

PROTOCOLO CLÍNICO

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B *PHILADELPHIA*  
NEGATIVO PARA ADULTOS ENTRE 46 Y 60 AÑOS**

PROGRAMA DE CÁNCER DEL ADULTO 2020

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



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>LLA</b>	Leucemia linfoblástica aguda
<b>PETHEMA</b>	Programa Español de Tratamientos en Hematología
<b>TPH</b>	Transplante de progenitores hematopoyéticos
<b>EMR</b>	Enfermedad mínima residual
<b>LLA Ph(-)</b>	Leucemia linfoblástica aguda Philadelphia negativo
<b>TP</b>	Tiempo de Protrombina
<b>TTPA</b>	Tiempo de tromboplastina parcial activada
<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VDRL</b>	Prueba de diagnóstico serológico para sífilis
<b>HTVL I</b>	Virus linfotrópico humano T tipo I
<b>LCR</b>	Líquido céfalo raquídeo
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>IT</b>	Intratecal
<b>AP</b>	Antero posterior
<b>MO</b>	Médula ósea
<b>RAN</b>	Recuento absoluto de neutrófilos
<b>MP</b>	Mercaptopurina
<b>MTX</b>	Metotrexato
<b>EV</b>	Endovenoso
<b>VO</b>	Vía oral
<b>ELP</b>	Electrolitos plasmáticos
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SLE</b>	Sobrevida libre de enfermedad
<b>CMF</b>	Citometría de flujo
<b>RC</b>	Remisión completa

## CONTENIDO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>2</b>
<b>RESPONSABLES TÉCNICOS MINISTERIO DE SALUD</b>	<b>5</b>
<b>COORDINADOR METODOLÓGICO y EDITOR</b>	<b>5</b>
<b>COORDINADOR CLÍNICO</b>	<b>5</b>
<b>AUTORES</b>	<b>5</b>
<b>COORDINADOR DEL PROGRAMA NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS</b>	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
1.1. Consideraciones generales	7
1.2. Consideraciones particulares	7
1.2.1. Desenlace clínico de LLA-B en mayores de 40 años	7
1.2.2. Impacto clínico de la expresión de CD20 e incorporación de Rituximab a los esquemas de quimioterapia	7
1.2.3. Utilidad de la medición de enfermedad mínima residual (EMR)	8
<b>2. PROTOCOLO ANTERIOR</b>	<b>8</b>
<b>3. OBJETIVO</b>	<b>8</b>
<b>4. ALCANCE</b>	<b>9</b>
<b>5. PÚBLICO OBJETIVO</b>	<b>9</b>
<b>6. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS</b>	<b>9</b>
<b>7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>9</b>
<b>8. SOSPECHA CLÍNICA (PRESENTACIÓN CLÍNICA)</b>	<b>9</b>
<b>9. DIAGNÓSTICO</b>	<b>10</b>
9.1. Estudio general	10
9.2. Estudio específico	10
<b>10. TRATAMIENTO</b>	<b>10</b>
10.1. Evaluación preliminar	10
10.1.1. Criterios de inclusión	10
10.1.2. Situaciones especiales (definir en comité oncológico)	11
10.1.3. Criterios de exclusión	11
10.2. Generalidades del tratamiento	11
10.2.1. Recomendaciones universales	11
10.2.2. Terapia de soporte en quimioterapia intensiva	12
A. Transfusión de hemoderivados	12

B. Profilaxis en leucocitosis > 100.000/mm <sup>3</sup>	12
C. Protección renal por síndrome de lisis tumoral	12
D. Cuidado de mucosas	12
E. Profilaxis de íleo intestinal y mantención de tránsito intestinal diario (evitar estreñimiento)	12
F. Prevención de infecciones	13
G. Profilaxis de Pneumocystis jirovecii	13
10.3. Radioterapia en Leucemia Aguda Linfoblástica B	13
10.4. Protocolo terapéutico "BFM estándar modificado*"	13
10.4.1. Resumen del protocolo	13
10.4.2. Inducción (Protocolo I) - Fase 1	13
10.4.3. Inducción (Protocolo I) - Fase 2	14
10.4.4. Protocolo M	14
10.4.5. Protocolo II- Fase 1	14
10.4.6. Protocolo II- Fase 2	15
10.4.7. Mantención	15
A. Requisitos para inicio de mantención	15
B. Interrupción de tratamiento de mantención	15
10.4.8. Manejo de complicaciones	16
A. Compromiso de SNC	16
B. Coagulopatía por L - asparraginasas	16
C. Toxicidad hepática y pancreatitis por L- asparraginasas	16
<b>11. SEGUIMIENTO</b>	<b>16</b>
A. Terminado el tratamiento de mantención	16
B. Periodicidad de controles posteriores	16
<b>12. CUIDADOS PALIATIVOS</b>	<b>16</b>
<b>13. RESUMEN DE DROGAS</b>	<b>17</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>18</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>20</b>

## RESPONSABLES TÉCNICOS MINISTERIO DE SALUD

### **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

## COORDINADOR CLÍNICO

### **Mauricio Chandía**

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología,  
Máster en Biología y Clínica del Cáncer.  
Hospital Regional de Concepción  
Sociedad Chilena de Hematología

## AUTORES

### **Silvana Vásquez**

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

### **Javiera Molina**

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología  
Unidad Hematología Intensiva, Hospital del Salvador  
Sociedad Chilena de Hematología

### **Bárbara Puga**

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Hematología y Trasplante  
Unidad Hematología Intensiva, Hospital del Salvador  
Coordinadora Nacional del Programa de Trasplante de Médula Ósea

**Alejandra Barahona**

Químico Farmacéutico, Magister en Farmacia Oncológica  
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

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Consideraciones generales

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia hematológica que si no se trata oportunamente puede tener un desenlace ominoso. En los niños la LLA es la leucemia más frecuente y se han logrado muchos avances que han permitido la curación en la mayoría de ellos. Esto ha llevado también a considerables progresos en el tratamiento de los adultos. El mejor conocimiento de las bases moleculares de la LLA ha permitido también desarrollar mejores estratificaciones pronósticas y la incorporación de nuevos y mejores tratamientos adaptados al riesgo (1)(2)(3).

### 1.2. Consideraciones particulares

#### 1.2.1. Desenlace clínico de LLA-B en mayores de 40 años

La Leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) en pacientes mayores de 40 años afecta a un grupo muy heterogéneo de pacientes. Los pacientes entre 40 y 50 años pueden tolerar terapias más agresivas como las de los grupos de menor edad y tienen la posibilidad de optar a consolidación con trasplante de médula ósea alogénico en casos seleccionados. El grupo francés GRAAL, luego de 42 meses de seguimiento encontró ventajas de sobrevida global (SG) con regímenes intensivos pediátricos en pacientes hasta los 45 años en comparación con controles históricos (66% vs 44%). Los pacientes entre 46-60 años no tuvieron un aumento en la SG, probablemente debido a una mayor mortalidad en inducción y en primera remisión completa (RC) comparado con el grupo de 16-45 años (23% vs 5% y 22% vs 5%, respectivamente) (4). Asimismo, Patel y col. encontraron una frecuencia de 56% de efectos hepatotóxicos en mayores de 40 años con el uso de asparaginasa pegilada y un aumento de 10 veces de la mortalidad relacionada a terapia durante la inducción, dentro del grupo de pacientes tratados con el protocolo UKALL 14 (5).

Si bien los pacientes mayores de 50 años no están bien representados en los estudios clínicos, existe evidencia de que tienen resultados inferiores a la población de menor edad, con el triple de mortalidad en inducción (12%) y cercana al 30% en pacientes en remisión completa (RC) durante las etapas de consolidación, con sobrevidas globales a largo plazo de 10-20% (6) (7). Esto se puede explicar por una mayor frecuencia de alteraciones citogenéticas complejas que se presentan en estos grupos etarios, asociado a una menor tolerancia a las terapias intensivas, que aumentan la morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento, e impiden la intensificación de dosis (3).

#### 1.2.2. Impacto clínico de la expresión de CD20 e incorporación de Rituximab a los esquemas de quimioterapia

La expresión de CD20 en LLA-B se ha asociado con mal pronóstico en algunos trabajos. Thomas y col., en una serie del MD Anderson Cancer Center en 253 pacientes de 15-80 años (entre los cuales había 52 LLA B-Ph+), encontraron una menor duración de la RC a 3 años y de sobrevida global (SG) a 3 años en los pacientes CD20+ comparado con los pacientes CD20- (20% vs 27% y 40% vs 55%, respectivamente) (8). Maury y cols. no encontraron diferencias estadísticamente significativas en SG o SLE entre pacientes CD20+ vs CD20-, pero en el subgrupo con GB > 30.000 al diagnóstico hubo mayor riesgo de recaída (RR) y menor sobrevida libre de eventos (SLE) a 42 meses en los pacientes CD20+ comparados a los CD20- (70% vs 24% y 15% vs 59%, respectivamente) (9).

La adición de rituximab (R) a los esquemas tradicionales de quimioterapia se ha asociado a mejores resultados clínicos. Thomas y cols. estudiaron la adición de R a HyperCVAD en LLA-B de reciente diagnóstico con expresión de CD20 ( $\geq 20\%$ ) en menores de 60 años y compararon los resultados clínicos con controles históricos, observando una mayor duración de la RC y una mejor SG a 3 años en el grupo que recibió R (70% vs 38% y 75% vs 47%, respectivamente) (10). En el estudio GMALL 07/2003, la adición de R se tradujo en un mejor resultado de la enfermedad mínima residual (EMR) molecular al día 21 y una mayor SG a 3 años en los pacientes con LLA-B CD20+ comparados con quienes no recibieron R (60% vs 19% y 75% vs 54%, respectivamente) (11). La adición de R a quimioterapia en el estudio aleatorizado GRAAL 2005, mejoró la SLE y la SG a 2 años de 52% a 65% y de 64% a 71%, respectivamente (12). En estudios que han incorporado R a esquemas de quimioterapia en mayores de 50-60 años no se ha logrado demostrar beneficio clínico en porcentaje de RC ni en SG, lo cual puede estar explicado por una mayor tasa de mortalidad en inducción observada en este grupo y no necesariamente a un efecto de R, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (13). Para efectos de este protocolo se recomienda uso de R en pacientes en buen estado general hasta 50-55 años con expresión  $\geq 20\%$  de CD20 en la población tumoral.

### 1.2.3. Utilidad de la medición de enfermedad mínima residual (EMR)

La enfermedad mínima o medible residual (EMR) se refiere a la presencia de células leucémicas en pacientes en remisión completa morfológica, o sea con menos de 5% de blastos por morfología. Para estos fines se emplean técnicas de alta sensibilidad como la citometría de flujo (CMF) y la biología molecular, siendo la primera la única disponible en nuestro medio. En diferentes estudios, la medición de EMR por CMF ha demostrado tener un valor pronóstico independiente en los análisis multivariantes.

La mayoría de los protocolos contempla la medición de la EMR al final de la inducción, encontrándose como predictor de buen pronóstico  $< 0,03-0,05\%$  y de mal pronóstico en  $> 0,1\%$ . Vidriales y col. encontraron mayor supervivencia libre de recaída en pacientes con EMR  $< 0,05\%$  al final de la inducción que quienes tenían  $> 0,05\%$  (42 vs 16 meses, respectivamente), hallazgos que también fueron confirmados por Ribera y cols. (14)(15). En la serie de Vidriales no se encontraron pacientes libres de recaída después de 2 años en quienes tenían EMR  $> 0,1\%$  al final de la inducción. Esto también fue confirmado por Holowiecki y cols., quienes observaron que los pacientes con valores  $> 0,1\%$  tienen un mayor riesgo relativo (RR) de recaída a los 3 años, comparado con quienes tenían menos de ese valor (71% vs 9%, respectivamente) (16).

Para los efectos de este protocolo, se definirá remisión completa morfológica a la presencia de  $\leq 5\%$  de blastos en médula ósea por morfología y EMR negativa a valores  $< 0,1\%$  de blastos respecto de la celularidad global.

## 2. PROTOCOLO ANTERIOR

Tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda B Philadelphia negativa, adultos entre 30 y 60 años 2010, autoras; Carolina Guerra, Bárbara Puga, Javiere Molina (19).

## 3. OBJETIVO

Entregar sugerencias, recomendaciones y esquemas unificados respecto al diagnóstico y tratamiento de los pacientes entre 46- 60 años con LLA B Ph-, basados en la mejor evidencia científica disponible.

## 4. ALCANCE

Este protocolo abarcará desde la sospecha hasta las complicaciones del tratamiento de la LLA B Ph- de 46 a 60 años.

## 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

Silvana Vásquez, Javiera Molina, Bárbara Puga y Alejandra Barahona, declaran no presentar conflicto de interés

**María Soledad Undurraga y Mauricio Chandía** declaran financiamiento para asistencia a cursos y congresos por ROCHE, ABBVIE, BMS, NOVARTIS.

## 7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda en PubMed ocupando las palabras clave “acute lymphocytic leukemia Philadelphia negative”. Se consideraron revisiones sistemáticas, estudios multicéntricos y revisiones narrativas de expertos, se seleccionaron preferencialmente aquellos trabajos publicados del 2010 en adelante.

## 8. SOSPECHA CLÍNICA (PRESENTACIÓN CLÍNICA)

La mayoría de los pacientes se presentan con una o más manifestaciones relacionadas a un síndrome de insuficiencia medular, como astenia y fatigabilidad asociado a descenso de los niveles de hemoglobina y sangrado anormal, especialmente de tipo mucocutáneo por descenso de plaquetas. La presencia de fiebre debe siempre hacer pensar en infección concomitante, especialmente si hay neutropenia asociada. A nivel sistémico puede haber artralgias, dolores óseos y síntomas constitucionales, como baja de peso y sudoración nocturna. El compromiso de sistema nervioso central al diagnóstico puede manifestarse como neuropatía de pares craneales o síntomas meníngeos. La duración de los síntomas es variable, con pacientes que se presentan a lo largo de semanas o meses y otros casos con presentación más aguda. El hemograma puede demostrar recuentos descendidos de hemoglobina y/o plaquetas asociado a recuentos leucocitarios variables, incluso sin blastos en el frotis (1).

La LLA-B y el linfoma linfoblástico son la misma patología con diferente forma de presentación. En el caso de linfoma linfoblástico, puede haber predominio de adenopatías por sobre los síntomas de insuficiencia medular (1).

## 9. DIAGNÓSTICO

### 9.1. Estudio general

- Hemograma con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.
- Estudio de hemostasia: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina (TTPA).
- Perfil bioquímico: función renal y hepática, LDH, calcio, fósforo, uricemia, albúmina, proteínas totales.
- Radiografía de tórax AP y lateral.
- Ecocardiograma doppler a todo paciente  $\geq 50$  años o con factores de riesgo cardiovascular o sospecha de cardiopatía.
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil.
- Examen físico testicular y ecografía testicular en hombres.
- Estudio de marcadores virales (VHB, VHC, HIV, VDRL, HTVL I, Chagas).

### 9.2. Estudio específico

- Mielograma y/o biopsia de médula en el caso de aspirado seco.
- En el caso de linfoma linfoblástico, biopsia con inmunohistoquímica de lesión.
- Inmunofenotipo por citometría de flujo idealmente en médula ósea.
- Cariograma (estudio citogenético).
- Estudio de FISH para reordenamientos de gen *KMT2A* (antes *MLL*) en  $\leq 45$  años.
- PCR en tiempo real para estudio de *BCR-ABL1* o FISH para cromosoma Philadelphia.
- Tipificación HLA en pacientes  $\leq 45$  años.
- Evaluación por neurología e imágenes según necesidad en pacientes con sospecha de compromiso clínico de sistema nervioso central.

## 10. TRATAMIENTO

### 10.1. Evaluación preliminar

#### 10.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes entre 46 y 60 años.
- Certificación diagnóstica de LLA-B por inmunofenotipo por citometría de flujo en sangre periférica o médula ósea o inmunohistoquímica, en el caso de biopsias.
- Estudio que descarte presencia de cromosoma Philadelphia o fusión *BCR-ABL1* (por biología molecular, cariograma o FISH)
- Estado general compatible para tratamiento oncológico intensivo, evaluado por equipo tratante.
- Consentimiento informado.

### 10.1.2. Situaciones especiales (definir en comité oncológico)

- Pacientes de 60-65 años con buen estado general, debe evaluarse tolerancia a terapia de inducción y luego pasar a mantención.
- Situaciones de patología médica concomitante, debe evaluarse caso a caso su severidad clínica y su potencial complicación con la quimioterapia:
  - Cirrosis hepática.
  - Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección <50%.
  - Limitación crónica del flujo aéreo
  - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
  - Insuficiencia renal crónica
  - Patología psiquiátrica.
  - Neoplasia maligna concomitante
- Situaciones que se sugieren discutir con comité ético - asistencial del centro
  - Paciente testigo de Jehová debe ser evaluado además por jefatura de servicio y abogado del centro, para definir conducta terapéutica de acuerdo con paciente y familia
  - Embarazo.

### 10.1.3. Criterios de exclusión

- Leucemias linfoblásticas agudas B susceptibles de ser tratadas con protocolos específicos: LLA- B madura/Linfoma de Burkitt y LLA-B Philadelphia (+).
- Situaciones médicas o sociales definidas por equipo tratante en acta de comité oncológico
- Ausencia de consentimiento informado
- Falta de redes de apoyo.

## 10.2. Generalidades del tratamiento

### 10.2.1. Recomendaciones universales

- Todo paciente debe ser hospitalizado en Servicio de Medicina en lo posible en una Unidad de aislamiento para pacientes inmunosuprimidos oncológicos, 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 se realiza en los centros de radioterapia públicos o por convenio.
- Vía de administración de las drogas: de preferencia debe ser vía central. En inducción es recomendable la instalación de catéteres centrales de inserción periférica (PICC). Si se considera el uso de catéteres subcutáneos con reservorio, se sugiere instalar a partir de la fase 2 del protocolo I, con el paciente afebril, plaquetas >100.000 xmm<sup>3</sup> y RAN > 500 x mm<sup>3</sup>.

### 10.2.2. Terapia de soporte en quimioterapia intensiva

#### A. Transfusión de hemoderivados

- Plaquetas:
  - < 10.000/l; siempre transfundir. Mantener reposo completo.
  - Entre 10.000 y 20.000 transfundir si hay petequias, infección, sangramiento.
  - Entre 20.000 y 50.000 transfundir si hay sangramiento activo, si hay antecedentes de cirugía menos de 5 días o si debe realizarse procedimiento invasivo (cirugía, punción lumbar).
- Glóbulos rojos: con hemoglobina < 7 a 8 g/dl, salvo situaciones clínicas que ameriten mayor hemoglobina.

#### B. Profilaxis en leucocitosis > 100.000/mm<sup>3</sup>

- Hidratación con suero fisiológico 3.000 cc/m<sup>2</sup> en 24 horas.
- Alopurinol 200 mg c/8 horas oral (ajustar según función renal).
- Furosemida 20 mg c/12 hrs, ev, si diuresis < 1000 cc en 8 horas
- Evitar transfundir glóbulos rojos.
- Iniciar citorreducción con corticoides (dexametasona ev 10 mg/m<sup>2</sup>).

#### C. Protección renal por síndrome de lisis tumoral

- Hidratación con suero fisiológico 3.000 cc/m<sup>2</sup> en 24 horas.
- Aporte de cloruro de potasio (KCl) ev según electrolitos plasmáticos.
- Furosemida 20 mg ev y repetir según respuesta si diuresis cae a < 1000 cc en 8 horas a pesar de volumen administrado.
- Alopurinol 100–200 mg cada 8 horas oral (ajustar según función renal).
- Si ya se ha producido fallo renal, intentar aporte de volumen y diuréticos en la forma descrita, pero pensar precozmente en hemodiálisis aguda.

#### D. Cuidado de mucosas

- Educación permanente.
- Aseo bucal cuidadoso con colutorios de bicarbonato de sodio o antisépticos orales y después de cada alimentación, y muy en especial al despertar y antes de dormir.
- Cepillado dental suave.
- Aseo prolijo de prótesis y encías.
- Antes de tomar los medicamentos orales, beber al menos medio vaso de líquidos, luego tomarlos con líquidos abundantes.

#### E. Profilaxis de íleo intestinal y mantención de tránsito intestinal diario (evitar estreñimiento)

- Informar y educar
- Debe mantenerse tránsito intestinal diario para evitar la proliferación de agentes bacterianos.
- Aumentar consumo de líquidos cocidos orales diarios.
- Usar medicamentos orales para estimular peristaltismo (ej. metoclopramida) y evacuantes suaves del tipo mucílagos o jaleas.

- Utilizar vaselina líquida en casos estrictamente necesarios y evitar laxantes.
- Uso de laxantes orales basados en fosfato (ej. fleet fosfosoda oral 20 ml por una vez), en caso de tres días sin deposiciones (contraindicados en caso de falla renal o hiperfosfemia por síndrome de lisis tumoral).
- Los enemas están formalmente contraindicados.

#### F. Prevención de infecciones

- Lavado de manos estricto y mantención de aislamiento protector, capacitación permanente del personal.

#### G. Profilaxis de *Pneumocystis jirovecii*

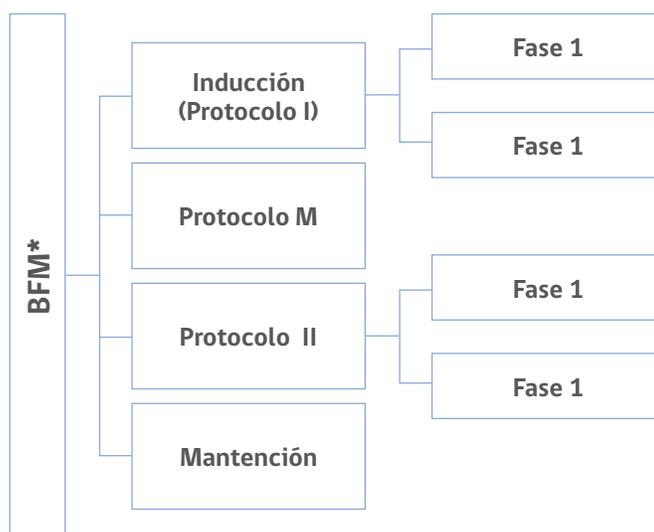
- Cotrimoxazol forte 1 comprimido 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes), desde día +21 hasta terminar la mantención.
- En pacientes alérgicos a cotrimoxazol, se puede utilizar dapsona, que puede ser dada en dosis diaria o semanal (diaria: 100 mg/d dividido en 2 dosis; semanal: 200 mg vo asociado a pirimetamina 50-75 mg vo y leucovorina 25 mg vo, todas una vez a la semana).

### 10.3. Radioterapia en Leucemia Aguda Linfoblástica B

Esta técnica no forma parte habitual de los tratamientos señalados en este documento y será indicada por comité oncológico evaluando casos clínicos individuales.

### 10.4. Protocolo terapéutico “BFM estándar modificado\*”

#### 10.4.1. Resumen del protocolo



#### 10.4.2. Inducción (Protocolo I) - Fase 1

Tiene como objetivo la restauración rápida de la función medular disminuyendo la carga tumoral de  $10^{12}$  a  $10^9$  células, lo que corresponde morfológicamente a menos de 5% de células (ver tabla 1). En este grupo etario, el uso de asparaginasa trae mayor riesgo de complicaciones (ver introducción y tablas 2 y 3), por lo que puede ser excluida de  $\geq 50-55$  años y pacientes frágiles. En relación a la quimioterapia intratecal, se recomienda la toma de exámenes para detectar diseminación silente en el sistema nervioso central previo a la administración de las drogas (ver tabla 4).

La evaluación de respuesta se hará con mielograma posterior al día +30 de la quimioterapia, idealmente con RAN >1000. En ≤45 años se sugiere toma de muestra para enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo.

#### 10.4.3. Inducción (Protocolo I) - Fase 2

- Se inicia una semana después de terminada la fase 1 (ver tabla 5).
- Requisitos para iniciarla.
  - Buen estado general (PS/IK > 80%)
  - Ausencia de infección severa
  - Hemograma con al menos: RAN > 500 x mm<sup>3</sup>, plaquetas > 50.000 x mm<sup>3</sup>.
- Si cumpliéndose estos requisitos el RAN es menor de 500 x mm<sup>3</sup>, debe usarse factor estimulante de colonias 300 mcg SC (G-CSF) hasta lograr RAN > de 1000 x mm<sup>3</sup>.
- Se recomienda no interrumpir el block de Ara-C de 4 días, una vez iniciado. Si es necesario suspender, debe discontinuarse también la mercaptopurina, por período similar, completando la dosis acumulativa planificada de 1.680 mg/m<sup>2</sup> (28 x 60 mg/m<sup>2</sup>) en forma posterior.

#### 10.4.4. Protocolo M

- Se inicia 2 semanas después de finalizada la fase 2 del protocolo I (ver tabla 6).
- Requisitos para iniciarlo:
  - Leucocitos > 1500 x mm<sup>3</sup>, RAN > 500 x mm<sup>3</sup>, plaquetas > 50.000\* x mm<sup>3</sup>.
  - Ausencia de infección. Estudio metabólico y función renal compatibles.
- Si cumpliéndose estos requisitos el RAN es menor de 500 x mm<sup>3</sup>, debe usarse factor estimulante de colonias 300 mcg SC (G-CSF) hasta lograr RAN > de 1000 x mm<sup>3</sup>.
- Infusión para alcalinización de orina:  
Para el inicio de la infusión de metotrexato (MTX), se recomienda tener un pH urinario >7,5, para lo cual puede utilizarse el protocolo de la tabla 7. Al término de la infusión de MTX (24 horas), tomar niveles de MTX para definir dosis en siguientes infusiones. Así, si el nivel plasmático de MTX a las 24 horas es <20 uM, la dosis en la siguiente infusión será aumentada en un 50%.
- Rescate con Leucovorina:  
El rescate con leucovorina se realiza a partir de las 42-48 horas de iniciada la infusión de metotrexato. Si se dispone en el centro de niveles plasmáticos de metotrexato, se recomienda guiar la dosis de leucovorina de acuerdo a los niveles tomados a partir de la hora 60 (ver tablas 8 y 9). En caso de no tener disponibles los niveles, se recomienda dejar leucovorina en dosis fija de 50 mg cada 6 horas hasta completar 10 dosis en total.

#### 10.4.5. Protocolo II- Fase 1

- Se inicia 2 semanas después de terminado el protocolo M (ver tabla 10).
- Requisitos para iniciarlo:
  - Leucocitos > 2500 xmm<sup>3</sup>
  - RAN > 1000 xmm<sup>3</sup>
  - Plaquetas > 50.000 xmm<sup>3</sup>, ausencia de infección.
- Si RAN < 500 x mm<sup>3</sup> iniciar factor estimulante de colonias, 300 mcg/día SC hasta lograr RAN > 1000 x mm<sup>3</sup>.
- Si leucocitos < 500 ó RAN < 200 postergar dosis de vincristina y doxorubicina

#### 10.4.6. Protocolo II- Fase 2

- Se inicia 2 semanas después de terminada la fase 1 del protocolo II (ver tabla 11).
- Requisitos para iniciarlo:
  - Leucocitos > 1500 xmm<sup>3</sup>
  - RAN > 500 xmm<sup>3</sup>
  - Plaquetas > 50.000 xmm<sup>3</sup>, ausencia de infección.
- Requisitos para iniciar 2º bloque de citarabina:
  - RAN >500 xmm<sup>3</sup>, plaquetas > 30.000 xmm<sup>3</sup>.
  - Si RAN es < 500 x mm<sup>3</sup> iniciar factor estimulante de colonias 300 mcg/día SC hasta RAN > 500 x mm<sup>3</sup>.
- Se recomienda no interrumpir el block de 4 días una vez iniciado. Si es necesario suspenderlo, debe discontinuarse también la tioguanina completando en forma posterior dosis total de 840 mg/m<sup>2</sup>.

#### 10.4.7. Mantención

Se inicia 2 semanas después de terminado el protocolo II (ver tabla 12). La duración recomendada es de 24 meses, no existiendo evidencia en adultos de prolongar a 3 años (17). En centros donde esté disponible, se recomienda la medición de actividad de enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) previo al inicio de la mercaptopurina o en pacientes que hagan citopenias prolongadas asociadas al inicio del fármaco (18). En pacientes frágiles se puede adaptar la mantención retirando las quimio-terapias intratecales, como se planteaba en el protocolo PANDA 2014 para LLA-B entre 30-60 años. El control debe ser mensual con hemograma y pruebas hepáticas para mantener leucocitos entre 2000 - 3000 x mm<sup>3</sup> y RAN entre 1000 - 1500 x mm<sup>3</sup>, ajustando dosis de acuerdo a la tabla 13.

##### A. Requisitos para inicio de mantención

- Buenas condiciones generales PS/IK = sobre 90%
- Hemograma con al menos: leucocitos >1.000 x mm<sup>3</sup>, RAN > 500 x mm<sup>3</sup>, plaquetas >75.000 x mm<sup>3</sup>.
- Pruebas hepáticas normales
- Ausencia de infección
- Mielograma previo inicio que demuestre remisión completa. En ≤45 años se sugiere toma de muestra para enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo.

##### B. Interrupción de tratamiento de mantención

- Leucocitos <1.000 xmm<sup>3</sup>, infección. En caso de toxicidad hepática se recomienda hacer estudio virológico. Una vez superado el evento causal de suspensión se recomienda reiniciar a dosis escalonadas vigilando en forma semanal hemograma y analítica hepática.

### 10.4.8. Manejo de complicaciones

#### A. Compromiso de SNC

- LCR con blastos demostrados en el citológico o por citometría de flujo.
- Parálisis de pares craneanos o sintomatología focal evaluada por neurología.
- Imágenes sugerentes de compromiso de SNC por RNM.
- Los pacientes deben recibir QT intratecal con MTX, Ara C y betametasona, cada 3 días, hasta negativización del LCR demostrada por citología o citometría de flujo y luego 1-2 dosis más.

#### B. Coagulopatía por L - asparraginasa

- No es posible la profilaxis, por lo que se debe hacer vigilancia estricta. Ante la sospecha, estudio de coagulación completa y uso de plasma fresco o factores deficitarios. Suspender en forma definitiva la asparaginasa.

#### C. Toxicidad hepática y pancreatitis por L- asparraginasa

- Control semanal de función hepática y enzimas pancreáticas.
- Si se detecta elevación de enzimas y deterioro progresivo se deberá suspender la dosis siguiente de L-asparraginasa y evaluar para próximas dosis hasta normalización o tendencia a valores cercanos al basal.
- Si se produce una pancreatitis, tratar como cualquier pancreatitis aguda.

## 11. SEGUIMIENTO

#### A. Terminado el tratamiento de mantención

- Tomar mielograma de fin de tratamiento.
- Citar a primer control clínico con hemograma a los 30 días de terminado el tratamiento.
- Enfatizar consulta inmediata en caso necesario.

#### B. Periodicidad de controles posteriores

- Primer año: cada dos meses con hemograma.
- Segundo año: cada 3 meses con hemograma.
- Tercero a quinto año: cada 4 meses con hemograma.

## 12. CUIDADOS PALIATIVOS

Se indicarán:

- En caso de no calificar para tratamiento con quimioterapia.
- En caso de recaída, sin otra alternativa de tratamiento.
- En algunos casos puntuales, puede usarse radioterapia del SNC como tratamiento paliativo bajo decisión de comité oncológico.

### 13. RESUMEN DE DROGAS

Droga	Tipo de Financiamiento			
	GES	Comité DAC*	Ley Ricarte Soto	Podrían ser financiadas en el futuro
Bloqueadores de los receptores (5-HT3)	X			
Dexametasona	X			
Betametasona	X			
Vincristina	X			
Daunorrubicina	X			
Asparaginasa	X			
Rituximab		X		
Citarabina	X			
Metotrexato	X			
6-Mercaptopurina	X			
Ciclofosfamida	X			
Doxorrubicina	X			
Vincristina	X			
Tioguanina	X			

\*DAC= Drogas de Alto Costo

## REFERENCIAS

1. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med*. 1998 Aug;339(9):605-15.
2. Rivera GK, Pinkel D, Simone J V., Hancock ML, Crist WM. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia -- 30 Years' Experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society ; 1993 Oct;329(18):1289-95.
3. Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1413-20.
4. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):911-8.
5. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, Marks DI, McMillan AK, Menne TF, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: Toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2017;31(1):58-64.
6. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2008;113(8):2097-101.
7. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): Results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol*. 2012;
8. Thomas DA, Brien SO, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;113(25):6330-7.
9. Maury S, Huguet F, Leguay T, Lacombe F, Maynadié M, Girard S, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010;95(2):324-8.
10. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome - Negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(24):3880-9.
11. Wolach O, Amitai I, DeAngelo DJ. Current challenges and opportunities in treating adult patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2017;179(5):705-23.
12. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1044-53.
13. Hoelzer D, Gökbuget N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. Elsevier B.V.; 2012;26(1):25-32.
14. Vidriales M-B. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value. *Blood*. 2003;101(>12):4695-700.

15. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Montesinos P, Sarrà J, González-Campos J, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: Final results of the PETHEMA . J Clin Oncol. 2014;32(15):1595-604.
16. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, Stella-Holowiecka B, Piatkowska-Jakubas B, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD study. Br J Haematol. 2008;142(2):227-37.
17. Larson R a. No Title. Wolters Kluwer; 2018.
18. Knepper TC, McLeod HL. Heritage-specific mechanisms for cancer adverse reactions: One gene does not explain the world. J Clin Oncol. 2015;33(11):1230-1.
19. Guerra C, Puga B, Molina J. Protocolo Clínico de Leucemia linfoblástica B Philadelphia (-), 30 - 60 años. 2010. MINSAL.

## ANEXOS

Tabla 1. Protocolo I Fase 1

Orden	Medicamento	Dosis	Día	Vía	Vía y tiempo Administración Observaciones
0	Bloqueadores de los receptores (5-HT3)	8 mg hrs	1, 8, 15, 22, 29	EV	Bolo / 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup> / día	1 al 7 y 13 al 16	EV	Fraccionado cada 12 hrs Hemogluco test c/6 hrs + insulina cristalina según esquema local Omeprazol 20 mg VO día (o EV)
2	Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> / día (dosis máxima 2 mg)	8, 16, 23 y 30 al menos 12 hrs. post asparraginasa	EV	S.F. 100 ml en 30 minutos. Vesicante Administrar a temperatura ambiente.
3	Daunorrubicina	45 mg/m <sup>2</sup> / día	8,15,22 y 29	EV	SG 5 % o S.F. 250 ml en 60 min. Ondansetrón 8 mg EV pre Dauno y c/ 8 hrs SOS mismos días. Proteger de la luz. Vesicante
4	Asparraginasa (excluir en ≥50-55 años y pacientes frágiles)	10.000 UI/m <sup>2</sup>	15, 17, 19, 22, 24, 26 y 29	IM o EV	Ver tablas 2 y 3
5	Rituximab (Sólo en LLA CD20+ y < 55 años)	375 mg/m <sup>2</sup>	1	EV	Premedicar 30 minutos antes con -Paracetamol 1 gr VO, -Betametasona 4 mg EV, -Clorfenamina 10 mg EV y -Ondansetrón 8 mg EV. Primera administración: hacer en 4 horas para observar reacción alérgica. Segunda administración en adelante 2-4 horas.
6	Betametasona Citarabina Metotrexato	4 mg 50 mg 12 mg	8 y 22	IT**	No exceder 6 cc. total Ver tabla 4

**Tabla 2. Consideraciones prácticas en relación a uso de asparaginasa no pegilada**

Consideración	Observaciones
<b>Preparación</b>	En unidad centralizada
<b>Vía de administración</b>	IM: cuando es más de 2 ml de volumen, dividir en 2 sitios la administración. EV: administrar en 30 min en SF o SG al 5%.
<b>Momento de administración</b>	12 horas separadas de la vincristina.
<b>Test de sensibilidad (ver tabla 3)</b>	Recomendado previo a cada administración.
<b>Situaciones clínicas que ameritan suspensión</b>	Pancreatitis aguda
	Reacción alérgica. <i>No se recomienda cambiar a formas pegiladas porque también derivan de E. Coli.</i>
	Cetoacidosis diabética-síndrome hiperglicémico hiperosmolar
	Hiertrigliceridemia severa (>1000 mg/dl)
	Trombosis o hemorragia secundarias
<b>Situaciones clínicas que requieren precaución</b>	Diabetes mellitus tipo 2 compensada
<b>Suspensión relativa</b>	Pacientes frágiles o mayores de 50 años.

**Tabla 3. Preparación de test de sensibilidad para asparraginasa**

Orden	Procedimiento	Observaciones
<b>1</b>	Dosis de prueba	10 U de asparraginasa 0,1 ml, en jeringa de insulina vía intradérmica.
<b>2</b>	Observar al paciente durante 60 minutos	
<b>3</b>	Interpretación	Positivo: pápula $\geq$ 10 mm
		Negativo. pápula $\leq$ 10 mm
<b>4</b>	Administración de asparraginasa si test es negativo	
<b>5</b>	Observación por 4 horas	Independiente del resultado del test

**Tabla 4. Consideraciones prácticas en relación a quimioterapia intratecal (IT)**

Consideración	Observación
<b>Previo a punción lumbar (PL)</b>	Vaciar vejiga y recto del paciente
	Aseo de piel de zona de punción lumbar con agua jabonosa
	En caso de droga preparada in situ, chequeo previo de tipo de droga, formato de presentación y fechas de vencimiento mediante inspección visual.
	Chequear recuento de plaquetas: debe ser $\geq 50.000$ previo a procedimiento. Si es $\leq 50.000$ , transfundir 6 U de plaquetas previamente.
<b>Exámenes de LCR a tomar previo a administración de primera dosis de quimioterapia IT</b>	Físico-químico LCR (20 gotas/1 ml)
	Citología convencional (40-60 gotas/2-3 ml)
	Citometría de flujo (20-30 gotas/1-1,5 ml) en tubo acondicionado con anticoagulante EDTA -tapa lila- más preservante celular (Cellular Antigen Stabilisation Reagent ) (19) y enviar a centro de referencia.
<b>Posteriores al procedimiento</b>	Reposo en cama sin cabecera por 4-6 horas.

**Tabla 5. Protocolo I fase 2**

Orden	Medicamento	Dosis	Día	Vía	Vía y tiempo Administración Observaciones
<b>0</b>	Bloqueadores de los receptores (5-HT3)	8 mg hrs	1, 8,15, 22, 29	EV	En bolo de 100 ml SF. No menos de 15 min.
<b>1</b>	6-Mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup> /día	1 al 28	VO	A las 19:00 en ayuno
<b>2</b>	Ciclofosfamida	1000 mg/m <sup>2</sup> /día	1 y 28	EV	En SF o SG 5% 500 ml, en 60 min.
<b>3</b>	Citarabina *	75g/m <sup>2</sup> /día (4 bloques de 4 días)	2 al 5 8 al 11 15 al 18 22 al 25	EV	En SG 5 % 250 ml, 30 -60 mín. No fraccionar bloques
<b>4</b>	Rituximab (Sólo en LLA CD20+ y $\leq 50-55$ años)	375 mg/m <sup>2</sup>	1	EV	Premedicar 30 minutos antes con -Paracetamol 1 gr VO, -Betametasona 4 mg EV, -Clorfenamina 10 mg EV. -Ondansetrón 8 mg EV. Primera administración: en 4 horas para observar reacción alérgica. Segunda administración en adelante: 2-4 horas.
<b>5</b>	Betametasona Citarabina Metotrexato (MTX)	4mg 50 mg 12 mg	8 y 22	IT	No exceder 6cc total Ver tabla 4

\*Se recomienda no interrumpir el block de AraC de 4 días, una vez iniciado. Si es necesario suspender, debe discontinuarse también la mercaptopurina, por período similar, completando la dosis acumulativa planificada de 1.680 mg/m<sup>2</sup> (28 x 60 mg/m<sup>2</sup>) en forma posterior.

Tabla 6. Protocolo M

Orden	Medicamento	Dosis	Día	Vía	Vía y tiempo Administración Observaciones
0	Bloqueadores de los receptores (5-HT3)	8 mg hrs	8, 22, 36, 50	EV	En bolo de 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Metotrexato	1000 mg/m <sup>2</sup> o 2000 mg/m <sup>2</sup> (en pacientes menores de 50 años)	8, 22, 36 y 50	EV	Ver tablas 7, 8 y 9 En SF 1000 ml, 100 cc en 30' y luego 900 ml en 23:30 hrs, proteger de la luz.
2	Mercaptopurina	25 mg/m <sup>2</sup> /día	1 al 57	VO	A las 19:00 en ayuno
3	Leucovorina	Ver tablas 8 y 9.	48 hrs de finalizado MTX	EV	
4	Rituximab (Sólo en LLA CD20+ y ≤50-55 años)	375 mg/m <sup>2</sup>	1	EV	Premedicar 30 minutos antes con -Paracetamol 1 gr VO, -Betametasona 4 mg EV, -Clorfenamina 10 mg EV. -Ondansetrón 8 mg EV. Primera administración: en 4 horas para observar reacción alérgica. Segunda administración en adelante: 2-4 horas.
5	Betametasona Citarabina Metotrexato	4 mg 50 mg 12 mg	8, 22, 36 y 50	IT	No exceder 6 cc total Ver tabla 4

Tabla 7. Protocolo de alcalinización de orina para infusiones de metotrexato (MTX)

Acción	Observaciones
<b>Preparación de la infusión</b>	Suero glucosado 5% + KCl al 10% 1 gr/1000 cc + bicarbonato de sodio (BS) 2/3M 40-100 mEq/L (30-75 cc de bicarbonato de sodio 2/3 M cada 500 cc de suero glucosado 5%).
<b>Ajuste en preparación de acuerdo a pH urinario</b>	Aumentar 15 cc cada 500 cc de suero glucosado 5% hasta pH orina > 7.5, luego si pH <7.5 aumentar 15 cc BS, si pH >8.5 disminuir 15 cc BS.
<b>Administración</b>	Iniciar antes de 12 horas de iniciada la infusión de MTX empezar hidratación y alcalinización de orina por catéter venoso central. Luego mantener para lograr pH orina >7.5 hasta 48 horas luego de terminado MTX.
<b>Velocidad de infusión</b>	Primer día iniciar infusión con dosis programada a 250 cc/h hasta pH >7.5, luego una vez iniciado MTX pasar a 188 cc/h durante la infusión. Una vez terminada infusión de MTX, mantener a 200 cc/hora.

**Tabla 8. Protocolo de rescate con leucovorina considerando toma de niveles de metotrexato**

Momento	Protocolo	Observaciones
<b>Hora 0</b>	Inicio de infusión de metotrexato	De acuerdo a esquema adjunto
<b>Hora 24</b>	Término de infusión de metotrexato y toma de niveles plasmáticos de 24 horas	Si el nivel plasmático de MTX es <20 uM, la dosis en la siguiente infusión será aumentada en un 50%.
<b>Hora 48</b>	Iniciar leucovorina 10 mg/m <sup>2</sup> Cada 6 horas por 4 veces en SG 5% en 30 min	
<b>Hora 60</b>	Toma de niveles de metotrexato	Si el nivel plasmático de MTX de 60 horas es >0,1 uM, continuar dosis de leucovorina cada 6 horas según tabla 9 En caso de no disponer de niveles de MTX, dejar 50 mg cada 6 hrs.
<b>Días siguientes</b>	Leucovorina de mantención de acuerdo a niveles de MTX (ver tabla 9)	Tomar niveles de metotrexato cada 24 hasta que sea <0,1 uM

**Tabla 9. Ajuste de dosis de leucovorina de acuerdo a niveles plasmáticos de metotrexato tomados a partir de la hora 60**

Nivel de Metotrexato (uM)	Dosis de Leucovorina (mg/m <sup>2</sup> )
0,1-0,5	10
0,5-1,0	100
1,0-2,0	200

Tabla 10. Protocolo II fase 1

Orden	Medicamento	Dosis	Día	Vía	Vía y tiempo Administración Observaciones
0	Bloqueadores de los receptores (5-HT3)	8 mg hrs	8, 15, 22, 29	EV	En bolo de 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup>	1 al 7 y 13 al 16	VO	Fraccionado 2 veces al día. No administrar después de las 19 hrs. Omeprazol 20 mg vo
2	Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> /día (dosis máxima 2 mg)	8,15,22 y 29	EV	S.F.100 ml en 30 min. Lavar la vía con suero. VESICANTE Administrar a temperatura ambiente.
3	Doxorrubicina*	45 mg/m <sup>2</sup> /día	8,15,22 y 29	EV	SG 5% ó S.F.250 ml en 30 - 60 min Protección de la luz VESICANTE
4	Asparaginasa (excluir en ≥50-55 años y pacientes frágiles)	10.000 UI/m <sup>2</sup>	9,11,16 y 18	IM	Separado 12 hrs de Vincristina. Compresión x 15 minutos post Previo test de sensibilización
5	Rituximab (Sólo en LLA CD20+ y ≤50-55 años)	375 mg/m <sup>2</sup>	1	EV	Premedicar con paracetamol 1 gr VO, betametasona 4 mg EV, clorfenamina 10 mg EV y ondansetrón 8 mg EV. Primera administración en 4 horas para observar reacción alérgica. Segunda administración en adelante 2-4 horas.
6	Betametasona Citarabina Metotrexato	4 mg 50 mg 12 mg	8 y 22	IT	No exceder 6cc total. Ver tabla 4
7	Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> /día (dosis máxima 2 mg)	8,15,22 y 29	EV	S.F.100 ml en 30 min.Lavar la vía con suero. VESICANTE Administrar a temperatura ambiente.

Si RAN < 500 x mm<sup>3</sup> iniciar factor estimulante de colonias, 300 mcg/día SC hasta lograr RAN > 1000 x mm<sup>3</sup>.

\*Si leucocitos < 500 ó RAN < 200 postergar dosis de vincristina y doxorrubicina.

Tabla 11. Protocolo II fase 2

Orden	Medicamento	Dosis	Día	Vía	Vía y tiempo Administración Observaciones
0	Bloqueadores de los receptores (5-HT3)	8 mg hrs	1	EV	En bolo de 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> /día	1 al 15	VO	Ingerir a las 19 hrs en ayuno
2	Ciclofosfamida	1000 mg/m <sup>2</sup> /día	1	EV	SF. ó SG 5% 500 ml, 60 min.
3	Citarabina*	75 mg/m <sup>2</sup> /día (2 bloques de 4 días)	2 al 5 8 al 11	EV	S.F ó SG 5 % 250 ml 30-60 min. No fraccionar bloques
4	Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> /día (dosis máxima 2 mg)	14 y 21	EV	S.F.100 ml en 30 min. Lavar la vía con suero. VESICANTE Administrar a temperatura ambiente.
5	Rituximab (Sólo en LLA CD20+ y ≤50-55 años)	375 mg/m <sup>2</sup>	1	EV	Premedicar con paracetamol 1 gr VO, betametasona 4 mg EV, Clorfenamina 10 mg EV y ondansetrón 8 mg EV. Primera administración en 4 horas para observar reacción alérgica. Segunda administración en adelante 2-4 horas.
6	Betametasona Citarabina Metotrexato	4 mg 50 mg 15 mg	1 y 15	IT	No exceder 6cc total Ver tabla 4

**\*Uso de Citarabina:** Requisitos para iniciar 2º bloque: RAN >500 xmm<sup>3</sup> Plaquetas > 30.000 xmm<sup>3</sup>.

Si RAN es menor de 500 x mm<sup>3</sup> iniciar factor estimulante de colonias 300 mcg/día SC hasta RAN > 500 x mm<sup>3</sup>. Se recomienda no interrumpir el block de 4 días una vez iniciado. Si es necesario suspenderlo, debe discontinuarse también la Tioguanina completando en forma posterior dosis total de 840 mg/m<sup>2</sup>.

Tabla 12. Protocolo de Mantenimiento

Medicamentos	Dosis	Día de Administración	Vía	Observaciones
<b>Mercaptopurina (MP)</b>	75 mg/m <sup>2</sup> /día	Todos los días	VO	A las 19 hrs en ayuno
<b>Metotrexato*</b>	20 mg/m <sup>2</sup> /día	1 día a la semana	VO	Fraccionar en 2 a 3 dosis
<b>Vincristina</b>	1,5 mg/m <sup>2</sup> /día (dosis máx 2 mg)	Mensual	EV	S.F.50 ml en 20 minutos. Lavar la vía con suero. VESICANTE. Administrar a temperatura ambiente.
<b>Dexametasona</b>	6 mg/m <sup>2</sup>	5 días al mes	VO	Fraccionado 2 veces al día No administrar después de las 19 hrs En caso de no contar con dexametasona oral, se puede reemplazar por prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> al día
<b>Rituximab (Sólo en LLA CD20+ y ≤50-55 años)</b>	375 mg/m <sup>2</sup>	Cada 3 meses durante 2 años (8 dosis en total)	EV	Premedicar con paracetamol 1 gr VO, betametasona 4 mg EV, clorfenamina 10 mg EV y ondansetrón 8 mg EV. Administración en 2-4 horas.
<b>Metotrexato</b>	15 mg	Cada 3 meses durante 2 años (8 en total)	IT	No exceder 6 cc total Ver tabla 4
<b>Citarabina</b>	50 mg			
<b>Betametasona</b>	4 mg			

Tabla 13. Ajuste de dosis de drogas de mantenimiento de acuerdo a hemograma.

Leucocitos	<1.000 x mm <sup>3</sup>	1.000-2.000 x mm <sup>3</sup>	2.000 - 3000 x mm <sup>3</sup>	> 3000 x mm <sup>3</sup>
% Dosis de mercaptopurina y metotrexato	Suspender hasta recuperación	Reducir el 50%	Mantener misma dosis	Aumentar 25% dosis hasta lograr recuento indicado

