínicos (n = 902) (1-10) sobre Cladribina monoterapia, la tasa de respuesta objetiva fue 96% (RR 0.96, IC 95% 0.90 - 1.00) y la tasa de respuesta completa fue 80 % (RR 0.88, IC 95% 0.68 - 0.90). La tasa de recaída al año en pacientes que logran RC fue 4% (RR 0.04, IC 95% 0.02 - 0.06) y la tasa de recaída al año en pacientes que logran RC o RP fue 5% (RR 0.05, IC 95% 0.03 - 0.07). Con respecto a Cladribina asociado a Rituximab como consolidación, basado en 03 ensayos clínicos (n = 113) (11-13), la tasa de respuesta objetiva fue 99% (RR 0.99, IC 95% 0.98 - 1) y la tasa de respuesta completa fue 97% (RR 0.97, IC 95% 0.88 - 1) y según 02 ensayos clínicos (n = 86) (11-13), la tasa de recaída al año en pacientes que logran CR o cualquier respuesta fue del 1% (RR 0.01m IC 95% 0.0 - 0.04). El panel considera que los efectos deseables (tasa de respuesta objetiva, tasa de respuesta completa y tasa de recaída al año según la respuesta alcanzada) son grandes con respecto a Cladribina con o sin Rituximab en pacientes con LCVc.	Grande



PERÚ

Sector
SaludGUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

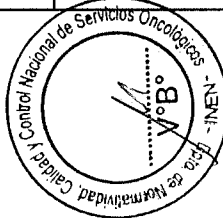
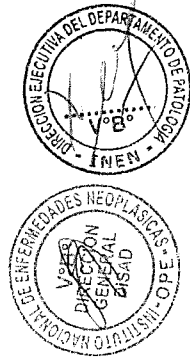
Código: GPC.DNCC.INEN.002

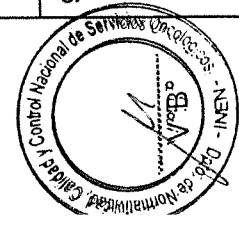
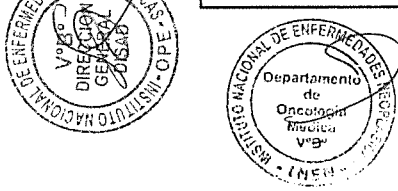
Implementación: 2020

Versión: V.01

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

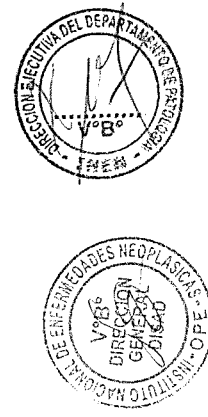
3. ¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?	Se consideraron como efectos indeseables solo los eventos adversos serios (AES) grado 3 - 5. La tasa de incidencia de linfocitopenia fue de 84% (IC 95% 0.71 - 0.94), neutropenia 69% (IC 95% 0.53 - 0.83), fiebre 5 % (IC 95 % 0.02 - 0.09) e infección 15% (IC 95% 0.07 - 0.25). La tasa de malignidad secundaria (IC 95 % 0.01 - 0.04) y mortalidad (IC 95% 0.01 - 0.02) fue del 2%; este último relacionado a segundas neoplasias, eventos cardiovasculares, infecciones post tratamiento y progresión de enfermedad (14).	Pequeño
4. ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre los efectos?	La certeza general de la evidencia se definió como el nivel de certeza más bajo de los desenlaces considerados como críticos. Los desenlaces considerados críticos fueron tasa de respuesta objetiva, completa, evento adverso serio y mortalidad. La certeza de la evidencia más baja fue MUY BAJA.	Muy baja
5. ¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?	El representante de los pacientes, considera que los desenlaces principales son "desaparición de la leucemia" con "repercusión clínica" mínima; los cuales se interpretan como tasa de respuesta y eventos adversos serios, ambos considerados como desenlaces críticos para la formulación de las recomendaciones.	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante
6. ¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?	El panel considera que el balance de los efectos deseables (tasa de respuesta objetiva, tasa de respuesta completa y tasa de recaída al año según la respuesta alcanzada) comparado con los efectos indeseables (eventos adversos serios), favorece ampliamente a la intervención vs. no tratamiento, tras considerar que los eventos adversos descritos son manejables y con un seguimiento adecuado, prevenibles.	A favor de la intervención





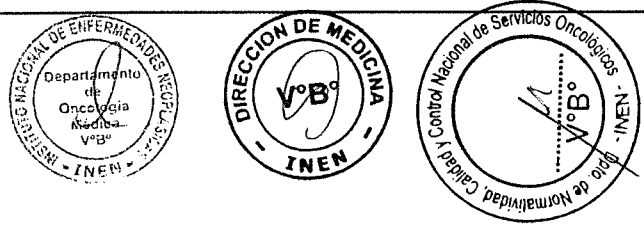
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020
		Versión: V.01

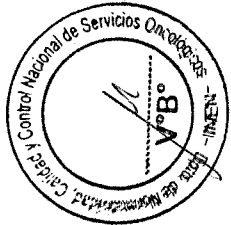
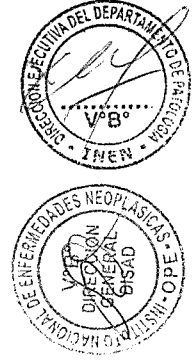
7. ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?	Según el registro de compra de Cladribina en el INEN, el valor de un vial de 2 mg/5 ml es de S/. 3,937.50. El costo del tratamiento por un paciente/año es de S/. 19,685. Comparado con Rituximab donde el costo del tratamiento por un paciente/año es de S/. 18,352.5 por 6 ciclos y con un potencial riesgo de indicar más ciclos debido a lograr tasas de respuestas objetivas de 63 % (RR 0.63, IC 95% 0.22 - 0.97) y una tasa de respuesta completa de 34% (RR 0.34, IC 95% 0.08 - 0.66), menores a lo esperado con Cladribina. Además, la tasa de recaída para pacientes que inicialmente logren RC es de 16%, cifra superior si se compara con el 4% esperado (RR 0.04, IC 95% 0.02 - 0.06) en pacientes con Cladribina (15-17). En base a lo expuesto el panel, considera que la intervención ofrece costos mínimos e incluso ahorro.	Costos mínimos y ahorros
8. ¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)?	No se cuenta con estudios realizados en la región.	No se incluyeron estudios
9. ¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?	No se cuenta con estudios realizados en la región. Sin embargo, un estudio de costo efectividad que compara Cladribina vs. Pentostatina, este último no disponible en nuestro país, concluye que Cladribina es un tratamiento rentable en el tratamiento de la Leucemia de Células Vellosas con una disposición a pagar según la perspectiva del Servicio Nacional de Salud (NHS, siglas en inglés) del Reino Unido de \$ 25,667.20 dólares por AVAC (Años de vida ajustado a la calidad) ganado (18).	No se incluyeron estudios
1. Ghanima W, Heldal D, Tjønnfjord GE. [Hairy cell leukemia treated with cladribine]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002 Apr 30;122(11):1094-7. 2. Rohr A von, von Rohr A, Schmitz S-FH, Tichelli A, Hess U, Piguet D, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study [Internet]. Vol. 13, Annals of Oncology. 2002. p. 1641-9. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdf272 3. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended Follow-Up of Patients With Hairy Cell Leukemia After Treatment With Cladribine [Internet]. Vol. 21, Journal of Clinical Oncology. 2003. p. 891-6. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2003.05.093 4. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, Stefoni V, Alinari L, Musuraca G, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica. 2004 Mar;89(3):309-13.		



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS		Código: GPC.DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación: 2020	Versión: V.01

- Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia*. 2004 Jul 1;18(9):1476–81.
- Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, Kim B, Evanchuk DM, Hakimian D, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood*. 2005 Jul 1;106(1):241–6.
- Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, Blonski JZ, Kasznicki M, Dwilewicz-Trojaczek J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*. 2007 May 1;109(9):3672–5.
- Zenhäusern R, Von Rohr A, Rufibach K, Solenthaler M, Meyer-Monard S, Gratwohl A, et al. Low dose 2-chlorodeoxyadenosine given as a single subcutaneous injection in patients with hairy cell leukemia: a multicentre trial SAKK 32/95. *Leuk Lymphoma*. 2009 Jan;50(1):133–6.
- Zenhäusern R, Schmitz S-FH, Solenthaler M, Heim D, Meyer-Monard S, Hess U, et al. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). *Leuk Lymphoma*. 2009 Sep;50(9):1501–11.
- Forconi F, Cencini E, Zaja F, Intermesoli T, Fiore F, Puccini B, et al. Analysis of Toxicity and Efficacy of Subcutaneous Cladribine at Reduced or Standard Doses (Five Versus Seven Consecutive Days) In Patients with Hairy Cell Leukemia (HCL) In the ICGHCL2004 Protocol by the Italian Cooperative Group on Hcl. *Blood*. 2010 Nov 19;116(21):701–701.
- Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F, Fazzi R, Cecconi N, Caracciolo F, et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia: extended follow-up [Internet]. Vol. 143, *British Journal of Haematology*. 2008. p. 296–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07333.x>
- Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, Verstovsek S, Koller CA, Faderl S, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia [Internet]. Vol. 107, *Blood*. 2006. p. 4658–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-11-4590>
- Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S, Jorgensen J, Pierce S, Faderl S, et al. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial [Internet]. Vol. 174, *British Journal of Haematology*. 2016. p. 760–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14129>
- Andrasiak I, Rybka J, Wrobel T. Response to the Therapy in Hairy Cell Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Jun;18(6):392–9.e3.
- Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia [Internet]. Vol. 102, *Blood*. 2003. p. 810–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-01-0014>
- Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Faderl S, Keating MJ, Giles FJ, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia [Internet]. Vol. 102, *Blood*. 2003. p. 3906–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-02-0630>
- Zenhäusern R, Simcock M, Gratwohl A, Hess U, Bargetzi M, Tobler A, et al. Rituximab in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98) [Internet]. Vol. 93, *Haematologica*. 2008. p. 1426–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.11564>





**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS**

Código: GPC.DNCC.INEN.002

**Implementación:
2020**

**Versión:
V.01**

18. Guest JF, Smith H, Sladkevicius E, Jackson G. Cost-effectiveness of pentostatin compared with cladribine in the management of hairy cell leukemia in the United Kingdom. Clin Ther. 2009;31 Pt 2:2398–415.
19. BRISA | Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas [Internet]. [cited 2019 Nov 22]. Available from: <http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.847772>



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSA		Código: GPC.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación: 2020	Versión: V.01

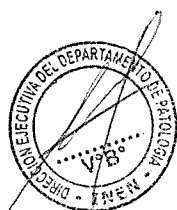
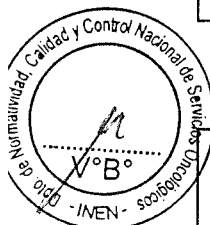
ANEXO N° 07
INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

INDICADOR N° 01

Nombre del indicador	Indicación y uso de Cladribina en pacientes con LCV
Tipo de indicador	Proceso
Cálculo	Número de pacientes con diagnóstico de LCV en tratamiento con Cladribina/ Número de pacientes con diagnóstico de LCV.
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Solicitud de autorización de medicamento no PNUME aprobada y tratamiento iniciado.
Criterios de implementación	- Consignar en la HC la indicación de Cladribina según la GPC. - Realizar los anexos N° 1, 2 y 3 de la RM N° 540-2011/MINSA y modificatorias.

INDICADOR N° 02

Nombre del indicador	Eficacia de Cladribina en pacientes con Leucemia de Células Vellozas
Tipo de indicador	Resultado
Cálculo	Número de pacientes con LCV con respuesta objetiva posterior al uso de Cladribina/ Total de pacientes con LCV en tratamiento con Cladribina.
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Informe de patología
Criterios de implementación	Se espera un porcentaje de pacientes con respuesta objetiva $\geq$ al 50 % del total de pacientes tratados.



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

Pág. N° 42