

PROTOCOLO CLÍNICO LINFOMA DE BURKITT

PROGRAMA DE CÁNCER DEL ADULTO 2019

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores





ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	4
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Definición de la enfermedad	7
1.2. Etiopatogenia	7
1.3. Presentación clínica	7
1.4. Diagnóstico histopatológico	7
1.5. Tratamiento	7
2. PROTOCOLO ANTERIOR	8
3. OBJETIVOS	8
4. ALCANCE	9
5. PÚBLICO OBJETIVO	9
6. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS	9
7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES	9
8. ESTUDIO DIAGNÓSTICO	9
8.1. Consideraciones generales	9
8.2. Estudio inicial	10
8.3. Etapificación (MURPHY)	10
9. TRATAMIENTO	11
9.1. Criterio de inclusión y exclusión	11
9.2. Situaciones que deben ser discutidas caso a caso con comité de ética.	11
9.3. Plan de tratamiento intensivo	20
9.4. Tratamiento de baja intensidad	21
10. CRITERIOS DE RESPUESTA	23
10.1. Respuesta completa (RC)	23
10.2. Respuesta parcial (RP)	23
10.3. Enfermedad estable (EE)	23
10.4. Recaída (tras RC) /Progresión (tras RP o EE).	23
11. RADIOTERAPIA	24
12. SEGUIMIENTO	24
13. TRATAMIENTO DE SOPORTE EN QUIMIOTERAPIA INTENSIVA	25
13.1. Transfusión de hemoderivados	25
13.2. Medidas de prevención de síndrome de lisis tumoral	25
13.3. Cuidado de mucosas	25
13.4. Profilaxis de íleo intestinal y mantención de tránsito intestinal diario.	25
13.5. Profilaxis antimicrobiana	26
13.6. Uso de factor estimulante de colonias granulocíticas	26
14. EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO	26
15. RESUMEN DE DROGAS	27
REFERENCIAS	28

LISTA DE ABREVIATURAS

LB	Linfoma de Burkitt
VEB	Virus de Epstein Barr
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
LNH	Linfoma No Hodgkin
ID3	Factor supresor de tumor inhibidor del factor DNA 3
TCF-3	Factor de transcripción 3
SNC	Sistema nervioso central
CD	Cluster de diferenciación
TdT	Deoxinucleotidil transferasa terminal
BCL2	Proteína antiapoptótica
Ki-67	Marcador de proliferación tumoral
SLE	Sobrevida libre de eventos
SG	Sobrevida global
CODOX-M/IVAC	Esquema quimioterápico
Hyper-CVAD	Esquema quimioterápico
EPOCH-R	Esquema quimioterápico
SLP	Sobrevida libre de progresión
RC	Remisión completa
R-CHOP	Esquema quimioterápico
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
LDH	Deshidrogenasa láctica
TP	Tiempo de protrombina
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activada
RT-PCR	Reacción de polimerasa en cadena con transcriptasa reversa
FISH	Hibridación in situ con fluorescencia
LCR	Líquido céfalo raquídeo
TAC o TC	Tomografía axial computarizada
PET-CT	Tomografía computarizada con emisión de positrones
PF	Prefase
G-CSF	Factor estimulador de colonias granulocíticas
MTX	Metotrexato
S.F.	Suero fisiológico
VO	Vía oral
GOT	Transaminasa oxalacética
GPT	Transaminasa pirúvica
FDG	Fluorodeoxiglucosa
TPH	Transplante de progenitores hematopoyéticos
TAC	Tomografía Axial Computada
RNM	Resonancia Nuclear Magnética
IMRT	Radioterapia de Intensidad Modulada
VMAT	Arcoterapia Volumétrica de Intensidad Modulada

COORDINADOR CLÍNICO

Guillermo Silva

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital Regional de Rancagua
Sociedad Chilena de Hematología

AUTORES

María Elena Cabrera

Médico Cirujano, Especialista en Hematología
Hospital del Salvador
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Mauricio Reyes

Médico Cirujano, Oncólogo Radioterapeuta
Referente de Radioterapia Infantil Nacional
Instituto Nacional del Cáncer

Claudia Osorio

Médico Cirujano, Oncóloga Radioterapeuta
Instituto Nacional del Cáncer
Sociedad Chilena de Radioterapia Oncológica

Alejandra Barahona

Químico Farmacéutico
Hospital del Salvador
Sociedad Chilena de Química y Farmacia Oncológica

COORDINADOR DEL PROGRAMA NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

María Soledad Undurraga

Médico Cirujano, Especialista en Hematología
Hospital del Salvador
Past President Sociedad Chilena de Hematología

RESPONSABLES TÉCNICOS

Sylvia Santander

Médico Cirujano. Mg. en Psicología de la Adolescencia. Ph.D. en Cs. de la Educación
Jefe División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Sergio Becerra

Médico Cirujano, Oncólogo Radioterapeuta, Mg. en Administración en Salud
Jefe del Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

COORDINADOR METODOLÓGICO Y EDITOR

Juvenal Ríos

Médico Cirujano, Mg. Cs. Biológicas, Ph.D. en Biología Celular y Molecular
Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de la enfermedad

El Linfoma de Burkitt (LB) es un linfoma de células B maduras altamente agresivo^{1,2}. Existen tres variantes clínicas: 1) la endémica, que se presenta en niños del África ecuatorial y en cuya etiopatogénesis actúan como cofactores la infección por virus Epstein-Barr (VEB) o la Malaria, 2) la esporádica, que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes y no tiene una distribución geográfica definida, siendo la variante más frecuente en occidente, 3) la asociada a inmunodeficiencia y que se observa principalmente en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) aunque también ha sido descrita en receptores de trasplante de órganos sólidos. En VIH suele presentarse con recuentos de CD4 mayores a 200 células por mm³ por lo que la incidencia de este subtipo no ha variado a pesar de la terapia antirretroviral^{3,4}. El LB es un linfoma poco frecuente en adultos y en Chile representa el 2% del total de los Linfomas No Hodgkin (LNH)².

1.2. Etiopatogenia

El LB se caracteriza por la presencia de la traslocación t(8;14) lo que le confiere ganancia de función al gen c-myc favoreciendo una proliferación celular descontrolada y el rápido crecimiento tumoral. En los últimos años se han identificado mutaciones adicionales que incluyen la desregulación de la función del gen supresor de tumores ID3 y al factor de transcripción TCF-3⁵.

1.3. Presentación clínica

Se caracteriza por el crecimiento rápido de adenopatías que usualmente constituyen masas bulky (>10 cm), presencia de síntomas B (fiebre, baja de peso y sudoración) y a menudo evidencia de lisis tumoral espontánea. La localización extraganglionar más frecuente es el intestino (área ileo-cecal), aunque también pueden verse afectados riñones, páncreas, bazo y ovarios. En un tercio de pacientes hay infiltración de médula ósea y en casi un 20% afección del sistema nervioso central (SNC)⁶.

1.4. Diagnóstico histopatológico

Histológicamente, presenta una infiltración monomorfa con células de tamaño mediano, de núcleo redondo y citoplasma basófilo con vacuolas. Deriva del centro germinal y sus células son positivas para los marcadores CD10, BCL6, CD20, CD79a y CD45 y negativas para TdT y BCL2. El índice de proliferación es muy alto con un Ki-67 de casi 100%⁶.

1.5. Tratamiento

Debido a lo poco frecuente del LB y a la escasez de ensayos clínicos, el tratamiento óptimo es controversial en adultos. La estrategia consiste en utilizar quimioterapia combinada intensa, de inicio precoz, de corta duración y asociada a profilaxis del SNC. Dado que este linfoma es más frecuente en niños, y por tanto hay mayor experiencia, el tratamiento ha sido adaptado de protocolos pediátricos donde se llega a alcanzar una supervivencia libre de eventos (SLE) a 5 años y supervivencia global (SG) cercana al 90% incluso en etapas avanzadas⁷⁻¹⁰. En adultos con una media de edad de 33 años, la SLE y SG a dos años fue de 65 y 70% respectivamente¹¹. Otros esquemas intensivos como CODOX-M/IVAC o Hyper-CVAD muestran resultados similares pero no existen estudios comparativos entre ellos¹²⁻¹⁴. La elección de alguno de estos regímenes depende de la experiencia que tenga cada centro. La adi-

ción en los últimos años de rituximab se ha asociado a un aumento en la sobrevida global que puede llegar a un 82% por lo que debe ser incluido en cada uno de estos protocolos¹⁵⁻¹⁷.

La aplicación de protocolos de tratamiento intensificado en pacientes de edad avanzada o con performance status deteriorado, requiere de consideraciones especiales ya que la toxicidad hematológica es significativa al igual que la mortalidad asociada a sepsis, lo que explica que los resultados en adultos sean inferiores a los observados en la población pediátrica. El uso del régimen de intensidad intermedia EPOCH-R en dosis ajustadas ha sido estudiado en LB con resultados preliminares prometedores que muestran a dos años

de seguimiento una sobrevida libre de progresión (SLP) de un 100% y 81% en grupos de bajo y alto riesgo respectivamente, con una toxicidad asociada considerablemente menor, lo que hace que este esquema sea una alternativa válida en estos casos^{18,19}.

En pacientes VIH, el uso de protocolos intensivos ha logrado buenos resultados con respuestas completas (RC) y SG cercanas al 80 y 70% respectivamente^{20,21}. En un estudio realizado a nivel local, se evidenció RC 87% con SG y SLE a 4 años de 58% y 60% respectivamente lo que confirma la necesidad de tratar con quimioterapia intensiva a este subgrupo de pacientes²².

2. PROTOCOLO ANTERIOR

El protocolo anterior para el tratamiento de LB forma parte de los protocolos del Programa Nacional de Cáncer del Adulto que fueron publicados en el año 2010. En esta versión actualizada, se mantiene el esquema de quimioterapia basado en los protocolos pediátricos agregando el uso de rituximab. Además se incorpora la indicación de quimioterapia intensiva para pacientes VIH, anteriormente considerados como criterio de exclusión, basado en la evidencia reciente disponible. Para pacientes mayores de 60 años o con performance status (PS) deteriorado que no les permite recibir quimioterapia intensiva, se plantea el uso del esquema R-CHOP o EPOCH-R en dosis ajustadas como alternativa terapéutica.

Autores: Bárbara Puga L, María Elena Cabrera C, Francisca Bass M.

3. OBJETIVOS

Disponer de un protocolo único a nivel nacional para el tratamiento del LB y que esté al alcance de los equipos de hemato-oncología que cuenten con la capacidad necesaria para tratar este tipo de patología.

Reducir la toxicidad estableciendo medidas de soporte destinadas a evitar o disminuir la aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad o a su tratamiento específico.

Ofrecer alternativas de tratamiento válidas para pacientes mayores de 60 años o con PS disminuido.

4. ALCANCE

Este protocolo abarcará desde la sospecha hasta las complicaciones del tratamiento del LB.

5. PÚBLICO OBJETIVO

Equipos de hemato-oncología del sistema público y privado que cuenten con la capacidad necesaria para tratar este tipo de patología.

6. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Guillermo Silva, declara no tener ningún conflicto de interés

María Elena Cabrera, viajes y congresos financiados por Laboratorio Roche

Alejandra Barahona, declara no tener ningún conflicto de interés

María Soledad Undurraga, viajes y congresos financiados por Laboratorio Novartis

Mauricio Reyes, declara no tener ningún conflicto de interés

Claudio Osorio, declara no tener ningún conflicto de interés

7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES

Las recomendaciones propuestas en este protocolo se basaron en la búsqueda de la mejor evidencia disponible en PUBMED y en lo propuesto por recomendaciones de expertos, adecuadas a la realidad nacional.

8. ESTUDIO DIAGNÓSTICO

8.1. Consideraciones generales

- Todo paciente debe ser hospitalizado en Servicio de Medicina, en lo posible en una Unidad de Aislamiento o bien en la Unidad de Inmunosuprimidos de un centro hospitalario acreditado para el tratamiento de leucemias agudas.
- El tratamiento debe efectuarse por equipo multidisciplinario capacitado.
- Para la quimioterapia inicial el 100 % de los pacientes se hospitaliza.
- La quimioterapia se debe preparar en unidad centralizada.
- La radioterapia para aquellos pacientes con masa bulky (mayor o igual a 10 centímetros) al diagnóstico o persistencia de ella post 2 ciclos de quimioterapia se realiza en los centros de radioterapia públicos o por convenio una vez finalizada la quimioterapia.
- Catéter subcutáneo con bolsillo subcutáneo: evaluar su instalación al final de la inducción con el paciente afebril, RAN > 500 x mm³ y plaquetas > 100.000 xmm³.

8.2. Estudio inicial

- Hemograma con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.
- Perfil bioquímico completo con LDH plasmática.
- Creatinina.
- Serologías virales para VIH y hepatitis B y C.
- Tiempo de protrombina (TP) y tiempo tromboplastina parcial activado (TTPA).
- TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.
- Biopsia de médula ósea.
- Inmunofenotipo en caso de compromiso de sangre, médula ósea, líquido pleural o ascitis.
- Cariograma o RT-PCR t(8;14) o FISH, según necesidad (duda diagnóstica).
- Ecocardiograma a pacientes > 50 años o con factores de riesgo cardiovascular o sospecha de cardiopatía.
- Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) al momento de realizar primera quimioterapia intratecal (con inmunofenotipo si procede).

8.3. Etapificación (MURPHY)²³

8.3.1. POR ETAPAS

ETAPA	CARACTERÍSTICAS
I	-Tumor único (extraganglionar) o un área ganglionar única con excepción de mediastino y abdomen.
II	-Tumor único (extraganglionar) con compromiso de ganglios linfáticos regionales. -Dos o más áreas ganglionares o extranodales en un mismo lado del diafragma. -Dos tumores (extraganglionares) con o sin compromiso de ganglios linfáticos en un mismo lado del diafragma. -Tumor abdominal completamente reseado (incluyendo ganglios comprometidos).
III	-Dos tumores (extraganglionares) ubicados a ambos lados del diafragma. -Dos o más áreas ganglionares a ambos lados del diafragma. -Tumor torácico (mediastínico, pleural o tímico). -Tumor abdominal extenso (masa bulky). -Tumor paraespinal o epidural independiente de otro sitio tumoral.
IV	-Cualquier estado con compromiso inicial del SNC y/o de médula ósea.

8.3.2. POR GRUPOS DE RIESGO

RIESGO	CARACTERÍSTICAS
1	Etapas I y II con tumor primario reseado completamente en forma macroscópica.
2	Etapas I y II con resección tumoral incompleta o etapa III con LDH < 500 U/L.
3	Etapas III con LDH > 500 U/L o Etapa IV (compromiso SNC y/o médula ósea).

9. TRATAMIENTO

9.1. Criterio de inclusión y exclusión

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> -Certificación diagnóstica con biopsia quirúrgica del sitio comprometido que incluya estudio histológico e inmunohistoquímico. -Estudio de etapificación completo con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis (o PET-CT según disponibilidad) más biopsia de médula ósea. Considerar citometría de flujo según el caso (compromiso SNC, pleural, ascitis). -Pacientes entre 15 y 60 años. -Estado general compatible para tratamiento oncológico intensivo. -Consentimiento informado. 	<ul style="list-style-type: none"> -Paciente > 60 años. -Performance status (PS) que contraindique quimioterapia intensiva. -Concomitancia con patología que contraindique quimioterapia intensiva: insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección < 50%, limitación crónica del flujo aéreo con insuficiencia respiratoria. -Trastorno psiquiátrico severo certificado por especialista. -Cáncer concomitante activo que comprometa pronóstico. -Tener presente que pacientes que cumplen criterios de exclusión por edad o PS, podrían ser tratados con esquema R-CHOP o EPOCH-R en dosis ajustadas.

9.2. Situaciones que deben ser discutidas caso a caso con comité de ética.

- Paciente testigo de Jehová debe ser evaluado además por Jefatura de Servicio y abogado del centro para definir conducta terapéutica de acuerdo con las preferencias del paciente y su familia.
- Embarazo.

9.3. Plan de tratamiento intensivo²⁵

El tratamiento será de acuerdo a los 3 grupos de riesgo. Es muy importante mantener los plazos de tiempo entre cada block.

Grupo de Terapia	Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Riesgo 1	PF	A-R	G		B-R			A-R										
Riesgo 2 MTX 1 g/m ²	PF	AA-R	G		BB-R	G	RC	AA-R	G		BB-R	G		AA-R	G		BB-R	G
							RP	CC-R	G		AA-R	G		BB-R	G		CC-R	G
Riesgo 3 SNC y MO (-) MTX 2 g/m ²	PF	AA-R	G		BB-R	G	RC	AA-R	G		BB-R	G		AA-R	G		BB-R	G
								RP	CC-R	G		AA-R	G		BB-R	G		CC-R
Riesgo 3 SNC y MO (+) MTX 5 g/m ²	PF	AA-R	G		BB-R	G	RC	AA-R	G		BB-R	G		AA-R	G		BB-R	G
								RP	CC-R	G		AA-R	G		BB-R	G		CC-R

Riesgo 1: Prefase, 2 block A-R y 1 block B-R alternados (A-R/B-R/A-R).

Riesgo 2: Prefase, 3 block AA-R y 3 block BB-R alternados, con dosis de MTX en 1 gr/m².

Riesgo 3, SNC y MO (-): Prefase, 3 block AA-R y 3 Block BB-R alternados, con dosis de MTX en 2 gr/m².

Riesgo 3, SNC o MO (+): Prefase, 3 block AA-R y 3 Block BB-R alternados, con dosis de MTX en 5 gr/m².

SNC (+): Realizar quimioterapia intratecal triple dos veces por semana por al menos 8 administraciones y 2 últimos estudios citológicos de LCR negativos. Discutir si procede realizar radioterapia de SNC y neuroeje una vez finalizado los bloques de quimioterapia.

9.3.1. Pre fase

Para todos los pacientes debe iniciarse lo antes posible

Orden administración	Medicamento	Dosis	Días de Administración	Vía/ suero	Observaciones
1	Prednisona	30 mg/m ² c/ 12 horas	1, 2, 3, 4 y 5	VO	Administrar Omeprazol 20 mg VO/día
2	Ciclofosfamida	200 mg/m ² / día	1, 2, 3, 4 y 5	EV NaCl 0,9%. ó SG 5%	250 ml EV, 60 min.
3	Mesna	70 mg/m ² / dosis	1, 2, 3, 4 y 5	EV SF o SG5% 100 ml	Adm en 15 -30 min. Hora 0, 4 y 8 horas de iniciada la ciclofosfmida. conc max 20 mg /ml),
4	Metotrexato Citarabina Betametasona	12 mg 50 mg 4 mg	1	IT*	No exceder 6cc total Chequear recuento de plaquetas mayor a 50.000 previo a procedimiento Si recuento de plaquetas menor a 50.000, transfundir 6 U de plaquetas previamente

IT: intratecal.

9.3.2. Esquema BLOCK A-R

Solo para aquellos con riesgo 1.

Comienza inmediatamente después de la prefase. Si al término de la prefase aún existen derrames, se deberá administrar el ciclo y postergar el MTX en altas dosis hasta su disolución (por riesgo de concentración de la droga en el derrame, disminución de su excreción y mayor toxicidad).

Orden administración	Medicamento	Dosis	Días de Administración	Vía/ suero	Observaciones
0	Ondansetrón	8 mg.c/8 hrss	1 al 5	S.F. 100 ml	EV. bolo c/ 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Dexametasona	10 mg/m ² / día,	1, 2, 3, 4 y 5	EV	Fraccionado cada 12 hrs Hemoglucotest c/ 6 hrs + Insulina Cristalina según esquema Omeprazol 20 mg VO día (o EV)
2	Ifosfamida	800 mg/m ² / día (Dosis total diaria no superior a 3 gr/día)	1, 2, 3, 4 y 5	EV	SF ó SG 5% 500 ml, 30-90 min. Dosis total diaria no superior a 3 gr/día
3	Mesna	300 mg/m ² / dosis (hora 0,4,8)	1 al 5.	EV	SF ó SG 5%, 100 ml EV, Infusión 30 minutos. A las 0, 4 y 8 horas de iniciada ifosfamida
4	Metotrexato*	1 g/m ²	1	EV	En SF 1000 ml, 100 ml en 30' y luego 900 ml en 23:30 hrs Proteger de la LUZ.
5	Leucovorina	15 mg/m ² / dosis	3 y 4	EV	A las 42, 48 y 54 horas de iniciado metotrexato
6	Citarabina	150 mg/m ² / dosis cada 12 horas	4 y 5	EV	SG 5% ó S.F. 250 ml, 60 min.
7	Etopósido	100 mg/m ²	4 y 5	EV	S.F. 500 ml -800 ml (Conc 0.2 - 0,4 mg/ml) EV, lento 60 a 90 min Proteger Luz Irritante.
8	Rituximab	375 mg/m ²	1	EV	SF 500 - 700 ml e.v. en 4 horas Premedicación con clorfenamina 10 mg + betametasona 4 mg + 1000 mg y paracetamol Lento la 1 ^a administración para observar reacción alérgica.1 mg/ml/min**

Precauciones para la administración de Metotrexato

Hidratación: Solución fisiológica 3000 cc/m²/24 hrs + 7 amp Bicarbonato de Sodio x litro más 2 gr Cloruro de Potasio/lt más 10 mg furosemida por litro. Iniciarla 12 horas antes de la infusión de MTX y mantenerla hasta 48 hrs de terminada la infusión. Suspender el cotrimoxazol oral durante la infusión de MTX y hasta 3 días después del inicio de la infusión.

Asegurar pH urinario mayor o igual a 7.5 antes de iniciar el MTX.

Precauciones para la administración de Rituximab

No mezclar el rituximab con otras drogas.

1ª infusión: iniciar 50 mg/hr, si en 15 min no hay reacción adversa, aumentar a 100 mg/hr, cada 30', hasta llegar a 400 mg/hr, en total 4 horas. Control de signos vitales cada 30'.

2ª infusión y siguientes: premedicación igual. Colocar 20% de la dosis en 30' y el 80% restante en 60'. Total 90 minutos. Recomendable la dilución de estas infusiones en 250 ml suero fisiológico.

Si hay reacción adversa o de hipersensibilidad como fiebre, escalofríos, náuseas, edema, congestión mucosa o hipotensión, disminuir la velocidad de infusión o interrumpirla. Colocar 1 amp betametasona y reiniciar a la mitad de la velocidad anterior.

9.3.3. Esquema BLOCK B-R

Solo para aquellos con riesgo 1.

La secuencia de los bloques se hará de acuerdo a la recuperación de la médula, con un tiempo mínimo entre bloques de 15 días y máximo de 30 días.

A excepción del primer BLOCK AA, se deben cumplir los siguientes valores antes del inicio de cada block:

Granulocitos: 200/mm³ para los primeros 3 bloques.

Granulocitos: 500/mm³ a partir del cuarto block.

Plaquetas: 50.000/mm³ para todos los bloques.

Una vez iniciado un block, no deberá ser interrumpido.

No se debe disminuir la dosis de los medicamentos, siendo preferible postergar un block.

No debe haber mucositis, infección severa ni disfunción de órganos antes de cada ciclo: creatinemia cercana a lo normal, transaminasas GOT o GPT deben ser menores o iguales a 5 veces el valor normal, bilirrubinemia menor o igual a 3 veces el valor normal.

Orden administración	Medicamento	Dosis	Días de administración	Vía/ suero	Observaciones
0	Ondansetrón	8 mg.c/8 hrss	1 al 5	S.F. 100 ml	EV. bolo c/ 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Ciclofosfamida	200 mg/m ² / día	1, 2, 3, 4 y 5	EV	SF ó SG 5% 500 ml, 60 min.
2	Mesna	300 mg/m ² / dosis (hora 0,4,8)	1 al 5.	EV	SF ó SG 5%, 100 ml EV, Infusión 30 minutos. A las 0, 4 y 8 horas de iniciada ciclofosfamida
3	Doxorrubicina	25 mg/m ² /día	4 y 5	EV	EV 30 - 60 min. Protecc. luz VESICANTE
4	Rituximab	375 mg/m ²	1	EV	SF 500 - 700 ml e.v. en 2 horas Premedicación con clorfenamina 10 mg + betametasona 4 mg + 1000 mg y paracetamol **
5	Metotrexato Citarabina Betametasona	12 mg 50 mg 4 mg	1	IT*	No exceder 6 cc total Chequear recuento de plaquetas mayor a 50.000 previo a procedimiento Si recuento de plaquetas menor a 50.000, transfundir 6 U de plaquetas previamente

9.3.4. Esquema BLOCK AA-R

Solo para aquellos con riesgo 2 y 3.

Comienza inmediatamente después de la prefase.

Si al término de la prefase aún existen derrames, se deberá administrar el ciclo y postergar el MTX en altas dosis hasta su disolución (por riesgo de concentración de la droga en el derrame, disminución de su excreción y mayor toxicidad).

Orden administración	Medicamento	Dosis	Días de administración	Vía/ suero	Observaciones
0	Ondansetrón	8 mg.c/8hr	1 al 5	S.F. 100 ml	EV. bolo c/ 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Dexametasona	10 mg/m ² /día	1, 2, 3, 4 y 5	EV	Fraccionado cada 12 hrs Hemoglucotest c/ 6 hrs + Insulina Cristalina según esquema Omeprazol 20 mg VO día (o EV)
2	Ifosfamida	800 mg/m ² /día (Dosis total diaria no superior a 3 gr/ día)	1, 2, 3, 4 y 5	EV	SF ó SG 5% 500 ml, 30- 90 min. Dosis total diaria no superior a 3 gr/día
3	Mesna	300 mg/m ² /dosis (hora 0,4,8)	1 al 5.	EV	SF ó SG 5%, 100 -250 ml EV, Infusión 30 minutos. A las 0, 4 y 8 horas de iniciada ifosfamida
4	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	1	EV	SF 100 ml En 20 - 30 min. Protecc. luz VESICANTE Administrar 1 hora antes del Metotrexato
5	Metotrexato*	1 g/m ² (R 2) 2 g/m ² (R 3 SNC y MO(-)) 5 g/m ² (R 3 SNC y/o MO(+))	1	EV	En SF 1000 ml, 100 ml en 30' y luego 900 ml en 23:30 hrs Proteger de la LUZ.
6	Leucovorina	15 mg/m ² /dosis	3 y 4	EV	A las 42, 48 y 54 horas de iniciado metotrexato
7	Etopósido	100 mg/m ²	4 y 5	EV	S.F. 500 ml -800 ml (Conc 0.2 - 0,4 mg/ml) EV, lento 60 a 90 min Proteger Luz Irritante.
8	Citarabina	150 mg/m ² c/ 12 hr	4 y 5	EV	S.F. ó SG 5 %, 250 ml 1 hora
9	Rituximab	375 mg/m ²	1	EV	SF 500 - 700 ml e.v. en 2 horas Premedicación con clorfenamina 10 mg + betametasona 4 mg + 1000 mg y paracetamol **
10	Metotrexato Citarabina Betametasona	12 mg 50 mg 4 mg	1	IT	No exceder 6cc total Chequear recuento de plaquetas mayor a 50.000 previo a procedimiento Si recuento de plaquetas menor a 50.000, transfundir 6 U de plaquetas previamente

Precauciones para la administración de Metotrexato (MTX)

Hidratación: Solución fisiológica 3000 cc/m²/24 hrs + 7 amp Bicarbonato de Sodio x litro más 2gr Cloruro de Potasio/lt más 10 mg furosemide por litro. Iniciarla 12 horas antes de la infusión de MTX y mantenerla hasta 48 hrs de terminada la infusión. Suspender el cotrimoxazol oral durante la infusión de MTX y hasta 3 días después del inicio de la infusión.

Asegurar pH urinario mayor o igual a 7.5 antes de iniciar el MTX.

Niveles plasmáticos de metotrexato:

- Realizar niveles plasmáticos de metotrexato a la hora 24, 42, 48, 54 de iniciada infusión de metotrexato para ajuste de hidratación y dosis de leucovorina.
- Nivel de la hora 24 debe ser menor a 150 Mm.
- Nivel de la hora 42 debe ser menor a 1 mM.
- Nivel de la hora 48 debe ser menor a 0,4 mM.
- Nivel de la hora 54 debe ser menor a 0,1 mM.

Si el nivel de la hora 54 es mayor a 0,1 mM, deberá continuar controlándose niveles cada 24 horas y mantener la hiperhidratación y la leucovorina hasta lograr niveles bajo 0,1 mM. En este momento es planteable el alta.

9.3.5. Esquema BLOCK BB-R

Solo para aquellos con riesgo 2 y 3.

La secuencia de los bloques se hará de acuerdo a la recuperación de la médula, con un tiempo mínimo entre bloques de 15 días y máximo de 30 días.

A excepción del primer block AA, se debe cumplir los siguientes valores antes del inicio de cada block:

Granulocitos: 200/mm³ para los primeros 3 bloques.

Granulocitos: 500/mm³ a partir del cuarto block.

Plaquetas: 50.000/mm³ para todos los bloques.

Una vez iniciado un block, no deberá ser interrumpido.

No se debe disminuir la dosis de los medicamentos, siendo preferible postergar un block.

Antes de cada ciclo, no debe haber mucositis, infección severa ni disfunción de órganos: creatinemia cercana a lo normal; transaminasas GOT o GPT deben ser menores o iguales a 5 veces el valor normal; bilirrubinemia menor o igual a 3 veces el valor normal.

Orden administración	Medicamento	Dosis	Días de administración	Vía/ suero	Observaciones
0	Ondansetrón	8 mg.c/8 hr	1 al 5	S.F. 100 ml	EV. bolo c/ 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Dexametasona	10 mg/m ² /día	1, 2, 3, 4 y 5	EV	Fraccionado cada 12 hrs Hemoglucotest c/ 6 hrs + Insulina Cristalina según esquema Omeprazol 20 mg VO día (o EV)
2	Ciclofosfamida	200 mg/m/día	1, 2, 3, 4 y 5	EV	EV S Fisiol.ó SG 5% 250 ml, 60 min.
3	Mesna	70 mg/m ² /dosis	1, 2, 3, 4 y 5	EV	SF ó SG 5%, 100 - 250 ml ml, Infusión 30 minutos. A las 0, 4 y 8 horas de iniciada ifosfamida.
4	Vincristina	1,4 5 mg/m ² / día (Dosis máxima 2 mg)	1	EV	En 20 - 30 min. Protecc. luz VESICANTE. Administrar 1 hora antes del Metotrexato
5	Metotrexato*	1 g/m ² (R 2) 2 g/m ² (R 3 SNC y MO(-)) 5 g/m ² (R 3 SNC ó MO(+))	1	EV	En SF 1000 ml, 100 ml en 30' y luego 900 ml en 23:30 hrs Proteger de la LUZ.
6	Leucovorina	15 mg/m ² /dosis	3 y 4	EV	A las 42, 48 y 54 horas de iniciado metotrexato
7	Doxorrubicina	25 mg/m ² /día	4 y 5	EV	SF -SG 5 %EV 30 - 60 min Protecc. Luz. VESICANTE
8	Rituximab	375 mg/m ²	1	EV	SF 500 - 700 ml e.v. en 2 horas Premedicación con clorfenamina 10 mg + betametasona 4 mg + 1000 mg y paracetamol **
9	Metotrexato Citarabina Betametasona	12 mg 50 mg 4 mg	1	IT	No exceder 6cc total Chequear recuento de plaquetas mayor a 50.000 previo a procedimiento Si recuento de plaquetas menor a 50.000, transfundir 6 U de plaquetas previamente

Precauciones para la administración de Metotrexato.

Hidratación previa: Solución fisiológica 3000 cc/m²/24 hrs + 7 amp Bicarbonato de Sodio x litro más 2gr Cloruro de Potasio/lt más 10 mg furosemi de por litro. Iniciarla 12 horas antes de la infusión de MTX y mantenerla hasta 48 hrs de terminada la infusión. Suspender el cotrimoxazol oral durante la infusión de MTX y hasta 3 días después del inicio de la infusión.

Asegurar pH urinario mayor o igual a 7.5 antes de iniciar el MTX.

Niveles plasmáticos de metotrexato:

- Realizar niveles plasmáticos de metotrexato a la hora 24, 42, 48, 54 de iniciada infusión de metotrexato para ajuste de hidratación y dosis de leucovorina
- Nivel de la hora 24 debe ser menor a 150 mM
- Nivel de la hora 42 debe ser menor a 1 mM
- Nivel de la hora 48 debe ser menor a 0,4 mM
- Nivel de la hora 54 debe ser menor a 0,1 mM

Si el nivel de la hora 54 es mayor a 0,1 mM, deberá continuar controlándose niveles cada 24 horas y mantener la hiperhidratación y la leucovorina hasta lograr niveles bajo 0,1 mM. En este momento es planteable el alta.

9.3.6. Esquema BLOCK CC-R

Solo para aquellos con riesgo 2 y 3, en remisión parcial posterior al 1er BLOCK BB.

Orden administración	Medicamento	Dosis	Días de administración	Vía/suero	Observaciones
0	Ondansetrón	8 mg.c/8 hr	1 al 5	S.F. 100 ml	EV. bolo c/ 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Dexametasona	10 mg/m ² /día	1, 2, 3, 4 y 5	EV	Fraccionado cada 12 hrs Hemoglucotest c/ 6 hrs + Insulina Cristalina según esquema. Omeprazol 20 mg VO día (o EV)
2	Vincristina	1,4 mg/m ² /día (Dosis máxima 2 mg)	1	EV	SF 100 ml En 20 - 30 min. Protecc. luz VESICANTE. Administrar 1 hora antes del Metotrexato
3	Citarabina *	2000 mg /m ² / cada 12 hr	1 y 2	EV	Sf - sg 5% 500 ml EV, infusión en 3 hr.
4	Etopósido	150 mg/m ² / día.	3, 4 y 5	EV	F. 500 ml -800 ml (Conc 0.2 - 0,4 mg/ml) EV, lento 60 a 90 min Proteger Luz Irritante.
5	Rituximab	375 mg/m ²	1	EV	SF 500 - 700 ml e.v. en 2 horas Premedicación con clorfenamina 10 mg + betametasona 4 mg + 1000 mg y paracetamol **.
6	Metotrexato Citarabina Betametasona	12 mg 50 mg 4 mg	1	IT	No exceder 6cc total Chequear recuento de plaquetas mayor a 50.000 previo a procedimiento Si recuento de plaquetas menor a 50.000, transfundir 6 U de plaquetas previamente

Precaución para la administración de Citarabina en altas dosis.

En cada ciclo de citarabina en dosis altas debe indicarse además:

- Suero glucosalino 3000/m² cc c/24 + 2 gr Kcl/lit EV días 1 al 5 + 10 mg Furosemida x lit EV desde día 0 de quimioterapia a las 20:00 hasta el día 6 (alta).
- Piridoxina 150 mg c/12 hrs EV días 1 al 5.
- Diazepam 5 mg c/ 8 hrs VO días 1, 3 y 5. (u otro ansiolítico)
- Colirio betametasona 1 gota en cada ojo c/ 6 hrs días 1 al 7
- Control diario de la marcha y nistagmo. En caso de presentar alteración de marcha o nistagmo, así como polineuropatía periférica debe procederse a la suspensión definitiva de la citarabina en dosis altas o bajas.

9.4. Tratamiento de baja intensidad

Para pacientes > 60 años, o PS >3.

Ciclos cada 21 días por 6 ciclos. Ciclos 2 en adelante, iniciar si RAN > 1000/microL y plaquetas > 75.000/microL.

Administración a través de catéter venoso central (CVC) transitorio el primer ciclo. Luego, solicitar instalación de CVC con reservorio.

Orden administración	Medicamento	Dosis	Días de administración	Vía/ suero	Observaciones
0	Ondansetron	8 mg.c/8 hr	1 al 4	ev	EV. bolo c/ 100 ml SF. No menos de 15 min. 30 min antes de inicio qmt
1	Rituximab	375 mg/m ²	1	EV	SF 500 - 700 ml e.v. en 4 horas Premedicación con clorfenamina 10 mg + betametasona 4 mg + 1000 mg y paracetamol Lento la 1ª administración para observar reacción alérgica.1 mg/ml/min**
1	Doxorrubicina	10 mg/m ² / día	1, 2, 3 y 4	EV	Doxorribucina en SF 500 ml, vincristina en SF 500 ml y etopósido en SF en dosis según intervalo de concentración 0.2-0.4 mg/ml Infusión continua 24 horas a través de CVC. VESICANTES
2	Vincristina	0,4 mg/m ² / día	1, 2, 3 y 4	EV	Sf - sg 5% 500 ml EV, infusión en 3 hrs.
3	Etopósido	50 mg/m ² / día	1, 2, 3 y 4	EV	F. 500 ml -800 ml (Conc 0.2 - 0,4 mg/ml) EV, lento 60 a 90 min Proteger Luz Irritante.
4	Ciclofosfamida	750 mg/m ² / día	5	EV	NaCl 0,9% ó SG 5% 250 ml, en infusión 2 horas.
5	Prednisona	60 mg/m ² / dosis cada 12 hr	Días 1 al 5	VO	Pacientes VIH +, reducir dosis a 60 mg/m ² /día

Consideraciones especiales

- Filgrastim 300 mcg s.c. desde día 6 hasta RAN > 5000 xmm³.
- Cotrimoxazol forte 1 comprimido al día v.o. 3 veces por semana desde 1er ciclo.
- Monitorizar ELP, función renal y hepática en cada ciclo.

Ajuste de dosis de Etopósido según nadir de RAN:

- Si RAN nadir > 500/mm³, subir dosis 20%.
- Si RAN nadir < 500/mm³, mantener dosis.

Ajuste de dosis de Doxorrubicina según nadir de RAN:

- Si RAN nadir > 500/mm³, subir dosis 20%.
- Si RAN nadir < 500/mm³, mantener dosis.

Ajuste de dosis de Ciclofosfamida según nadir de RAN:

- Si RAN nadir > 500/mm³, subir dosis 20%.
- Si RAN nadir < 500/mm³, mantener dosis.
- Si nadir de plaquetas < 25.000/ mm³, disminuir dosis en 20%.

SNC (+): cuando exista compromiso inicial de SNC, se debe realizar quimioterapia intratecal triple dos veces por semana, por al menos 8 veces y 2 últimos estudios citológicos de LCR deben ser negativos. Discutir si procede realizar radioterapia de SNC y neuroeje una vez finalizado los bloques de quimioterapia.

10. CRITERIOS DE RESPUESTA²⁴

10.1. Respuesta completa (RC)

- Completa desaparición de cualquier evidencia clínica detectable de enfermedad o de los síntomas relacionados con la enfermedad si estaban presentes previamente al tratamiento.
- En linfomas con avidéz para FDG: en pacientes sin PET/CT inicial o si la PET/CT inicial era positivo, se admite la presencia de masa residual de cualquier tamaño si la PET/CT es negativa.
- En linfomas con avidéz variable o desconocida para FDG: en pacientes sin PET/TC inicial o con PET/CT inicial negativo, las adenopatías o masas residuales deben haberse reducido al tamaño normal ($\leq 1,5$ cm en su mayor diámetro para masas $>1,5$ cm previas al tratamiento). Las adenopatías entre 1,1-1,5 cm en su eje mayor y >1 cm en su eje menor deben haberse reducido a ≤ 1 cm tras el tratamiento.
- Desaparición de hepatomegalia/esplenomegalia (no palpables o normales por técnicas de imagen), así como de lesiones nodulares relacionadas con el linfoma.
- Desaparición de la infiltración en médula ósea (si la inmunohistoquímica es negativa pero persiste una pequeña población clonal por citometría, se considerará RC).

10.2. Respuesta parcial (RP)

- Al menos un 50% de disminución en la suma del producto de los diámetros (SPD) de hasta 6 de las mayores adenopatías o masas, sin aumento de otras adenopatías.
- En linfomas con avidéz para FDG: el PET post-tratamiento debe ser positivo en al menos una lesión previa conocida.
- En linfomas con avidéz variable o desconocida para FDG: regresión en el tamaño de las adenopatías según TC.
- $\geq 50\%$ de disminución en nódulos hepáticos o esplénicos; no aumento de tamaño de hígado o bazo.
- La evaluación de la médula ósea es irrelevante si al inicio hay infiltración. Si por los criterios anteriores el paciente cumple criterios de RC pero persiste infiltración se considerará RP.

10.3. Enfermedad estable (EE)

- Ausencia de criterios de RC, RP o progresión.
- En linfomas con avidéz para FDG: el PET post-tratamiento debe ser positivo en las áreas previas conocidas, sin nuevas lesiones.
- En linfomas con avidéz variable o desconocida para FDG: sin cambio en el tamaño de las adenopatías según TC.

10.4. Recaída (tras RC) /Progresión (tras RP o EE).

- Cualquier nueva lesión o aumento $\geq 50\%$ respecto al nadir en lesiones previas.
- Aparición de nueva lesión $>1,5$ cm ó $\geq 50\%$ en SPD (respecto a nadir) de lesiones ganglionares o lesiones hepáticas/esplénicas ó $\geq 50\%$ en el diámetro de una lesión previamente identificada que al menos tuviera 1 cm de diámetro en su eje menor.

- Positividad para PET en las lesiones (para linfomas con avidéz para FDG o si la lesión previamente fue positiva).
- Nueva o recurrente infiltración en médula ósea.

Las recaídas son poco frecuentes, ocurren generalmente antes de un año y son de mal pronóstico. El tratamiento de rescate suele ser poco eficaz aunque los tratamientos basados en citarabina, ifosfamida o cisplatino han demostrado cierta eficacia. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo o alogénico es una opción en pacientes con recaída quimiosensible²³. La evaluación es "caso a caso" dependiendo de las condiciones generales y del tiempo en el que se mantuvo la respuesta antes de la recaída.

11. RADIOTERAPIA

Cumple un rol secundario en este tipo de linfomas. Se utiliza después del protocolo inicial de quimioterapia en los casos con respuesta parcial, o progresión de enfermedad. Si no es factible quimioterapia de rescate, pero en estos casos la radioterapia se aplica con intención paliativa, dirigida al sitio comprometido (ISRT= involved site radiation therapy). También en las recaídas, si es posible hacer quimioterapia, y se logra respuesta completa o parcial, puede indicarse radioterapia como consolidación previa o posterior al TPH autólogo o alogénico, como ISRT, y también en pacientes con falta de respuesta o progresión de enfermedad a la quimioterapia de rescate, si no es factible otra línea de tratamiento sistémico, pero con intención paliativa.

Se sugiere en la marcación del ISRT seguir recomendaciones del ICRU 83 (International Commission on Radiation Units and Measurements), incorporando la enfermedad macroscópica (GTV= gross tumor volumen), enfermedad microscópica (CTV= clinical target volumen), y volumen de planificación (PTV= planning target volumen). La simulación idealmente con TAC, incorporando imágenes del GTV previo a quimioterapia cuando la intención es de consolidación, ya sea de TAC, PET, o RNM iniciales, y si es radioterapia paliativa, el GTV considera la masa actual. El CTV incluye al GTV, y los márgenes a dar al PTV van en relación al probable movimiento de la zona a tratar, y de la técnica a emplear, ya sea 3D, IMRT/VMAT. Considerar para esto las guías de la ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) 26, 27. Las dosis sugeridas en caso de consolidación pre o post trasplante con respuesta completa son de 30-36 Gy, y con respuesta parcial 36 - 40 Gy de 1,8 a 2 Gy fracción. En los casos de paliación la dosis a usar depende de varios factores a considerar, como por ejemplo, las condiciones del paciente, la zona a tratar y la urgencia de la indicación, pudiendo usarse fraccionamientos de 8 Gy en 1 fracción, 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10-15 fracciones 28, 29.

12. SEGUIMIENTO

- Primer control clínico con hemograma a los 30 días de terminado el tratamiento.
- Durante el 1º año control cada dos meses con hemograma y LDH.
- Enfatizar consulta inmediata en caso necesario.
- Desde el segundo al 5º año, control cada tres meses con hemograma.
- Control con imágenes (TAC o PET-CT según disponibilidad) sólo en sospecha de recaída.

13. TRATAMIENTO DE SOPORTE EN QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

13.1 Transfusión de hemoderivados

- Transfundir glóbulos rojos con hemoglobina (Hb) ≤ 7 gr/dl o valores superiores en caso de síntomas atribuibles a la anemia o bien en situaciones clínicas específicas que lo ameriten (insuficiencia respiratoria, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular)
- Transfundir plaquetas con recuentos ≤ 10 mil \times mm³ o recuentos superiores en caso de sangrado relevante. En caso de realizar algún procedimiento invasivo o cirugía, transfundir con recuentos de plaquetas ≤ 50 mil \times mm³.

13.2. Medidas de prevención de síndrome de lisis tumoral

- Hidratación con solución fisiológica 100-120 ml/hr en infusión continua.
- Alopurinol 15 mg/kg/día dividido en tres tomas (dosis máxima 800-900 mg día). Ajustar dosis de acuerdo a función renal.
- Apoyo con diuréticos sólo en caso de sobrecarga de volumen.
- Realizar balance hídrico estricto y mantener débito urinario ideal de 100 ml/hr.
- Control diario de creatinina, electrolitos plasmáticos, calcio, fósforo y uricemia.
- Considerar hemodiálisis de agudo en caso de falla renal.
- Las medidas deben iniciarse al menos 48 horas antes del inicio de la quimioterapia y mantenerla hasta siete días después.

13.3. Cuidado de mucosas

- Educación permanente.
- Aseo bucal cuidadoso con colutorios de bicarbonato de sodio o antisépticos orales hasta cuatro veces por día.
- Cepillado dental suave.
- Aseo prolijo de prótesis y encías.

13.4. Profilaxis de íleo intestinal y mantención de tránsito intestinal diario.

- Educación permanente.
- Debe mantenerse tránsito intestinal diario para evitar proliferación de agentes bacterianos.
- Aumentar consumo de líquidos cocidos orales diarios.
- Usar medicamentos orales para estimular peristaltismo (metoclopramida) y evacuantes suaves (tipo mucílagos o jaleas).
- Utilizar vaselina líquida en casos estrictamente necesarios y evitar laxantes.
- Uso de fleet oral 20 ml por una vez en caso de tres días sin deposiciones.
- Los enemas están formalmente contraindicados.

13.5. Profilaxis antimicrobiana

- Profilaxis de *Pneumocistis jirovecii*, usar Cotrimoxazol forte 1 comprimido 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) desde el día 21 hasta un año después de terminado el tratamiento.
- Profilaxis de virus herpes simple, usar Aciclovir 400 mg cada 12 horas VO con RAN < 500 y mantener hasta RAN > 1000 x mm³.
- Profilaxis antimicótica, usar Itraconazol 400 mg cada 12 horas VO con RAN < 500 y mantener hasta RAN > 1000 x mm³. Su administración se debe suspender 48 horas antes de los ciclos que incluyan ciclofosfamida.

13.6. Uso de factor estimulante de colonias granulocíticas

- Filgrastim 300 mcg sc o EV día desde RAN < 500 y mantener hasta RAN > 1500 x mm³ por dos recuentos consecutivos.

14. EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO

El abordaje y tratamiento del Linfoma de Burkitt deberá ser evaluado por un equipo multidisciplinario compuesto por:

- Hematólogo Adulto
- Oncólogo Radioterapeuta
- Anatómista Patólogo/Hematopatólogo
- Radiólogo
- Químico Farmacéutico

15. RESUMEN DE DROGAS

Droga	Tipo de Financiamiento			
	GES	PPV no GES	Ley Ricarte Soto	Podrían ser financiadas en el futuro
Metotrexato	X			
Prednisona	X			
Mesna	X			
Ciclofosfamida	X			
Citarabina	X			
Betametasona	X			
Ondasentrón	X			
Ifosfamida	X			
Leucovorina	X			
Citarabina	X			
Etopósido	X			
Rituximab	X			
Doxorrubicina	X			
Vincristina	X			

REFERENCIAS

1. Steven H. Swerdlow SH, Campo E, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(1):2375-90.
2. Cabrera ME, Martinez V, Nathwani BN, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Chile: a review of 207 consecutive adult cases by a panel of five expert hematopathologists. *Leuk Lymphoma* 2012(1); 53:1311-7.
3. Perkins AS, Friedberg JW. Burkitt Lymphoma in Adults. *Hematology (ASH Education Book)* 2008; vol(1):341-8.
4. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B et al. Burkitt's lymphoma. *The Lancet* 2012; 379(9822):1234-44.
5. Greenough A, Sandeep S. New clues to the molecular pathogenesis of Burkitt lymphoma revealed through next generation sequencing. *Curr Opin Hematol* 2014; 21(4):326-32.
6. Dunleavy K, Little R, Wilson W. Update on Burkitt lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2016; 30(6):1333-43.
7. Gerrad M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol* 2008; 141(6):840-7.
8. Patte C, Auperon A, Michon J, et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 Protocol; highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001; 97(11):3370-9.
9. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasm with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94(10):3994-306.
10. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):925-34.
11. Divine M, Cassasus P, Koscielny S, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Ann Oncol* 2005; 16(12):1928-35.
12. Thomas D, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD Program in Burkitt's-Type Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):2461-70.
13. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002; 13(6):1264-74.
14. Lacasce A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberger D, Shipp M. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(4):761-7.
15. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, at al. Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2006; 106(7): 1569-80.

16. Hoelzer D, Walewsky J, Dohner H, et al. Improved outcomes of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 124(26):3870-9.
17. Nie M, Wang Y, Bi XW, Xia Y, Sun P, Liu PP, Li ZM, Jiang WQ. Effect of rituximab on adult Burkitt's lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2016 Jan; 95(1):19-26.
18. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369(20):1915-25.
19. Dunleavy K, Noy A, Abramson J, et al. Risk-adapted therapy in adults with Burkitt lymphoma: a preliminary report of a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R. *Blood* 2015; 126(23):342.
20. Noy A, Lee JY, Cesarman E, Ambinder R, Baiocchi R, Reid R, et al. AMC 048- modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV associated Burkitt lymphoma. *Blood* 2015; 126(2):160-6.
21. Ribera JM, García O, Grande C, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of HIV infection status. *Cancer* 2013; 119(1):1660-68.
22. Puga B, Bustamante K, Molina J, et al. Linfoma de Burkitt en pacientes HIV positivo tratados con quimioterapia intensiva en el Hospital del Salvador entre 2011 y 2014: Protocolo Nacional de Cáncer del Adulto, Chile. *Rev Méd Chile*, 2015; 143(12):1505-11.
23. Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, Berard CW. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol.* 1989; 7:186-193.
24. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, and Lister TA. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J ClinOncol.* 2014; 32:3059-3067
25. Oosten et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol.* 2018 Feb; 97(2):255-266. doi: 10.1007/s00277-017-3167-7.
26. L.W.Brady, Nancy Y. Lee, ET AL. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity- Modulated Radiation Therapy. 2015.Part VIII. Lymphoma.
27. Tim Illidge, L. Specht et al. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma: Target Definition and Dose Guidelines from the ILROG. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.*2014; 89:49-58.
28. NCCN Guidelines version 4.2019. B- Cell Lymphomas.
29. Andrea K.Ng, et al. Role of Radiation Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B- Cell Lymphoma: Guidelines from the ILROG. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.*2018; Vol. 100, No 3:652-669.

