

**PETHEMA**

PROGRAMA ESPAÑOL de TERAPEUTICA EN HEMATOLOGIA  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA

**GEL-TAMO**

GRUPO ESPAÑOL DE LINFOMAS-TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

**PROTOCOLO ASISTENCIAL DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE  
LLA-B MADURA Y EL LINFOMA DE BURKITT (LB) EN PACIENTES  
ADULTOS (A PARTIR DE 18 AÑOS).  
BURKIMAB-14.**

**Código de protocolo:** BURKIMAB-14  
**Versión:** 9 de mayo de 2017

**NOTA IMPORTANTE:** este protocolo asistencial contiene modificaciones sobre la versión previa del protocolo (BURKIMAB-08).

**COORDINADORES:**

Josep-Maria Ribera Santasusana.

Servicio de Hematología Clínica

Institut Català d'Oncologia - Hospital Germans Trias i Pujol.

Carretera del Canyet s/n, 08916 Badalona.

Tel 93 497 89 87

FAX 93 497 89 95

Correo electrónico: jribera@iconcologia.net

Juan-Manuel Sancho Cía.

Servicio de Hematología Clínica

Institut Català d'Oncologia - Hospital Germans Trias i Pujol.

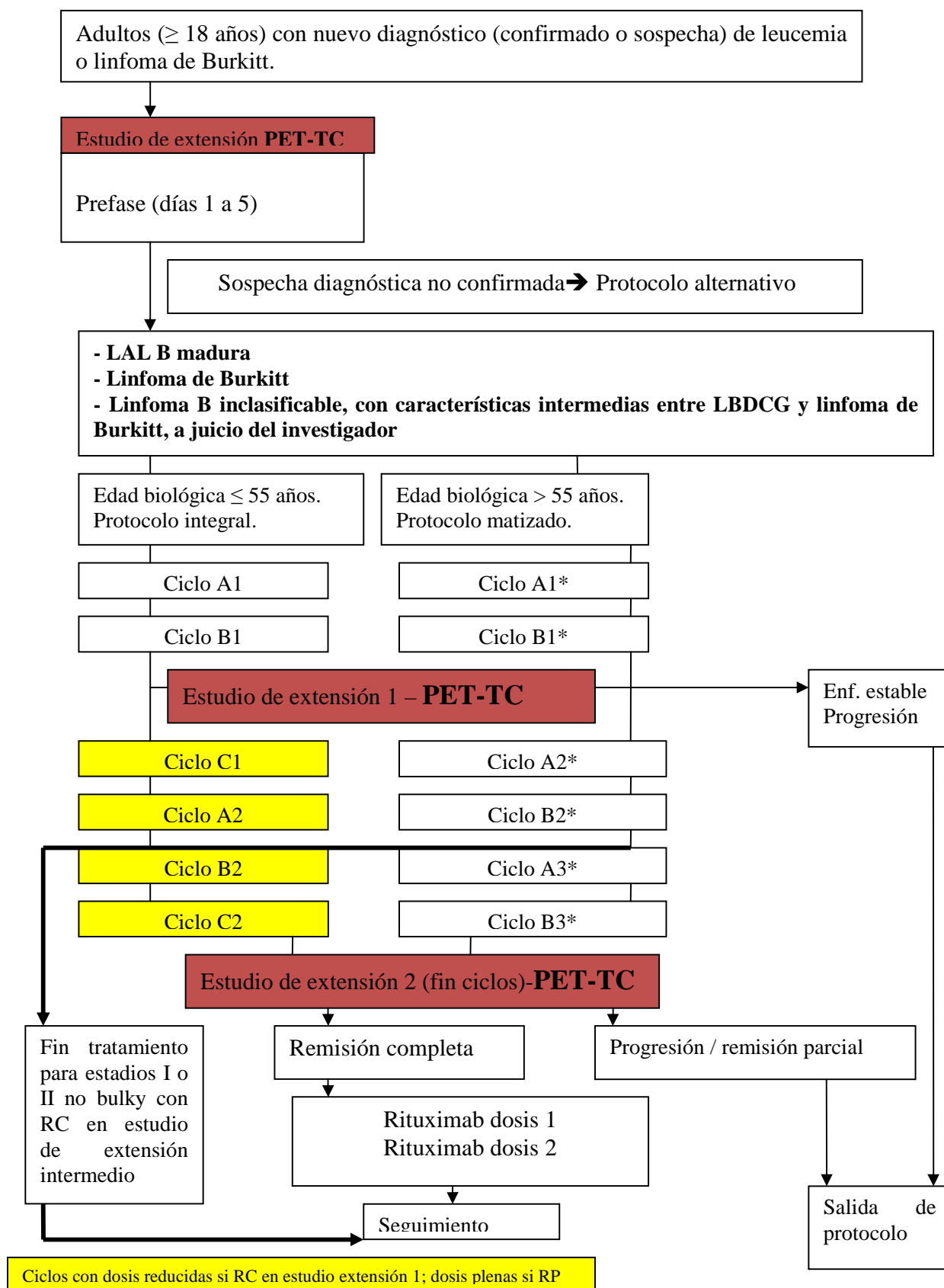
Carretera del Canyet s/n, 08916 Badalona.

Tel 93 497 89 87

FAX 93 497 89 95

Correo electrónico: jsancho@iconcologia.net

### ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO



## **RESUMEN**

**Tipo de protocolo.** Protocolo asistencial abierto a hospitales de los Grupos Cooperativos PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) y GEL-TAMO (Grupo Español de Linfomas-Trasplante de Médula Osea). Este protocolo constituye modificaciones sobre la versión anterior del protocolo (BURKIMAB-08). Adicionalmente existe un estudio observacional para pacientes incluidos en el protocolo (**Código.** PET/TC-BURKIMAB-14) para evaluar la relevancia pronóstica de las evaluaciones por PET/TC que incluye registro de datos básicos de diagnóstico y seguimiento y requiere consentimiento informado específico.

**Coordinadores.** Los Dres. Josep-M<sup>a</sup> Ribera Santasusana y Juan-Manuel Sancho Cía (Servicio de Hematología Clínica del Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), en nombre de los Grupos Cooperativos PETHEMA y GEL-TAMO, respectivamente, se responsabilizarán del mantenimiento y actualización del registro, así como de efectuar análisis periódicos de los datos para confirmar que el protocolo cumple requisitos de eficacia y seguridad.

**Título.** PROTOCOLO ASISTENCIAL PARA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LLA-B MADURA Y EL LINFOMA DE BURKITT (LB) EN PACIENTES ADULTOS.

**Código.** BURKIMAB-14

**Centros participantes.** Abierto a todos los hospitales que participan en los estudios de PETHEMA y GEL-TAMO.

**Enfermedad en estudio.** Leucemia aguda linfoblástica de células B maduras (LLA-B) y linfoma de Burkitt (LB). A criterio del investigador pueden tratarse con este protocolo los pacientes con linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) y LB.

**Duración del tratamiento.** Aproximadamente 24 semanas. Los pacientes se seguirán durante un mínimo de 3 años.

## **INDICE**

|  |        |
|--|--------|
| 1. Introducción.   | Pag 6  |
| 2. Fundamento científico de la modificación del protocolo<br>BURKIMAB-08 | Pag 7  |
| 3. Selección de pacientes. Criterios de inclusión y de exclusión         | Pag 13 |
| 4. Criterios diagnósticos  | Pag 14 |
| 5. Pruebas iniciales   | Pag 17 |
| a. Imprescindibles   |        |
| b. Recomendables y opcionales  |        |
| 6. Criterios de respuesta  | Pag 18 |
| 7. Duración estimada de la versión actual del protocolo                  | Pag 21 |
| 8. Descripción del tratamiento   | Pag 21 |
| a. Plan general  |        |
| b. Prefase   |        |
| c. Ciclos  |        |
| d. Fin de tratamiento y seguimiento                                      |        |
| e. Tratamiento de la infiltración inicial del SNC                        |        |
| 9. Consideraciones importantes durante los ciclos de tratamiento         | Pag 29 |
| 10. Consideraciones sobre el empleo de fármacos                          | Pag 30 |
| 11. Tratamientos de soporte  | Pag 33 |
| 12. Referencias bibliográficas   | Pag 34 |
| 13. Anexo I. Esquema general del protocolo                               | Pag 36 |
| 14. Anexo II. Escala ECOG  | Pag 37 |
| 15. Anexo III. Escala de toxicidad                                       | Pag 38 |
| 16. Anexo IV. Criterios de Respuesta (Cheson 2007)                       | Pag 39 |

## 1. INTRODUCCIÓN

El linfoma de Burkitt (LB) se define como un linfoma con fenotipo de célula B madura altamente agresivo, que cursa habitualmente con grandes masas tumorales y frecuente afección extraganglionar, descrito por Dennis Burkitt en 1958. Los casos con infiltración de médula ósea (MO) >20% se denominan leucemia linfoblástica B madura o leucemia de Burkitt (LLA-B), aunque las características genéticas y biológicas y el enfoque terapéutico son comunes (1). De hecho, la clasificación de la OMS vigente (2) ya no hace distinción entre las dos entidades.

Se trata de una enfermedad poco frecuente, que representa menos del 1-2% de todos los linfomas en el mundo occidental. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por masas de crecimiento rápido y síndrome constitucional de instauración rápida. Se distinguen tres contextos clínicos diferenciados (1):

- Endémico: en niños de África ecuatorial, especialmente en zonas endémicas de malaria. En su etiopatogenia está implicado el virus de Epstein-Barr. Se presenta en forma de masas voluminosas en mandíbula y abdomen.
- Esporádico: sin distribución geográfica definida, representa la variedad más frecuente en nuestro entorno. La localización extraganglionar más frecuente es el intestino, aunque también pueden verse afectados riñones, páncreas, bazo, y ovarios. En un tercio de pacientes hay infiltración de MO y en casi un 20% afección del sistema nervioso central (SNC).
- Asociado a inmunodeficiencia: afecta sobre todo a personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), habitualmente con recuentos de linfocitos CD4 relativamente conservados (>200/ $\mu$ L), a diferencia de otras neoplasias asociadas al VIH.

Analíticamente pueden objetivarse citopenias si hay infiltración de MO, mientras que en la bioquímica destacan valores elevados de lácticodehidrogenasa (LDH), uratos y, en ocasiones, datos de lisis tumoral espontánea (acidosis metabólica,  $\uparrow$ K,  $\uparrow$ P,  $\downarrow$ Ca e insuficiencia renal de grado variable).

La caracterización morfológica, fenotípica y genética de la célula de Burkitt en cualquier localización establece el diagnóstico. En sangre periférica las células blásticas son de tamaño intermedio, con núcleo con múltiples nucléolos y citoplasma basófilo y sin granulación. En MO o en ganglio las células blásticas forman un tejido de aspecto uniforme, con basofilia intensa. Se observan imágenes de histiocitos de citoplasma claro que fagocitan detritus celulares derivados de la alta tasa de replicación celular (imagen en “cielo estrellado”). El fenotipo característico es CD20+ (intenso), CD10+, CD19+, CD22+, CD79a+, Bcl-6 +, CD34-, CD5-, CD23-, TdT-, con un alto índice proliferativo (Ki-67 95-100%). Desde el punto de vista genético se observa en un 80% de casos la t(8;14) (yuxtaposición del gen *C-MYC* del cromosoma 8 con promotores del gen *IgH* en el cromosoma 14), mientras que en el 20% restante se observan la t(2;8)(p12;q24) ó t(8;22)(q24;q11) (el gen *C-MYC* se yuxtapone a promotores de las cadenas ligeras kappa o lambda de las inmunoglobulinas, respectivamente). Dichas traslocaciones comportan una sobreproducción de ARNm de la proteína c-myc.

Las exploraciones complementarias para el estudio de extensión, sobre todo en lo que concierne al LB, son comunes a las de cualquier otro linfoma. Es imprescindible el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) dada la elevada frecuencia de infiltración en SNC. Varios estudios recientes (3-5) han señalado la utilidad de la incorporación de técnicas más sensibles, como la tomografía por emisión de positrones

combinada con tomografía computarizada (PET-TC), en la estadificación inicial y en la evaluación de la respuesta tras el tratamiento en pacientes con LB. En un estudio de la clínica Mayo (3) que incluyó todos los pacientes con LB tratados entre 2003 y 2006, la sensibilidad y especificidad de la PET-TC para las lesiones ganglionares fue del 100% y 96%, respectivamente, y para las lesiones extraganglionares del 100% y 94%, respectivamente. La media de SUVmax para las lesiones captantes fue de 15,7 (extremos 6,9-21,7, mediana 18,5), en el caso de las lesiones ganglionares y de 14,2 (extremos 6,2-24,3, mediana 12,4), en el caso de las extraganglionares, resultados similares a los descritos por Zeng et al (4). En otro estudio, que incluyó 13 pacientes consecutivos con LB e infección por VIH (5), la PET/TC inicial demostró afección adicional a la demostrada por la evaluación convencional en 4 de 5 pacientes, a la vez que una PET/TC negativa en la evaluación de la respuesta se asoció a un pronóstico favorable.

En resumen, estos estudios, aunque con un número de pacientes escaso, señalan la conveniencia de incorporar la PET/TC en la evaluación inicial y en la determinación de la respuesta de los pacientes con LB.

El tratamiento se basa en dosis elevadas de ciclofosfamida, metotrexato y citarabina en ciclos de corta duración, con el mínimo intervalo posible entre ciclos (6-10), además de quimioterapia intratecal como profilaxis de la recaída neuromeningea (la radioterapia craneal o craneoespinal como profilaxis está siendo eliminada por la mayor parte de grupos). En estudios recientes la inclusión de rituximab en los ciclos de quimioterapia se ha asociado a resultados muy prometedores (11-13). Es fundamental la prevención del síndrome de lisis tumoral (hiperhidratación y profilaxis de la nefropatía por uratos), además de un adecuado soporte transfusional y tratamiento de las complicaciones infecciosas. Con ello se consiguen tasas de remisión completa (RC) entre un 65%-95% (y prácticamente en la totalidad de enfermos en estadios localizados), con probabilidades de supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 50%-85% y de supervivencia global (SG) de un 70%-80%. Las recaídas son poco frecuentes y ocurren generalmente antes de un año. El tratamiento de rescate suele ser, en estos casos, poco eficaz, aunque los tratamientos basados en citarabina, ifosfamida o cisplatino han demostrado cierta eficacia. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autogénico o alogénico es una opción en pacientes con recaída quimiosensible, si bien no se ha podido demostrar de forma convincente un efecto “injerto contra linfoma” en el LB (1).

## **2.- FUNDAMENTO CIENTÍFICO DE LA MODIFICACIÓN DEL PROTOCOLO BURKIMAB-08**

En su versión original (BURKIMAB-08) (11) se pretendió incrementar la eficacia del protocolo anterior (PETHEMA LAL-3/97) (14) con las medidas siguientes:

- Reducción de la dosis de metotrexato de 3 g/m<sup>2</sup> a 1,5 g/m<sup>2</sup>
- Administración de un nuevo ciclo de consolidación con dosis altas de citarabina
- Administración de G-CSF después de cada bloque terapéutico
- Reducción de la duración del tratamiento en pacientes en estadios localizados
- Adición de rituximab a cada ciclo de quimioterapia

- Radioterapia en las siguientes situaciones
  - Pacientes con masas residuales post-quimioterapia (36 Gy al finalizar la quimioterapia).
  - Pacientes con RC no segura o RP después de 6 ciclos (misma dosis y momento de administración que en el caso anterior)
  - Pacientes con afectación inicial del SNC (irradiación craneal tras completar la quimioterapia).
  
- Estratificación según la edad biológica.

En el momento del análisis final del protocolo (11) se incluyeron 118 pacientes (80 VIH-negativos y 38 VIH-positivos), cuyas principales características se indican a continuación:

|  |                            | VIH positivos<br>(n=38) | VIH negativos<br>(n=80) | Todos<br>(n=118) | P     |
|--|----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|-------|
| <b>Sexo, varón n(%)</b>                              |                            | 31(82%)                 | 54(68%)                 | 85(72%)          | 0.129 |
| <b>Edad, mediana [extremos]</b>                      |                            | 42[20;58]               | 47[15;83]               | 44[5;83]         | 0.111 |
| <b>Diagnóstico, n(%)</b>                             | <b>Linfoma de Burkitt</b>  | 34(90%)                 | 59(74%)                 | 93(79%)          | 0.057 |
|  | <b>Leucemia de Burkitt</b> | 4(10%)                  | 21(26%)                 | 25(21%)          |       |
| <b>Estadio, n(%)</b>                                 | <b>No bulky I-II</b>       | 5(13%)                  | 21(26%)                 | 26(22%)          | 0.154 |
|  | <b>II(bulky), III-IV</b>   | 33(87%)                 | 59(74%)                 | 92(78%)          |       |
| <b>ECOG ≥2, n(%)</b>                                 |                            | 21(55%)                 | 34/79(43%)              | 55(47%)          | 0.240 |
| <b>Afección extranodal (≥2 localizaciones), n(%)</b> |                            | 17(45%)                 | 38(48%)                 | 55(47%)          | 0.845 |
| <b>Infiltración SNC, n(%)</b>                        |                            | 3(8%)                   | 11(14%)                 | 14(12%)          | 0.544 |
| <b>Enfermedad voluminosa, n(%)</b>                   |                            | 14(37%)                 | 17(21%)                 | 31(26%)          | 0.079 |
| <b>LDH elevada, n(%)</b>                             |                            | 37(97%)                 | 69/78(89%)              | 106/116(91%)     | 0.162 |
| <b>IPI ajustado a la edad, n(%)</b>                  | <b>Bajo</b>                | 1(3%)                   | 5/78(6%)                | 6/116(5%)        | 0.203 |
|  | <b>Bajo-intermedio</b>     | 3(8%)                   | 14/78(18%)              | 17/116(15%)      |       |
|  | <b>Intermedio-alto</b>     | 14(37%)                 | 32/78(41%)              | 46/116(40%)      |       |
|  | <b>Alto</b>                | 20(52%)                 | 27/78(35%)              | 47/116(40%)      |       |



Los principales resultados del tratamiento en los 118 pacientes valorables para el análisis se indican a continuación:

| Variable                    | VIH positivos | VIH negativos | Total       |
|-----------------------------|---------------|---------------|-------------|
| <b>Pacientes evaluables</b> | 38            | 80            | 118         |
| <b>Abandono precoz</b>      | -             | 2 (3%)        | 2 (2%)      |
| <b>Muerte en inducción</b>  | 5 (13%)       | 4 (5%)        | 9 (8%)*     |
| <b>Fracaso</b>              | 2 (5%)        | 4 (5%)        | 6 (5%)      |
| <b>Remisión completa</b>    | 31 (82%)      | 70 (87%)      | 101 (85%)   |
| <b>Recaída</b>              | 2 (6%)        | 5 (7%)        | 7 (7%)      |
| <b>Muerte en remisión</b>   | 5 (16%)*      | 4 (6%)*       | 9 (9%)**,** |

\*Infección fúngica sistémica (n=3, *Scedosporium prolificans*, *Geotrichum capitatum* y *Candida glabrata*), shock séptico (n=4) y neumonía bilateral (n=2).

\*\**Aspergillus spp.* (n=2), *Candida albicans* (n=1), sepsis por Gram-negativos (n=4, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* [n=2]), hemorragia SNC (n=1), neumonía (n=1).

\*\*\*6 pacientes murieron en C1, 1 en A2, 1 en B2 y 1 en C2.

De ellos, llama la atención una tasa de muerte en inducción del 8% (que puede considerarse como esperable en pacientes adultos), pero hubo un 9% de muertes durante el tratamiento en pacientes que se hallaban en remisión, una frecuencia que sin duda es elevada.

Aparte de la mortalidad, se observó una elevada toxicidad durante los ciclos, que, aunque fue significativamente mayor en los pacientes VIH-positivos, impactó en la calidad de vida de los pacientes y comportó reducciones de dosis y demora en la administración de los ciclos de tratamiento en una proporción significativa de casos.

En la siguiente tabla figuran los principales datos relativos a la toxicidad de grado III-IV en los pacientes menores de 55 años:

|   | VIH positivos (n=35) |                  |                  | VIH negativos (n=56) |                  |                  |
|---|----------------------|------------------|------------------|----------------------|------------------|------------------|
|   | Ciclos A             | Ciclos B         | Ciclos C         | Ciclos A             | Ciclos B         | Ciclos C         |
| <b>Número de ciclos</b>   | 59                   | 50               | 47               | 104                  | 94               | 90               |
| <b>Neutropenia<sup>(1)</sup></b><br>Días (mediana [extremos])     | 57/58<br>8[1;24]     | 38/45<br>5[1;19] | 39/41<br>6[1;17] | 89/104<br>6[1;25]    | 42/91<br>5[1;15] | 63/90<br>4[1;19] |
| <b>Trombocitopenia<sup>(2)</sup></b><br>Días (mediana [extremos]) | 47/58<br>6[1;20]     | 24/44<br>6[1;22] | 31/41<br>6[1;31] | 74/104<br>4[1;25]    | 22/91<br>4[1;22] | 46/89<br>3[1;38] |
| <b>Hepática<sup>(3)</sup></b>                                     | 8/55                 | 1/43             | 0                | 4/102                | 2/90             | 1/83             |
| <b>Renal</b>  | 2/55                 | 0                | 0                | 3/102                | 1/90             | 0                |

|   |       |       |       |        |       |       |
|---|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| <b>Neurológica</b>                        | 2/55  | 2/43  | 0     | 0      | 0     | 2/83  |
| <b>Gastrointestinal</b>                   | 1/55  | 0     | 0     | 0      | 1/90  | 0     |
| <b>Mucositis<sup>(4)</sup></b>            | 22/55 | 23/46 | 11/42 | 11/99  | 11/90 | 5/82  |
| <b>Síndrome de lisis tumoral</b>          | 2/32  | -     | -     | 3/55   | -     | -     |
| <b>Infección<sup>(5)</sup></b>            | 35/59 | 27/49 | 23/45 | 37/104 | 24/94 | 15/87 |
| <b>Muerte por infección<sup>(6)</sup></b> | 6/59  | 1/49  | 3/45  | 1/104  | 0     | 2/87  |
| <b>Otras</b>                              | 7/55  | 3/44  | 2/42  | 1/102  | 0     | 2/83  |

<sup>(1)</sup> Diferencias significativas entre grupos VIH y no-VIH en Ciclos A, B y C (p=0.007, p<0.001 y p=0.001).

<sup>(2)</sup> Diferencias significativas entre grupos VIH y no-VIH en Ciclos B y C (p=0.001 y p=0.012).

<sup>(3)</sup> Diferencias significativas entre grupos VIH y no-VIH en Ciclos A (p=0.026).

<sup>(4)</sup> Diferencias significativas entre grupos VIH y no-VIH en Ciclos A, B y C (p<0.001, p<0.001 y p=0.003).

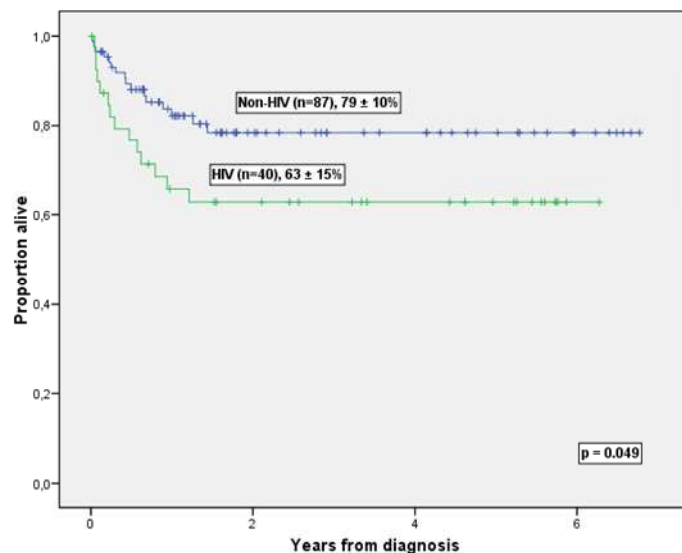
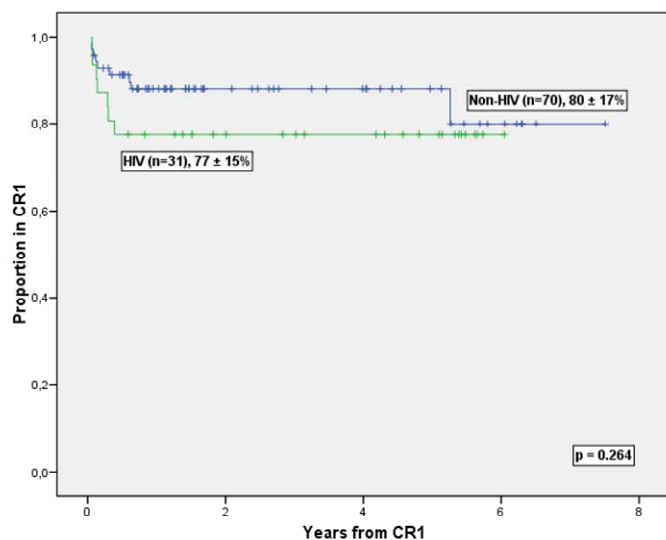
<sup>(5)</sup> Diferencias significativas entre grupos VIH y no-VIH en Ciclos A, B y C (p=0.005, p=0.001 y p<0.001).

<sup>(6)</sup> Diferencias significativas entre grupos VIH y no-VIH en Ciclos A (p<0.003).

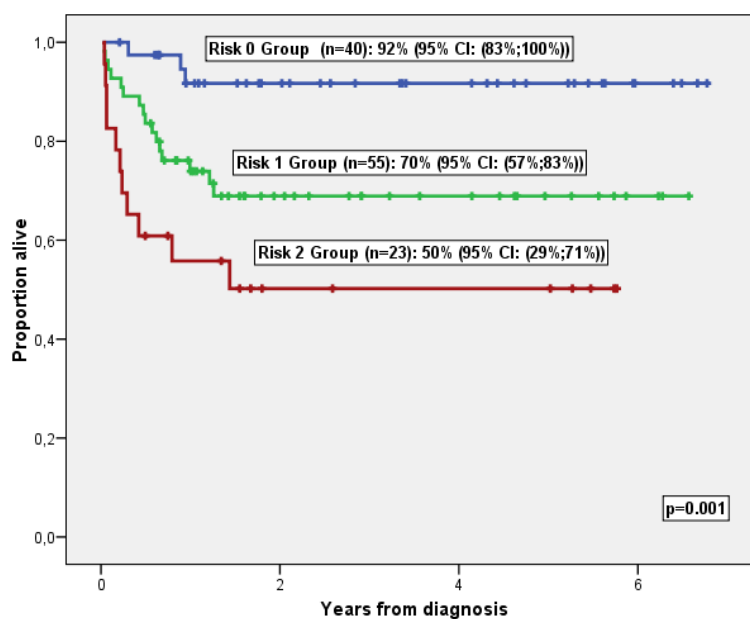
En la siguiente tabla figuran los principales datos relativos a la toxicidad de grado III-IV en los pacientes de edad igual o superior a 55 años:

|   | VIH positivos (n=3) |               | VIH negativos (n=24) |                  | p        |          |
|---|---------------------|---------------|----------------------|------------------|----------|----------|
|   | Ciclos A            | Ciclos B      | Ciclos A             | Ciclos B         | Ciclos A | Ciclos B |
| <b>Número de ciclos</b>                             | 9                   | 8             | 58                   | 56               |          |          |
| <b>Neutropenia</b><br>Días (mediana [extremos])     | 9/9<br>4[1;12]      | 8/8<br>4[1;7] | 38/54<br>6[1;28]     | 31/51<br>4[1;12] | 0.097    | 0.042    |
| <b>Trombocitopenia</b><br>Días (mediana [extremos]) | 5/9<br>2[2;3]       | 3/8<br>2[2;5] | 26/54<br>6[1;25]     | 15/51<br>4[1;19] | 0.732    | 0.690    |
| <b>Hepática</b>                                     | 0                   | 0             | 2/56                 | 1/53             |          |          |
| <b>Renal</b>  | 0                   | 0             | 2/56                 | 0                |          |          |
| <b>Neurológica</b>                                  | 2/9                 | 0             | 0                    | 0                |          |          |
| <b>Mucositis</b>                                    | 2/9                 | 2/8           | 7/55                 | 10/51            |          |          |
| <b>Síndrome de lisis tumoral</b>                    | 0                   | -             | 3/23                 | -                |          |          |
| <b>Infección</b>                                    | 3/9                 | 0             | 20/57                | 14/51            |          |          |
| <b>Muerte por infección</b>                         | 1/9                 | 0             | 3/57                 | 0                |          |          |
| <b>Otras</b>  | 0                   | 0             | 1/56                 | 1/53             |          |          |

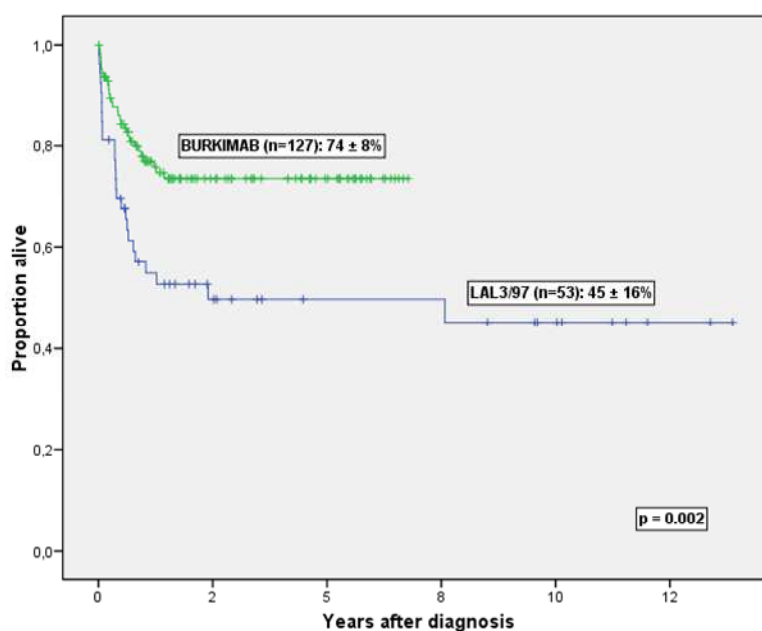
A pesar de su elevada toxicidad, los resultados del protocolo, medidos en términos de supervivencia, pueden considerarse satisfactorios. Tras una mediana de seguimiento de 2,5 años, no se observaron diferencias significativas en las probabilidades de SLE y SG a 4 años (77% y 63% para los pacientes VIH positivos y 80% y 78% para los VIH negativos, respectivamente). En las siguientes figuras se observa la SLE y la SG de la serie, considerando de forma separada los pacientes con infección por el VIH y sin ella.



El mal estado general y la infiltración de MO, pero no la edad avanzada, se asociaron con una menor SG, permitiendo la definición de 3 grupos pronósticos, con SG que osciló entre el 50% y el 92%.



Al comparar los resultados del protocolo BURKIMAB-08 con los del protocolo precedente (LAL3/97) se observó una mejoría significativa de la supervivencia



## OBJETIVOS DE LA MODIFICACION DEL PROTOCOLO

En base a los resultados de eficacia y toxicidad del anterior protocolo BURKIMAB-08 (11), los objetivos del actual protocolo BURKIMAB-14 son:

- Disponer de un protocolo asistencial único, de ámbito nacional, para el tratamiento de una entidad relativamente infrecuente (LLA-B/LB) en los hospitales colaboradores de los grupos PETHEMA y GEL/TAMO.
- Confirmar los resultados de eficacia del estudio BURKIMAB-08 tras efectuar una modificación de dosis en las pautas de tratamiento.
- Reducir la toxicidad, en especial la mortalidad en RC de los pacientes de edad < 55 años, mediante reducción de dosis en ciclos siguientes a la evaluación intermedia.
- Incorporar la PET/TC como herramienta para el estudio de extensión y la evaluación de la respuesta en los pacientes con LB.

### 3. SELECCIÓN DE PACIENTES. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

El protocolo está diseñado en función de la práctica vigente para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica del tipo de LLA-B madura, o LB en pacientes adultos.

A criterio de cada centro, el protocolo puede emplearse también para pacientes con linfoma B inclasificable con características intermedias entre LBDCG y LB.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Leucemia aguda linfoblástica del tipo de LAL-B madura, o LB tratados de nuevo diagnóstico. A criterio del investigador también podrán incluirse pacientes con linfoma B inclasificable con características intermedias entre LBDCG y LB.
2. Candidatos a tratamiento intensivo
3. Edad  $\geq$  18 años.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Complicaciones graves no relacionadas con LAL3/LB que impidan emplear el tratamiento intensivo de referencia (ver protocolo BURKIMAB-14):
  - Complicaciones graves, no controlables, por ejemplo: sepsis, neumonía con hipoxia, shock o hemorragia, al establecer el diagnóstico
  - Insuficiencia renal no condicionada por el linfoma/leucemia
  - Insuficiencia cardiaca o hepática grave
  - Enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva grave que no permite tratar al paciente con quimioterapia intensiva
  - Linfoma secundario tras quimioterapia o radioterapia previa o trasplante de órganos, o segundo tumor maligno en actividad
  - Alergia conocida a proteínas extrañas.
2. Tratamiento previo con citostáticos de la LLA-B o del LB (Excepción: administración a corto plazo de glucocorticoides  $\leq$  7 días, administración única de vincristina o ciclofosfamida, o de un ciclo de CHOP).
3. Embarazo/lactancia.
4. Enfermedad psiquiátrica grave u otros trastornos que puedan interferir o condicionar el tratamiento, exploraciones complementarias y seguimiento.
5. Falta de soporte familiar o social adecuado, que puedan interferir o condicionar el tratamiento y las exploraciones complementarias del paciente.

#### 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

##### LAL3, LB clásico y linfoma B inclasificable

Se emplearán los criterios diagnósticos de la OMS (WHO) de 2008 (2) para diagnosticar a un paciente como afecto de una leucemia o linfoma de Burkitt y, en consecuencia, como potencial candidato a tratamiento según el protocolo.

Por tanto, se deberá demostrar la presencia de células B maduras de fenotipo característico (CD19, CD20, CD79a o CD22 además de IgM en membrana con restricción de cadena ligera y negatividad para TdT, CD34, CD5 y CD23) y alguna de las traslocaciones características por citogenética convencional [ t(8;14), t(2;8) o t(8;22) ] o traslocación de *MYC* por alguna técnica alternativa (FISH) en una muestra citológica (médula ósea, LCR, líquido pleural o ascítico o PAAF de masa) o bloque de tejido (masa o biopsia de médula ósea).

Para el diagnóstico de linfoma B inclasificable con características intermedias entre LBDCG y LB se emplearán los criterios diagnósticos especificados en la última clasificación de la OMS (2). Estos enfermos únicamente se incluirán en este protocolo a criterio del médico responsable.

##### Estudio fenotípico recomendado

|                 | cCD22    | CD19     | CD79a    | CD34     | CD10     | TdT      | sCD22    | CD20     | CD38     | CD45     | μC       | sIg      |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Pro-B           | +        | ±        | +        | +        | -        | +        | ±        | -        | ++       | ±        | -        | -        |
| Comun           | +        | +        | +        | ±        | ++       | +        | +        | ±        | +        | ±        | -        | -        |
| Pre-B           | +        | +        | +        | -        | +        | +        | +        | +        | ±        | +        | +        | - / ±    |
| <b>B madura</b> | <b>+</b> | <b>±</b> | <b>+</b> | <b>-</b> | <b>±</b> | <b>±</b> | <b>±</b> | <b>+</b> | <b>±</b> | <b>+</b> | <b>-</b> | <b>+</b> |

##### Estudio genético recomendado

1. Convencional (cultivo de 24 h y bandas G).
2. Análisis FISH para estudio de los siguientes reordenamientos *bcl-2*, *bcl-6* y *c-myc*.
3. Genética molecular para estudio de reordenamiento clonal de las cadenas pesadas de las Ig (IgH) y de las ligeras kappa o lambda.

La toma de material para el análisis cromosómico **debe realizarse antes de iniciar** el tratamiento citorreductor. En pacientes con leucemia de Burkitt se necesita siempre **aspirado de médula ósea**, ya que en aproximadamente el 25 % de los casos no se consigue demostrar anomalías cromosómicas en sangre periférica.

### Estudio de extensión

**A: LLA-B.** Se realizará aspirado de médula ósea con estudios citológico, citoquímico, de inmunofenotipo, citogenético y molecular, con las recomendaciones efectuadas anteriormente. Asimismo, se efectuará estudio del LCR (se recomienda estudio mediante citología y citofluorometría).

### **B: LB y linfoma B inclasificable con características intermedias entre LB y LBDCG**

- Obligatorios: PET-TC, estudio de LCR (se recomienda estudio mediante citología y citofluorometría) y biopsia de médula ósea.
- Opcionales en función de valoración clínica: estudio por RM, biopsia hepática u otras exploraciones de imagen o invasivas.

El estadio se determinará según la **clasificación de Ann-Arbor:**

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Estadio I:</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Afectación de una región ganglionar única o</li><li>• Existencia de un foco extraganglionar localizado único (E)</li></ul>  |
| <b>Estadio II:</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Afectación de 2 ó más regiones ganglionares a un lado del diafragma</li><li>o</li><li>• Afectación de un foco extraganglionar localizado (E) con afectación de una o varias regiones ganglionares a un lado del diafragma</li><li>o</li><li>• Existencia de varios focos extraganglionares localizados (E) con o sin afectación de una o varias regiones ganglionares a un lado del diafragma</li></ul> |
| <b>Estadio III:</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Afectación de 2 ó más regiones ganglionares a ambos lados del diafragma</li><li>o</li><li>• Afectación de uno o varios focos extraganglionares localizados (E) con o sin afectación de una o varias regiones ganglionares, de forma que existe afectación a ambos lados del diafragma.</li></ul>  |
| <b>Estadio IV:</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Afectación diseminada de uno o varios órganos extra linfáticos con o sin afectación ganglionar</li><li>• La afectación de la <u>médula</u> ósea o el <u>hígado</u> se considera estadio IV</li></ul>  |

El bazo, timo y el anillo de Waldeyer se consideran regiones ganglionares

### **Afectación extraganglionar (E):**

Manifestación de linfoma limitada fuera del tejido linfático por relación anatómica estrecha o crecimiento directo. Dos o varias manifestaciones extraganglionares del mismo tipo se deben incluir en los estadios II o III.

Ejemplos de estos focos extraganglionares: órbita, senos paranasales, mucosa nasal, boca, lengua, glándulas salivares, tiroides, pleura, mama, peritoneo, ascitis, hígado, páncreas, riñones, glándulas suprarrenales, vejiga, testículos, ovarios, útero, piel, partes blandas, hueso, SNC.

### **Signos B:**

- Pérdida de más del 10 % del peso corporal en los últimos 6 meses y/o
- Fiebre superior a 38 °C y/o
- Sudación nocturna sin ningún otro síntoma reconocible

**Enfermedad voluminosa:**

Ganglios linfáticos o masa tumoral > 10 cm de diámetro mayor.



## 5. PRUEBAS INICIALES

### a. Imprescindibles

- Anamnesis, exploración física. Valoración del estado general del paciente (escala ECOG).
- Muestra histológica o citológica válida para el estudio morfológico y fenotípico. Muestra celular valorable para citogenética convencional y/o FISH, con estudio de *bcl-2*, *bcl-6*, *c-myc*.
- Aspirado o biopsia medular, incluyendo también fenotipo, citogenética y estudio molecular.
- Citología de LCR; se recomienda estudio adicional por citometría de flujo.
- PET-TC. Si la urgencia terapéutica del paciente lo requiere no se puede efectuar una PET-TC, se realizará una TC
- Analítica completa con hemograma y bioquímica que incluya proteinograma, LDH, uratos y beta-2 microglobulina.
- Serologías para VHB, VHC y VIH. En el caso del VHB se recomienda estudio completo con determinación de HBsAg, HBsAc, HBcAc y ADN del VHB, de cara a efectuar profilaxis de la reactivación del VHB en los casos en que ésta sea necesaria (ya que el tratamiento incluye rituximab).
- ECG
- FEVI, sobre todo si existen antecedentes de cardiopatía o en pacientes de edad >50 años

### b. Recomendables / opcionales

- Estudio fenotípico / molecular para seguimiento de la enfermedad residual.
- Otras exploraciones en función del contexto clínico

## 6. CRITERIOS DE RESPUESTA

### - LLA-B (LEUCEMIA DE BURKITT)

#### **Respuesta completa (RC):**

- Ningún signo clínico, radiológico (evaluado por PET/TC de acuerdo a los criterios que figuran en el apartado de LB), ni de laboratorio (en especial LDH).
- Sin afectación en la médula ósea (<5 % de blastos en la médula ósea).
- Normalización del hemograma  
Plaquetas > 100x10<sup>9</sup>/l, granulocitos > 1,5x10<sup>9</sup>/l, Hb > 100 g/l, ningún blasto en SP.

#### **Remisión parcial (RP)**

- Reducción de al menos 50% de infiltración en médula ósea (con no más del 25 % de blastos en la médula ósea) o de las masas tumorales (evaluadas por PET/TC de acuerdo a los criterios que figuran en el apartado de LB).
- Ningún blasto en sangre periférica.

**Fracaso.** El resto de situaciones

#### **Recidiva (REC). Un criterio es suficiente:**

- Detección de enfermedad tras una RC de duración  $\geq 2$  meses

### - LINFOMA DE BURKITT

Para la evaluación de la respuesta se seguirán los criterios de Cheson et al de 2007 (Anexo IV) (15):

#### **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/TC inicial o si la PET/TC inicial era positivo, se admite la presencia de masa residual de cualquier tamaño si la PET/TC es negativa.
- En linfomas con avidéz variable o desconocida para FDG: en pacientes sin PET/TC inicial o con PET/TC 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  $\leq 1$  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 citofluorometría se considerará RC).

#### **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: la 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.

#### **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.

#### **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 la 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.

En los pacientes con linfoma B inclasificable, con características intermedias de LBDCG y LB se seguirán los mismos criterios para la evaluación de la respuesta (15).

## 7. DURACIÓN ESTIMADA DE LA VERSIÓN ACTUAL DEL PROTOCOLO

Igual que en versiones previas, el protocolo será vigente hasta que la aparición de nuevos criterios diagnósticos, recomendaciones de seguimiento o datos nuevos de eficacia y toxicidad hagan recomendable su actualización. A efecto de disponer de datos de eficacia y toxicidad del propio protocolo se recomienda que se anime a todos los pacientes tratados según protocolo a participar en el estudio observacional asociado (**Código**. PET/TC-BURKIMAB-14).

### Recogida centralizada de datos y análisis de resultados

Tan sólo se recogerán datos de los pacientes que acepten voluntariamente participar en el estudio observacional PET/TC-BURKIMAB-14 y firmen el consentimiento informado correspondiente.

## 8. TRATAMIENTO

### 8.a) Plan general

Con el objetivo de evitar el síndrome de lisis tumoral y, a la vez, disponer de tiempo para confirmar el diagnóstico, se iniciará un **tratamiento de prefase** tan pronto como se hayan practicado todas las pruebas diagnósticas y de estudio de extensión.

1. En pacientes con **edad biológica hasta 55 años y con enfermedad en estadio avanzado** se administrarán seis ciclos de tratamiento intensivo: bloques A, B y C que se repetirán para completar seis ciclos (A1-B1-C1-A2-B2-C2). Si tras el estudio de extensión intermedio (tras ciclos A1 y B1) se objetiva una RC, el resto de los ciclos se administrarán con dosis reducidas con el fin de reducir la mortalidad asociada al tratamiento. Los pacientes que se encuentren en RC al finalizar el tratamiento recibirán como tratamiento adicional dos dosis de rituximab con tres semanas de diferencia (aproximadamente en las semanas 21 y 24 desde el diagnóstico).
2. En pacientes de **edad biológica superior a 55 años y con enfermedad en estadio avanzado**, el bloque C (metotrexato + citarabina a altas dosis) no se administrará y los bloques A y B se administrarán en versión matizada, en tres repeticiones para completar también 6 ciclos totales (A1\*-B1\*-A2\*-B2\*-A3\*-B3\*). Los pacientes que se encuentren en RC al finalizar el tratamiento recibirán como tratamiento adicional dos dosis de rituximab con tres semanas de diferencia (aproximadamente en las semanas 21 y 24 desde el diagnóstico).
3. Los pacientes con **edad biológica hasta 55 años y con enfermedad en estadio localizado (I o II no voluminoso)** y con RC en el estudio de extensión 1 (tras dos ciclos) podrán finalizar el tratamiento precozmente tras cuatro bloques de tratamiento. En este caso los dos ciclos restantes (C1 y A2) se administrarán con dosis reducidas. Estos pacientes no requerirán dosis adicionales de rituximab. Si no se alcanza RC en el estudio de extensión intermedio los pacientes completarán los 6 ciclos de tratamiento.
4. Los pacientes con **edad biológica superior a 55 años y con enfermedad en estadio**

**localizado (I o II no voluminoso)** y con RC en el estudio de extensión 1 (tras dos ciclos) podrán finalizar el tratamiento precozmente tras cuatro bloques de tratamiento (A1\*-B1\*-A2\*-B2\*). Estos pacientes no requerirán dosis adicionales de rituximab. Si no se alcanza RC en el estudio de extensión intermedio los pacientes completarán los 6 ciclos de tratamiento.

5. Se efectuarán **reevaluaciones de la enfermedad** (incluyendo PET/TC) tras dos ciclos y tras seis ciclos de tratamiento. La ausencia de respuesta (enfermedad estable o progresión) tras dos ciclos de tratamiento o la presencia de enfermedad activa tras seis ciclos son criterios de retirada del estudio por fracaso.

### 8.b) Prefase

Para evitar un síndrome de lisis tumoral aguda, antes de empezar el tratamiento deben adoptarse todas las medidas de soporte necesarias. Entre estas se encuentran especialmente:

- Fluidoterapia: el objetivo es obtener una diuresis mínima de 2,5 l/24 horas
- Mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado
- Control del peso corporal una vez al día
- Si la diuresis es insuficiente: furosemida
- Alopurinol 300 mg/día VO durante 3-8 días\*
- Alcalinización de la orina (no si el paciente recibe rasburicasa): bicarbonato sódico; objetivo pH urinario > 7,0
- Controles de laboratorio: hemograma, coagulación, Na, K, Ca, fosfato, ácido úrico, creatinina, equilibrio ácido-base, cada 12-24 horas

\* En los pacientes con factores de riesgo de desarrollo de un síndrome de lisis tumoral debe considerarse el uso de **rasburicasa** (Fasturtec®) (0,2 mg/kg y día, 3-5 días). Para su administración se deberá cumplir uno o más de los parámetros siguientes previos al inicio del tratamiento:

- Enfermedad voluminosa o LDH > 10 veces LSN.
- Hiperuricemia (> 8 mg/dl).
- Insuficiencia renal.

**El tratamiento de prefase** consistirá en:

- Ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup> IV (1 h)                      Días 1 – 5
- Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> PO o IV en bolus              Días 1 – 5
  
- Metotrexato 12 mg intratecal (IT diagnóstica/terapéutica) Día 1

Pausa terapéutica de un día

### 8.c) Ciclos

#### Ciclo A1

Tras la pausa terapéutica de la prefase (un día) todos los pacientes recibirán un bloque A

(pacientes de <55 años de edad biológica) o A\*(pacientes de edad avanzada). Ambos ciclos tienen una duración de 6 días seguidos de aproximadamente 15 días para la recuperación hemoperiférica, durante los cuales se recomienda usar factores de crecimiento (G-CSF) para mantener la intensidad terapéutica, siempre que sea posible.

Ciclo A1.

|                                     |                        |                           |                   |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------|
| Rituximab                           | 375 mg/m <sup>2</sup>  | IV infusión progresiva    | Día 1             |
| Metotrexato                         | 1500 mg/m <sup>2</sup> | IV infusión de 24 horas   | Día 2             |
| Dexametasona                        | 10 mg/m <sup>2</sup>   | PO o IV bolus             | Días 2 a 6        |
| Ifosfamida                          | 800 mg/m <sup>2</sup>  | IV en 1 hora              | Días 2 a 6        |
| Vincristina                         | 2 mg                   | IV bolus                  | Día 2             |
| Etopósido (VP16)                    | 100 mg/m <sup>2</sup>  | IV en 1 hora              | Días 5, 6         |
| Citarabina                          | 150 mg/m <sup>2</sup>  | IV e 1 hora cada 12 horas | Días 5, 6         |
| <b>Profilaxis triple intratecal</b> |                        |                           | <b>Días 2 y 6</b> |
| Citarabina                          | 30 mg                  | IT                        |                   |
| Metotrexato                         | 12 mg                  | IT                        |                   |
| Hidrocortisona                      | 20 mg                  | IT                        |                   |

**Ciclo A1\* (pacientes de edad avanzada).**

La versión matizada del ciclo A (A\*) incluye dosis menores de metotrexato, ifosfamida, tenipósido y citarabina y suprime la vincristina (puesto que en pacientes de edad avanzada se administrarán tres ciclos B y por tanto tres dosis en total de este fármaco). También se sustituye el tratamiento triple intratecal por metotrexato intratecal solo (y tan sólo una dosis puesto que no habrá ciclos sin tratamiento intratecal).

Ciclo A1\* (pacientes de edad avanzada).

|  |                       |                           |              |
|--|-----------------------|---------------------------|--------------|
| Rituximab                                    | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV infusión progresiva    | Día 1        |
| Metotrexato                                  | 500 mg/m <sup>2</sup> | IV infusión de 24 horas   | Día 2        |
| Dexametasona                                 | 10 mg/m <sup>2</sup>  | PO o IV bolus             | Días 2 a 6   |
| Ifosfamida                                   | 400 mg/m <sup>2</sup> | IV en 1 hora              | Días 2 a 6   |
| Etopósido (VP16)                             | 60 mg/m <sup>2</sup>  | IV en 1 hora              | Días 5, 6    |
| Citarabina                                   | 60 mg/m <sup>2</sup>  | IV e 1 hora cada 12 horas | Días 5, 6    |
| <b>Profilaxis intratecal con metotrexato</b> |                       |                           | <b>Día 2</b> |
| Metotrexato                                  | 15 mg                 | IT                        |              |

No es necesario practicar un estudio de extensión tras el primer ciclo puesto que todos los pacientes recibirán el segundo cuando la recuperación hemoperiférica lo permita. Se recomienda practicar un mielograma en los casos de LLA-B puesto que en caso de persistencia de la infiltración se deberá iniciar el segundo ciclo incluso sin recuperación de las cifras hemoperiféricas.

**Ciclo B1.**

El segundo ciclo de tratamiento es un ciclo B (pacientes de <55 años) o B\* (pacientes de edad avanzada). También tiene una duración de seis días seguido de dos semanas para la recuperación con apoyo de factores de crecimiento si es necesario. En los ciclos B la ifosfamida se cambia por ciclofosfamida y el etopósido y la citarabina se sustituyen por una antraciclina (doxorubicina).

|                                     |                        |                         |                   |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| <u>Ciclo B1.</u>                    |                        |                         |                   |
| Rituximab                           | 375 mg/m <sup>2</sup>  | IV infusión progresiva  | Día 1             |
| Metotrexato                         | 1500 mg/m <sup>2</sup> | IV infusión de 24 horas | Día 2             |
| Dexametasona                        | 10 mg/m <sup>2</sup>   | PO o EV bolus           | Días 2 a 6        |
| Ciclofosfamida                      | 200 mg/m <sup>2</sup>  | IV en 1 hora            | Días 2 a 6        |
| Vincristina                         | 2 mg                   | IV bolus                | Día 2             |
| Doxorubicina                        | 25 mg/m <sup>2</sup>   | IV en 15 min            | Días 5 y 6        |
| <b>Profilaxis triple intratecal</b> |                        |                         | <b>Días 2 y 6</b> |
| Citarabina                          | 30 mg                  | IT                      |                   |
| Metotrexato                         | 12 mg                  | IT                      |                   |
| Hidrocortisona                      | 20 mg                  | IT                      |                   |

**Ciclo B1\* (pacientes de edad avanzada).**

La versión matizada del ciclo B (B\*) incluye dosis menores de metotrexato y vincristina: El resto de fármacos no se modifican. El tratamiento intratecal es con metotrexato solamente.

|  |                       |                         |              |
|--|-----------------------|-------------------------|--------------|
| <u>Ciclo B1* (pacientes de edad avanzada).</u> |                       |                         |              |
| Rituximab                                      | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV infusión progresiva  | Día 1        |
| Metotrexato                                    | 500 mg/m <sup>2</sup> | IV infusión de 24 horas | Día 2        |
| Dexametasona                                   | 10 mg/m <sup>2</sup>  | PO o IV bolus           | Días 2 a 6   |
| Ciclofosfamida                                 | 200 mg/m <sup>2</sup> | IV en 1 hora            | Días 2 a 6   |
| Vincristina                                    | 1 mg                  | IV bolus                | Día 2        |
| Doxorubicina                                   | 25 mg/m <sup>2</sup>  | IV en 15 min            | Días 5 y 6   |
| <b>Profilaxis intratecal con metotrexato</b>   |                       |                         | <b>Día 2</b> |
| Metotrexato                                    | 15 mg                 | IT                      |              |

Tras dos ciclos de tratamiento se efectúa la primera re-evaluación completa. Los pacientes en progresión o con enfermedad estable saldrán de protocolo. Continuarán con el tercer ciclo los pacientes en RP y RC.

**Ciclo C1 (sólo para pacientes de edad biológica < 55 años).**

El tercer ciclo de tratamiento para pacientes con edad biológica menor a 55 años es un bloque C. Este ciclo no incluye alquilantes ni antraciclinas y concluye con dosis altas de citarabina. Por este motivo, en este ciclo no se administrará tratamiento intratecal y tras los seis días de tratamiento es conveniente un reposo terapéutico más largo, de tres semanas. En pacientes jóvenes en RC tras el segundo ciclo, el ciclo C y los ciclos subsiguientes se administrarán a dosis reducidas (el metotrexato se reduce de 1500 a 1000 mg/m<sup>2</sup> y la citarabina de 2000 a 1500 mg/m<sup>2</sup>).

|   |                                |                             |            |
|---|--------------------------------|-----------------------------|------------|
| <u>Ciclo C1 (pacientes de edad biológica &lt; 55 años en RP).</u> |                                |                             |            |
| Rituximab   | 375 mg/m <sup>2</sup>          | IV infusión progresiva      | Día 1      |
| Metotrexato   | 1500 mg/m <sup>2</sup>         | IV infusión de 24 horas     | Día 2      |
| Dexametasona  | 10 mg/m <sup>2</sup>           | PO o IV bolus               | Días 2 a 6 |
| Vindesina   | 3 mg/m <sup>2</sup> (max 5 mg) | IV bolus                    | Día 2      |
| Etopósido (VP16)  | 250 mg/m <sup>2</sup>          | IV en 1 hora                | Días 5 y 6 |
| Citarabina  | 2 g/m <sup>2</sup>             | IV en 3 horas cada 12 horas | Día 6      |



Ciclo C1 reducido (pacientes de edad biológica < 55 años en RC).

|                  |                                |                             |            |
|------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------|
| Rituximab        | 375 mg/m <sup>2</sup>          | IV infusión progresiva      | Día 1      |
| Metotrexato      | 1000 mg/m <sup>2</sup>         | IV infusión de 24 horas     | Día 2      |
| Dexametasona     | 10 mg/m <sup>2</sup>           | PO o IV bolus               | Días 2 a 6 |
| Vindesina        | 3 mg/m <sup>2</sup> (max 5 mg) | IV bolus                    | Día 2      |
| Etopósido (VP16) | 250 mg/m <sup>2</sup>          | IV en 1 hora                | Días 5 y 6 |
| Citarabina       | 1,5 g/m <sup>2</sup>           | IV en 3 horas cada 12 horas | Día 6      |

**Ciclo A2\* (pacientes de edad avanzada) .** Igual a ciclo A1\*.

En el protocolo para pacientes de > 55 años no se contempla el ciclo C por su toxicidad, por lo que el tercer ciclo de tratamiento será nuevamente un ciclo A\* (ciclo A2\*). Asimismo, no se contempla ninguna modificación aunque el paciente esté en RC en el estudio de extensión intermedio, dado que el paciente ya recibe un tratamiento a dosis reducidas y se ha eliminado el ciclo más tóxico (el C).

**Recolección de progenitores hematopoyéticos (opcional)**

En centros donde por protocolo se recojan progenitores para un eventual autotrasplante de progenitores se recomienda intentar la movilización tras la recuperación de citarabina a dosis altas (tras bloque C1 en pacientes jóvenes y tras bloque A2\* en pacientes de más de 55 años). Con todo, cabe recordar que esta práctica fue muy poco habitual en el protocolo anterior y no es recomendable si va a enlentecer de forma significativa la secuencia de ciclos de tratamiento.

**Cuarto ciclo de tratamiento y conclusión precoz de tratamiento para estadios localizados.**

El cuarto ciclo de tratamiento será nuevamente un ciclo A para pacientes jóvenes (ciclo A2) y un ciclo B para pacientes de edad avanzada (ciclo B2\*). Recordar que en pacientes jóvenes en RC tras los dos primeros ciclos (A1 y B1) los ciclos subsiguientes se administrarán con dosis reducidas. Así, en el ciclo A2, el metotrexato se reduce de 1500 a 1000 mg/m<sup>2</sup> y la ifosfamida de 800 a 500 mg/m<sup>2</sup>.

Ciclo A2 (pacientes de edad biológica < 55 años en RP)

|                  |                        |                           |            |
|------------------|------------------------|---------------------------|------------|
| Rituximab        | 375 mg/m <sup>2</sup>  | IV infusión progresiva    | Día 1      |
| Metotrexato      | 1500 mg/m <sup>2</sup> | IV infusión de 24 horas   | Día 2      |
| Dexametasona     | 10 mg/m <sup>2</sup>   | PO o IV bolus             | Días 2 a 6 |
| Ifosfamida       | 800 mg/m <sup>2</sup>  | IV en 1 hora              | Días 2 a 6 |
| Vincristina      | 2 mg                   | IV bolus                  | Día 2      |
| Etopósido (VP16) | 100 mg/m <sup>2</sup>  | IV en 1 hora              | Días 5, 6  |
| Citarabina       | 150 mg/m <sup>2</sup>  | IV e 1 hora cada 12 horas | Días 5, 6  |

**Profilaxis triple intratecal**

|                |       |    |                   |
|----------------|-------|----|-------------------|
| Citarabina     | 30 mg | IT | <b>Días 2 y 6</b> |
| Metotrexato    | 12 mg | IT |                   |
| Hidrocortisona | 20 mg | IT |                   |

Ciclo A2 reducido (pacientes de edad biológica < 55 años en RC)

|              |                        |                         |            |
|--------------|------------------------|-------------------------|------------|
| Rituximab    | 375 mg/m <sup>2</sup>  | IV infusión progresiva  | Día 1      |
| Metotrexato  | 1000 mg/m <sup>2</sup> | IV infusión de 24 horas | Día 2      |
| Dexametasona | 10 mg/m <sup>2</sup>   | PO o IV bolus           | Días 2 a 6 |
| Ifosfamida   | 500 mg/m <sup>2</sup>  | IV en 1 hora            | Días 2 a 6 |

|                                     |                       |                           |                   |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------|
| Vincristina                         | 2 mg                  | IV bolus                  | Día 2             |
| Etopósido (VP16)                    | 100 mg/m <sup>2</sup> | IV en 1 hora              | Días 5, 6         |
| Citarabina                          | 150 mg/m <sup>2</sup> | IV e 1 hora cada 12 horas | Días 5, 6         |
| <b>Profilaxis triple intratecal</b> |                       |                           | <b>Días 2 y 6</b> |
| Citarabina                          | 30 mg                 | IT                        |                   |
| Metotrexato                         | 12 mg                 | IT                        |                   |
| Hidrocortisona                      | 20 mg                 | IT                        |                   |

**NOTA MUY IMPORTANTE.** Tras el cuarto ciclo se podrá concluir el tratamiento en los pacientes con estadio localizado (I o II no voluminoso) y que estén en RC tras los dos primeros ciclos.

### Quinto y sexto ciclos de tratamiento

Los ciclos quinto y sexto de tratamiento en pacientes jóvenes serán nuevamente un bloque B (B2) y uno C (C2). Recordar que en los pacientes jóvenes en RC en el estudio de extensión intermedio, los ciclos B2 y C2 se administrarán con dosis reducidas de algunos citostáticos. En pacientes de edad avanzada se administrará un bloque A\* (A3\*) y uno B\* (B3\*).

#### Ciclo B2 (pacientes de edad biológica < 55 años en RP)

|                                     |                        |                         |                   |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| Rituximab                           | 375 mg/m <sup>2</sup>  | IV infusión progresiva  | Día 1             |
| Metotrexato                         | 1500 mg/m <sup>2</sup> | IV infusión de 24 horas | Día 2             |
| Dexametasona                        | 10 mg/m <sup>2</sup>   | PO o IV bolus           | Días 2 a 6        |
| Ciclofosfamida                      | 200 mg/m <sup>2</sup>  | IV en 1 hora            | Días 2 a 6        |
| Vincristina                         | 2 mg                   | IV bolus                | Día 2             |
| Doxorrubicina                       | 25 mg/m <sup>2</sup>   | IV en 15 min            | Días 5 y 6        |
| <b>Profilaxis triple intratecal</b> |                        |                         | <b>Días 2 y 6</b> |
| Citarabina                          | 30 mg                  | IT                      |                   |
| Metotrexato                         | 12 mg                  | IT                      |                   |
| Hidrocortisona                      | 20 mg                  | IT                      |                   |

#### Ciclo B2 reducido (pacientes de edad biológica < 55 años en RC).

|                                     |                        |                         |                   |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| Rituximab                           | 375 mg/m <sup>2</sup>  | IV infusión progresiva  | Día 1             |
| Metotrexato                         | 1000 mg/m <sup>2</sup> | IV infusión de 24 horas | Día 2             |
| Dexametasona                        | 10 mg/m <sup>2</sup>   | PO o IV bolus           | Días 2 a 6        |
| Ciclofosfamida                      | 200 mg/m <sup>2</sup>  | IV en 1 hora            | Días 2 a 6        |
| Vincristina                         | 2 mg                   | IV bolus                | Día 2             |
| Doxorrubicina                       | 25 mg/m <sup>2</sup>   | IV en 15 min            | Días 5 y 6        |
| <b>Profilaxis triple intratecal</b> |                        |                         | <b>Días 2 y 6</b> |
| Citarabina                          | 30 mg                  | IT                      |                   |
| Metotrexato                         | 12 mg                  | IT                      |                   |
| Hidrocortisona                      | 20 mg                  | IT                      |                   |

#### Ciclo C2 (pacientes de edad biológica < 55 años) en RP.

|                  |                                |                             |            |
|------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------|
| Rituximab        | 375 mg/m <sup>2</sup>          | IV infusión progresiva      | Día 1      |
| Metotrexato      | 1500 mg/m <sup>2</sup>         | IV infusión de 24 horas     | Día 2      |
| Dexametasona     | 10 mg/m <sup>2</sup>           | PO o IV bolus               | Días 2 a 6 |
| Vindesina        | 3 mg/m <sup>2</sup> (max 5 mg) | IV bolus                    | Día 2      |
| Etopósido (VP16) | 250 mg/m <sup>2</sup>          | IV en 1 hora                | Días 5 y 6 |
| Citarabina       | 2 g/m <sup>2</sup>             | IV en 3 horas cada 12 horas | Día 6      |

Ciclo C2 reducido (pacientes de edad biológica < 55 años en RC).

|                  |                                |                             |            |
|------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------|
| Rituximab        | 375 mg/m <sup>2</sup>          | IV infusión progresiva      | Día 1      |
| Metotrexato      | 1000 mg/m <sup>2</sup>         | IV infusión de 24 horas     | Día 2      |
| Dexametasona     | 10 mg/m <sup>2</sup>           | PO o IV bolus               | Días 2 a 6 |
| Vindesina        | 3 mg/m <sup>2</sup> (max 5 mg) | IV bolus                    | Día 2      |
| Etopósido (VP16) | 250 mg/m <sup>2</sup>          | IV en 1 hora                | Días 5, 6  |
| Citarabina       | 1,5 g/m <sup>2</sup>           | IV en 3 horas cada 12 horas | Día 6      |

Por tanto, el tratamiento quimioterápico se completará en aproximadamente 21 semanas si no se producen retrasos de dosis. Pasado este período se procederá al estudio de extensión definitivo.

En este estudio de extensión se consideraría como fracaso la persistencia de enfermedad, en cuyo caso el paciente se excluye del estudio.

Los pacientes en RC se considerarán éxitos terapéuticos y recibirán **dos dosis de consolidación con rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> IV** (separadas tres semanas entre sí) para completar ocho dosis totales de rituximab en el plan terapéutico completo.

#### 8.d) Fin de tratamiento y seguimiento

Los pacientes en estadios I y II localizado en RC tras los dos primeros ciclos que hayan completado cuatro ciclos de tratamiento y los pacientes en estadio avanzado inicial que completen los seis ciclos y las dos dosis adicionales de rituximab habrán completado el tratamiento previsto y se seguirán para determinar su SLE y SG.

Las reestadificaciones de seguimiento (exploración física, analítica y pruebas de imagen) se practicarán cada 3 meses durante el primer año después de la estadificación de fin de tratamiento, cada 6 meses hasta el 4º año y anualmente después de esta fecha. Para el seguimiento podrá efectuarse TC o PET/TC, a juicio del investigador en función de la política de cada centro.

#### 8.e) Tratamiento de la infiltración inicial del SNC

Pueden seguirse dos opciones:

A: **Tratamiento triple intratecal** (Citarabina 30 mg, metotrexato 12 mg, hidrocortisona 20 mg), una dosis cada 3-4 días, hasta aclarar el LCR de células neoplásicas, con un mínimo de 5 administraciones. Luego, continuar con la administración de tratamiento triple intratecal (profilaxis) en los bloques de quimioterapia, como está especificado en el protocolo.

B: **ARA-C liposómica depot (Depocyte®)**: La pauta recomendada de citarabina liposómica depot para el tratamiento de la meningosis linfomatosa consta de dos fases: a) una fase de inducción con cuatro dosis de 50 mg administradas cada 14 días (aproximadamente en las semanas 1, 3, 5 y 7), b) una fase de consolidación con cuatro dosis 50 mg administrados cada mes (aproximadamente en las semanas 11, 15, 19 y 23). Con cada inyección se recomienda administrar además dexametasona (4 mg) por vía intratecal, y dexametasona 4mg/12h vo ó iv, durante dos días, como prevención de la aracnoiditis. Cabe recordar que debe separarse la administración de citarabina liposómica depot de la de MTX y ARAC sistémico a altas dosis un mínimo de una semana.

## 9. CONSIDERACIONES IMPORTANTES DURANTE LOS CICLOS DE TRATAMIENTO

### a) Intervalos entre ciclos

El objetivo es conseguir que los bloques terapéuticos se administren en intervalos adecuados para mantener la intensidad de dosis del protocolo. Para ello se recomienda el uso de factores estimulantes de la granulopoyesis cuando sea necesario, así como otras medidas de soporte. Sin embargo, antes de administrar cada bloque terapéutico deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Resolución al menos a grado 1 de la toxicidad orgánica del ciclo previo, particularmente la mucositis.
- Estado general aceptable
- Granulocitos  $> 1 \times 10^9/L$  y plaquetas  $> 50 \times 10^9/L$ .

### b) Tratamiento en pacientes con insuficiencia renal

Si al establecer el diagnóstico la función renal está alterada por infiltración renal linfomatosa o por una obstrucción del flujo urinario por el linfoma, el tratamiento debe realizarse según el protocolo, porque sólo así se conseguirá mejorar la función renal. Con frecuencia, ya en la prefase se logra reducir claramente la masa tumoral. Para el bloque terapéutico A debe ajustarse la dosis de metotrexato según la función renal (ver apartado siguiente). Una vez normalizada la función renal, puede administrarse dosis plenas de metotrexato en los siguientes bloques terapéuticos.

### c) Indicaciones de la radioterapia

En caso de interpretación dudosa de la PET/TC se deja a criterio del investigador la necesidad de irradiación al final del tratamiento.

## 10. CONSIDERACIONES SOBRE EL EMPLEO DE FÁRMACOS

### **Rituximab:**

Primera infusión: Infusión intravenosa por una vía aparte; se recomienda una velocidad de infusión inicial de 50 mg/hora; tras los primeros 30 minutos puede aumentarse la dosis de forma escalonada cada 30 minutos a razón de 50 mg/hora hasta alcanzar un valor máximo de 300 mg/hora.

Siguientes infusiones: Las infusiones siguientes pueden iniciarse con una velocidad de infusión de 100 mg/hora, que posteriormente puede aumentarse a intervalos de 30 minutos a razón de 100 mg/hora hasta alcanzar un valor máximo de 400 mg/hora.

Problemas: Síndrome de lisis tumoral en la primera infusión  
Síndrome de "liberación de citocinas"  
Reacciones anafilácticas

Vigilancia estrecha, especialmente durante/después de la primera infusión.

### **Metotrexato:**

#### **Hidratación y administración de metotrexato**

- Infusión de MTX: 10% de la dosis global calculada en 30 minutos.  
90% en una infusión prolongada durante 23 ½ horas
- Hidratación con 3000ml/m<sup>2</sup>/día (si es posible): glucosa 5 % con 50 mEq de bicarbonato sódico/L y 20 meq ClK/L, desde 12 antes de la infusión de MTX y hasta finalizar el rescate.
- Diuresis forzada: 40 mg de furosemida después de 6 y 12 horas.
- Alcalinización de la orina: pH urinario  $\geq 7,5$  antes y hasta finalizar el rescate. Se debe vigilar estrechamente el pH urinario y,
  - Si pH < 7, aumentar la cantidad de bicarbonato en suero base en 5-10mEq
  - Si pH > 7, disminuir la cantidad de bicarbonato en suero base en 5-10mEq
  - Si pH < 6.5, alcalinizar rápidamente con 1mEq/kg en 60 min o 6ml/kg de bicarbonato 1/6M (comprobar antes de las 2 horas que el pH es correcto)

#### **Rescate con leucovorin**

El ácido folínico o leucovorin (LV) se utiliza como rescate para reducir la toxicidad del MTX sobre las células sanas, pero se debe tener en cuenta que un exceso puede rescatar también la población de células tumorales y reducir el efecto terapéutico del MTX. Esto puede ocurrir cuando se inicia demasiado pronto, continua demasiado tiempo o se administra a dosis individuales mayores de las necesarias (16). Por ello, siguiendo la experiencia pediátrica, se realiza un rescate reducido con Ac folínico

**Rescate estándar de LV:**  $15\text{mg}/\text{m}^2/6\text{h}$ , iniciar a las 42 horas y continuar hasta que la concentración de MTX sea  $<0.1\mu\text{M}$  (mínimo 5 dosis)

**Pacientes HIV positivos:**  $30\text{mg}/\text{m}^2$  a las 42 horas y continuar con  $15\text{mg}/\text{m}^2/6\text{h}$  a partir de las 48 horas hasta que la concentración de MTX sea  $<0.1\mu\text{M}$  (mínimo 5 dosis).

**Dosis de MTX  $500\text{mg}/\text{m}^2$ :**  $15\text{mg}/\text{m}^2/6\text{h}$ , iniciar a las 42 horas y continuar hasta que la concentración de MTX sea  $<0.1\mu\text{M}$  (mínimo 3 dosis)

*\*Las horas se refieren al inicio de la infusión de MTX*

*\*Por LV se entiende la forma racémica, en caso de usar levofolinato la dosis debe dividirse por 2.*

En este protocolo, el inicio del rescate se ha retrasado a las 42 horas, por ello es muy importante comenzar con la dosis adecuada. La monitorización del MTX es esencial para identificar los pacientes con un retraso en la eliminación del MTX y que requieren una dosis de LV superior a la estándar. Si el rescate se corrige después de las 42 horas, la citotoxicidad del MTX puede ser irreversible y el paciente manifestar toxicidad.

**Horas de extracción de muestras:** 12, 23, 36, 42, 60 horas y después cada 24 horas hasta que la concentración de MTX sea  $<0.1\mu\text{M}$

*\*Como las 2 primeras muestras se extraen durante la infusión de MTX, se recomienda colocar un port-A-cath de doble vía (se debe detener la infusión unos minutos antes de extraer las muestras por la luz contraria), y/o bien utilizar una vía perisférica distinta a la de la infusión del fármaco.*

Se recomienda iniciar la infusión de MTX a las 18:00h, para facilitar la extracción de las muestras en un horario adecuado (turno de mañana), así como la administración del LV en un horario habitual de planta (12:00-18:00-24:00-6:00h). Además, este horario también permite mantener un intervalo de 7 horas entre el MTX y la ciclofosfamida, y facilita la administración del MTX intratecal durante la infusión de MTX sistémico (al día siguiente por la mañana).

La dosis de LV se modifica en función de la concentración de MTX en plasma. En el algoritmo I (Anexo-V) se indica como proceder (opción preferente), pero como no todos los centros participantes disponen de asesoramiento farmacocinético alternativamente se puede utilizar el algoritmo II (para una dosis de  $500\text{mg}/\text{m}^2$  usar los algoritmos III y IV respectivamente)

### **Explicación detallada del algoritmo (dosis de MTX $1.5\text{g}/\text{m}^2$ ):**

#### Muestra de las 12 horas (6:00h):

Si  $>60\mu\text{M}$ :

- Diuresis y creatinina sérica normal: aumentar la hidratación al máximo posible (si  $>100\mu\text{M}$  hasta  $4.5\text{L}/\text{m}^2/\text{día}$ ) y de momento pautar el rescate estándar
- Diuresis recortada y elevación de la creatinina sérica: además de las medidas anteriores, valorar detener la infusión de MTX y considerar un rescate temprano

Si  $<60\mu\text{M}$ : pautar el rescate estándar

#### Muestras de las 23 h (17:00) y 36h (6:00h): se pueden analizar a la vez al día siguiente

Si se dispone de asesoramiento farmacocinético:

Predecir con un algoritmo bayesiano el nivel de las 42 horas:

- Si  $[\text{MTX}]_{42\text{h predicha}} <1\mu\text{M}$ : iniciar rescate estándar a las 42 horas
- Si  $[\text{MTX}]_{42\text{h predicha}} >1\mu\text{M}$ : corregir la dosis de LV de las 42 horas según la tabla I

Tabla I: dosificación de LV a las 42 horas (17, 18)

| [MTX] <sub>42h</sub> | Dosis de LV                                   |
|----------------------|---|
| <1µM                 | 15mg/m <sup>2</sup> /6h IV (rescate estándar) |
| 1-2µM                | 30mg/m <sup>2</sup> /6h IV                    |
| 2-3µM                | 45mg/m <sup>2</sup> /6h IV                    |
| 3-4µM                | 60mg/m <sup>2</sup> /6h IV                    |
| 4-5µM                | 75mg/m <sup>2</sup> /6h IV                    |
| 5-10µM               | 100mg/m <sup>2</sup> /6h IV                   |
| 10-20µM              | 200mg/m <sup>2</sup> /6h IV                   |
| 20-50µM              | 500mg/m <sup>2</sup> /6h IV                   |
| 50-100µM             | 500mg/m <sup>2</sup> /3h IV                   |
| >100µM               | Valorar glucarpidasa                          |

ó Dosis LV(mg/24h)=[MTXµM]xPeso (kg)  
 en infusión continua o repartido en 4 tomas

*Si la dosis de LV es > 20mg/Kg aumentar el tiempo de infusión a 1h (1g de LV contiene 4mEq de calcio).*

Si no se dispone de asesoramiento farmacocinético:

- Si [MTX]<sub>23h</sub><100µM y/o [MTX]<sub>36h</sub><2µM: considerar que el descenso de la concentración de MTX es normal e iniciar el rescate estándar a las 42 horas.
- Si [MTX]<sub>23h</sub> >100µM y/o[MTX]<sub>36h</sub>>2µM: considerar que hay un retraso en la eliminación del MTX y aumentar la dosis de LV a 30mg/m<sup>2</sup> hasta conocer el nivel de las 42 horas

Muestra de las 42 horas (12:00h): Analizar inmediatamente (valor crítico)

- Si 0.1-1µM: continuar con el rescate estándar
- Si >1µM:
  - [MTX]<sub>42h real</sub> > [MTX]<sub>42h predicha</sub>: Administrar inmediatamente una dosis suplementaria de LV para completar la dosis que le hubiera correspondido según la tabla I y continuar con la dosis corregida.
  - [MTX]<sub>42h real</sub> < [MTX]<sub>42h predicha</sub>: reajustar la dosis de LV según la tabla I.
- Si <0.1µM: continuar con 15mg/m<sup>2</sup>/6h hasta las 66h (para completar un mínimo 5 dosis) y finalizar el rescate. No es necesario extraer más muestras

Muestra a las 60 horas (6:00h)

- Si <0.1µM: administrar la última dosis de LV de 15mg/m<sup>2</sup> a las 66 horas y finalizar el rescate
- Si >0.1µM: continuar con el rescate según la tabla II. Extraer nueva muestra a las 84 horas

Tabla II: dosificación de LV a las 60 horas (17, 18)

| [MTX] <sub>60h</sub> | Dosis de LV                   |
|----------------------|-------------------------------|
| <0.1µM               | suspender rescate             |
| 0.1-0.2µM            | 5mg/m <sup>2</sup> /12h vo    |
| 0.2-0.5µM            | 15mg/m <sup>2</sup> /6h IV/vo |
| 0.5-1µM              | 30mg/m <sup>2</sup> /6h IV    |
| 1-3µM                | 50mg/m <sup>2</sup> /6h IV    |
| 3-5µM                | 75mg/m <sup>2</sup> /6h IV    |
| 5-10µM               | 100mg/m <sup>2</sup> /6h IV   |
| >10µM                | Individualizado               |

*Si la dosis de LV es >20mg/Kg aumentar el tiempo de infusión a 1h (1g de LV contiene 4mEq de calcio)*

Continuar la extracción de muestras cada 24 horas (84, 108, 132 ...horas) y reajustar el rescate según la tabla II, hasta que la concentración de MTX sea <0.1µM.



**Nota importante:** La muestra de las 12 horas se considera un criterio de alerta fundamental para evitar la intoxicación severa por MTX, porque permite valorar en mitad de la infusión si se está produciendo un acumulo de fármaco y establecer las medidas correctoras oportunas. Además, con las muestras de las 12 y 23 horas se puede calcular la concentración media durante la infusión (Cpss), parámetro que podría estar relacionado con la eficacia del tratamiento

**Dosis de MTX de 500mg/m<sup>2</sup>:**

Aunque los algoritmos III y IV se han desarrollado completos, la probabilidad de presentar concentraciones tóxicas con esta dosis es muy baja, por lo que la extracción de muestras puede comenzar a partir de las 36 horas y seguir las indicaciones posteriores. Se considera lenta eliminación un nivel a las 36 horas >1.5µM y únicamente se administrarán 3 dosis de LV (42,48 y 54 horas) si el nivel de las 42h <0.1µM.

**Otras consideraciones a tener en cuenta:**

En este protocolo el rescate se inicia muy tarde y es breve (5 dosis), por lo que se recomienda administrar el LV por vía IV para que el rescate sea óptimo (dosis de hasta 30mg/m<sup>2</sup> se pueden administrar por vía oral con la misma biodisponibilidad). Nunca administrar el LV por vía intratecal en caso de sobredosificación por esta vía.

Ante la sospecha de un tercer espacio (derrame pleural, ascitis, obstrucción intestinal, edemas...) se debe continuar la monitorización de MTX después de suspender el rescate al menos 24 horas más o hasta que se resuelva el proceso patológico, porque la concentración de MTX puede elevarse y habría que reiniciar el rescate (19).

El LV se administra por vía IV directa (bolus), pero si la dosis de LV es >20mg/kg se debe infundir en 1 hora para evitar bradicardia/paro cardíaco inducidos por el calcio (1g de LV contiene 4mEq de calcio, no inyectar a más de 160mg/min).

La determinación de MTX se puede realizar con un inmunoensayo comercial, pero el límite de cuantificación de la técnica analítica debe permitir medir con fiabilidad valores de hasta 0.05µM (límite de citotoxicidad del MTX). Se puede usar indistintamente suero o en plasma porque los niveles son equivalentes.

El MTX tiene interacciones importantes con otros fármacos, por distintos mecanismos, cuyo impacto clínico no está del todo determinado. Entre ellos destacamos por su uso habitual los siguientes fármacos: cotrimoxazol, omeprazol, ibuprofeno, metamizol. Para evitar cualquier complicación se recomienda, en lo posible, suspender todos los medicamentos con probable interacción desde -24 horas hasta 72 horas después de la infusión de MTX

La administración de MTX por vía intratecal debe coincidir con la administración de MTX por vía sistémica para optimizar la eficacia, si por cualquier circunstancia esto no fuera posible, esperar al menos 24 horas después de finalizar el rescate, pero nunca administrar el MTX intratecal cuando ya se ha iniciado el rescate.

Aunque es conveniente mantener la hiperhidratación alcalina hasta suspender el rescate, cuando la concentración de MTX sea <0.5µM y se prevea que tardará varios días en descender, se podría continuar de forma ambulatoria el rescate por vía oral con aporte hídrico adecuado y evitando la

ingestión de bebidas ácidas (coca-cola, zumo de naranja...), pero es imprescindible confirmar que la concentración ha descendido  $<0.1\mu\text{M}$  antes de suspender definitivamente el rescate. La estimación de la semivida de eliminación puede orientar sobre el día para realizar la extracción del nivel de confirmación.

### Manejo de la intoxicación severa por MTX

En caso de intoxicación muy severa por MTX es indispensable aumentar la dosis de LV de forma precoz (antes de las 42 horas) y mantener un rescate adecuado hasta confirmar que la concentración ha descendido por debajo del límite de citotoxicidad del MTX ( $<0.05\mu\text{M}$ ). Esta medida es indispensable para antagonizar la toxicidad hematológica y gastrointestinal del MTX pero no afecta a su eliminación, por ello simultáneamente se debe:

- Favorecer la eliminación del MTX
  - Diuresis forzada alcalina (excreción por vía renal 90%): aumento de la hidratación al máximo posible (hasta  $4.5\text{L}/\text{m}^2/\text{día}$ ) y mantener un pH urinarios  $\geq 7$  hasta finalizar el rescate.
  - Interrupción del ciclo enterohepático (eliminación de un 10-30%):
    - Carbon activo: dosis inicial de 50g y continuar con 25g/4-6h por vía oral o SNG (25% en agua, dosis máxima 50g). Requiere la administración de un catártico: sulfato sódico o magnésico (15-30g/6h) o sorbitol 70% hasta que aparezca carbon activo en las heces. La administración del laxante debe iniciarse a las 3 horas tras la administración de la 1ª dosis de carbón activo
    - Colestiramina: 4g/6h con leche o zumos de fruta muy fríos, en caso de intolerancia comenzar con 2g/8h
  - Diálisis o hemofiltración (eliminación variable 75%, 42-94%)
- Inactivar el MTX mediante la carboxipeptidasa (voraxaze®): enzima recombinante que hidroliza rápidamente el MTX a su metabolito inactivo DAMPA (ácido 2,4-diamino-N10-metilpteroico) y que reduce la concentración plasmática de MTX en minutos un 92-95%.
  - Indicación: Se debe valorar su uso cuando la concentración de MTX sea tan elevada que es posible que su efecto no se pueda revertir solo con LV ( $>100\mu\text{M}$  a las 42 horas) (20), pero hay que administrarla precozmente, si es posible antes de las 42 horas, por ello un criterio conservador es considerar su uso si a las 36h la concentración de MTX es  $>100\mu\text{M}$
  - Dosis: 50 UI/kg (dosis inferiores también pueden ser efectivas (21))
  - Durante las 48 horas siguientes a la administración de carboxipeptidasa se debe mantener la misma dosis de LV que estaba recibiendo, porque la carboxipeptidasa solo elimina el MTX circulante, no puede entrar en la célula donde permanece el MTX activo.
  - Se debe dejar un intervalo de 4-2 horas entre la administración de carboxipeptidasa y LV (antes y después) porque también interfiere con el LV.
  - Después de la administración de carboxipeptidasa los inmunoensayos comerciales no son válidos para monitorizar el MTX porque sobreestiman el valor real de su concentración en plasma (interferencias con el DAMPA). Pero, a partir de las 100-150 horas aproximadamente esta interferencia es insignificante y podrían ser útiles para decidir cuando suspender el rescate
  - No hay evidencia de la necesidad de una segunda dosis (la concentración de MTX

- medida por inmunoensayos puede estar sobrestimada)
- Disponibilidad: Medicamento no comercializado en España. La gestión se debe realizar a través de la aplicación de “Medicamentos en situaciones especiales” de la AEMPS. Se suministra por Clinigen groups a través del portal “cliniport”. Teléfono 800 600 217. En urgencias a partir de las 18:00h al +44 07741 242858. Elevado costo (un envase de 2 viales 39.389,25€, precio actualizado de 2016).

### **Ifosfamida/ciclofosfamida:**

- Balance de líquidos; aporte de líquidos y diuresis (mínimo 2.000 ml/24 h)

### **Vincristina/vindesina:**

Observar dosis máximas: VCR: 2 mg (1 mg en pacientes mayores) y VDS: 5 mg.

- **Efectos secundarios más importantes**

Alteraciones neuromusculares (neuropatía periférica con parestesias, paresias, dolores neurálgicos, estreñimiento, ileo paralítico), náuseas, vómitos, diarrea, mielodepresión, alopecia, reacciones de hipersensibilidad, convulsiones.

- **Medidas acompañantes**

- Profilaxis del estreñimiento.
- Controles neurológicos regulares.
- Reducción de la dosis en los casos de toxicidad neurológica
  - un 50 % si parestesias intensas
  - retirada si paresias o signos de íleo
- Reducción de la dosis en la insuficiencia hepática.

### **Doxorubicina:**

- Administración intravenosa en 15 minutos. Vigilancia de la cardiotoxicidad.  
Precoz: alteraciones del ritmo cardíaco (aumento de la frecuencia, prolongación del QT, ESSV, ESV, taquicardias supraventriculares y ventriculares)  
Tardía: cardiomiopatía irreversible con insuficiencia cardíaca.
- FEVI (por ecocardiograma o ventriculografía isotópica) antes de la primera administración y controles de seguimiento.
- No debe superarse una dosis total de 550 mg/m<sup>2</sup> (DNR y ADR)
- Reducir la dosis en la insuficiencia hepática, porque las antraciclinas se metabolizan en el hígado:
  - con bilirrubina > 2 mg/dl al 50 %
  - con bilirrubina > 5 mg/dl, contraindicada; si la bilirrubina aumenta por la enfermedad de base, reducir la dosis al 50 %

### **Profilaxis triple intratecal:**

- Tratamiento intratecal adicional en la afectación inicial del SNC (véase el apartado correspondiente).

**Dosis altas de citarabina:**

Infusión de citarabina antes de la infusión de etopósido.

Efectos indeseables particulares:

- Conjuntivitis, fotofobia, exantema cutáneo maculopapular eritematoso generalizado (principalmente palmar y plantar).
- Neurotoxicidad: disfunción cerebral con disartria, disdiadococinesia y ataxia, nistagmo (riesgo elevado con una creatinina sérica > 1,2 mg/dl, edad > 40 años, fosfatasa alcalina > 3 veces el valor normal)
- Edema pulmonar.
- En la conjuntivitis grave refractaria al tratamiento, reacción alérgica grave, síntomas neurológicos graves y transaminasas > 5 veces el valor normal, debe **suspenderse el tratamiento con ARAC-AD.**
  
- Procedimiento: 1ª administración por la mañana en 3 horas, etopósido al cabo de 6 horas (mediodía/tarde) y 2ª administración por la noche en 3 horas.
- **Profilaxis de la conjuntivitis.**
- **Control:** si aparece nistagmo/ataxia/disartria/disdiadococinesia, interrumpir la infusión.
- La citarabina no puede mezclarse con el metrotexato (incompatible)
- La citarabina puede reducir de forma reversible la concentración plasmática de digoxina; si es necesario, se cambiará el tratamiento a digitoxina.
- La citarabina reduce *in vitro* la sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* a la gentamicina, si es necesario, utilizar otro antibiótico.
- Reducción de la dosis en la insuficiencia renal.

## 11. TRATAMIENTOS DE SOPORTE

Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos, para los cuales **se emplearán los protocolos institucionales de cada centro.**

- ✓ **Medidas generales**
- ✓ **Cuidado de la piel y las mucosas, profilaxis y tratamiento de la mucositis**
- ✓ **Profilaxis y tratamiento de la conjuntivitis**
- ✓ **Profilaxis antimicrobiana, antimicótica y profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci***
- ✓ **Vigilancia microbiológica**
- ✓ **Tratamiento antimicrobiano y antimicótico sistémico, de las infecciones por el virus del herpes y CMV, neumonía por *Pneumocystis jiroveci***
- ✓ **Tratamiento antirretroviral en casos de infección por el VIH.** Se aconseja mantenerlo en lo posible durante el tratamiento del LB. Se seguirán las recomendaciones de las Unidades de VIH de cada centro
- ✓ **Transfusión de componentes sanguíneos**
- ✓ **Hidratación y alcalinización**

Si el recuento de células tumorales o la masa tumoral son altos, hay que administrar aproximadamente 3-4L de líquidos por vía parenteral y alcalinizar la orina (pH > 7,0) (bicarbonato sódico i.v. o Uralyt U). El tiempo que debe administrarse el suplemento líquido y alcalinizarse la orina depende de la evolución clínica, el pH urinario y el valor de los parámetros renales y la LDH.

Para determinar la cantidad de líquidos diaria y deben tenerse en cuenta las enfermedades acompañantes cardiopulmonares. Debe mantenerse cuidadosamente el balance hidroelectrolítico en los primeros días de la quimioterapia.

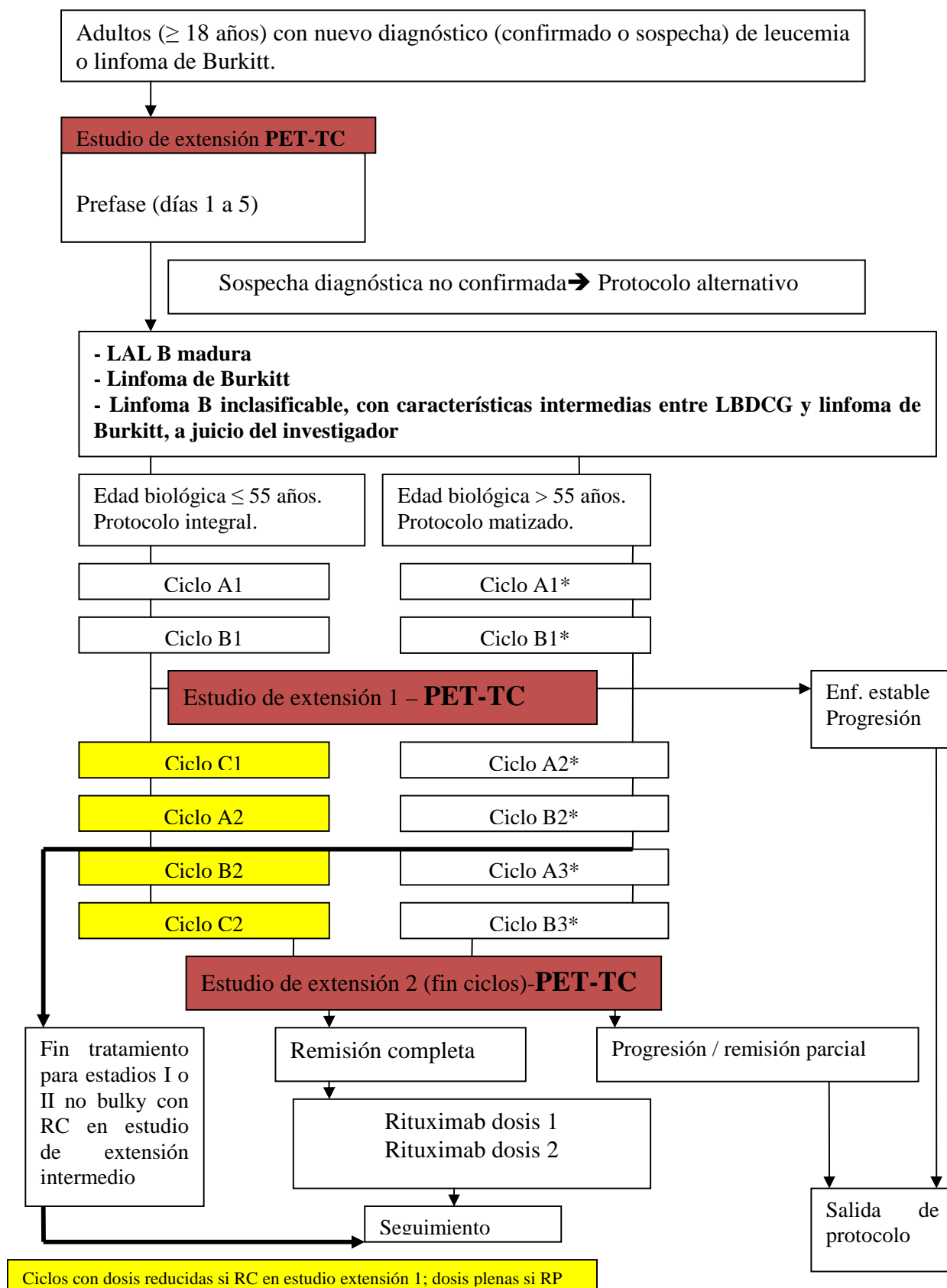
- ✓ **Profilaxis de la nefropatía urática (alopurinol, rasburicasa).** Ver apartado específico en la descripción del tratamiento.
- ✓ **Tratamiento antiemético**

## 12.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sancho JM, Ribera JM. Linfoma de Burkitt. En: Manual Práctico de Hematología Clínica. 4ª edición 2012.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietics and Lymphoid Tissues, 2008.
3. Karantanis D, Durski JM, Lowe VJ, Nathan MA, Mullan BP, Georgiou E, et al. 18F-FDG PET and PET/CT in Burkitt's lymphoma. *Eur J Radiol* 2010;75:e68-73.
4. Zeng W, Lechowicz MJ, Winton E, Cho SM, Galt JR, Halkar R. Spectrum of FDG PET/TC findings in Burkitt lymphoma. *Clin Nucl Med* 2009;34:355-358.
5. Just PA, Fieschi C, Baillet G, Galicier L, Oksenhendler E, Moretti JL. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in AIDS-related Burkitt lymphoma. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22:695-700.
6. Hoelzer D, Ludwig W-D, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1996; 87: 495-508.
7. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999; 94: 3294-3306.
8. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2461-2470.
9. Adde M, Shad A, Venzon D, et al. Additional chemotherapy agents improve treatment outcome for children and adults with advanced B-cell lymphomas. *Semin Oncol*. 1998; 25 (Suppl 4):33-39.
10. Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 4014-4022.
11. Ribera JM, García O, Grande C, Esteve J, Oriol A, Bergua J, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of HIV infection status: final results of a phase II study (BURKIMAB). *Cancer* 2012 (in press).
12. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, Schmid M, Hiddemann W, Baumann A, et al. Substantially improved outcome of adult Burkitt Non-Hodgkin lymphoma and leukemia patients with rituximab and a short-intensive chemotherapy; Report of a large prospective multicenter trial. Fifty-four annual meeting of American Society of Hematology. Abstract 667.
13. Intermesoli T, Rambaldi A, Cattaneo C, Delaini F, Romni C, Pogliani EM, et al. High cure rates in Burkitt leukemia and lymphoma: NILG study of the German Short Intensive Rituximab-Chemotherapy Program. Fifty-four annual meeting of American Society of Hematology. Abstract 1494.

14. A Oriol, JM Ribera, J Esteve, MA Sanz, S Brunet, R Garcia-Boyero, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica* 2003; 88: 445-453.
15. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579-86.
16. Bleyer AW. New Vistas for Leucovorin in cancer Chemotherapy. *Cancer* 1989; 63: 995-1007
17. Pauleu JL, Panetta JC, Crew KR, Pei D, Cheng C, McComick J, et al. Between-course targeting of methotrexate exposure using pharmacokinetically guided dosage adjustments. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 72(2):369-78.
18. Reiter A, Schrappe M, Luwing WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type Therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95(2):416-421
19. Pauley JL, Panetta JC, Schmidt J, Kornegay N, Relling MV, Pui C. Late-onset delayed excretion of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54:146-152.
20. Pinedo HM, Zarco DS, Bull JM, Chabner BA. The Reversal of Methotrexate Cytotoxicity to Mouse Bone Marrow Cells by Leucovorin and Nucleosides. *Cancer Research* 1976; 36:4148-4424
21. Scott JR, Zhou Y, Cheng C, Ward D, Swanson HD, Molinelli AR, et al. Comparable Efficacy With Varying Dosages of Glucarpidase in Pediatric Oncology Patients *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1518–1522

**ANEXO I. ESQUEMA GENERAL DEL PROTOCOLO BURKIMAB-14**





## **ANEXO II. ESCALA ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)**

| <b>Grado</b> | <b>PERFORMANCE STATUS –<br/>Clasificación OMS</b>   |
|--------------|---|
| 0            | Able to carry out all normal activity without restriction   |
| 1            | Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out light work                     |
| 2            | Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work; up and about more 50% of waking hours |
| 3            | Capable of only limited self-care confined to bed or chair more than 50% of waking hours.                       |
| 4            | Completely disabled; cannot carry out any self-care; totally  |

### **ANEXO III. VALORACIÓN DE TOXICIDAD**

Las toxicidades se registrarán de acuerdo a la *Common Terminology Criteria* del *National Cancer Institute* para acontecimientos adversos (CTC-AE), version 4.0.

El documento completo del CTC esta disponible en la web del NCI, en la siguiente dirección:  
<http://ctep.cancer.gov>

#### **ANEXO IV. CRITERIOS DE RESPUESTA (Cheson et al, JCO 2007; 25:579-586)**

- 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/TC inicial o si la PET/TC inicial era positivo, se admite la presencia de masa residual de cualquier tamaño si la PET/TC es negativa.
  - En linfomas con avidéz variable o desconocida para FDG: en pacientes sin PET/TC inicial o con PET/TC 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  $\leq 1$  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 citofluorometría se considerará RC).
- 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.
- 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.
- Recaída (tras RC) /Progresión (tras RP o EE):
  - Cualquier nueva lesión o aumento  $\geq 50\%$  respecto al nadir en lesiones previas.

---

**Protocolo Asistencial**

- 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 la lesión previamente fue positiva).
- Nueva o recurrente infiltración en médula ósea.

## **ANEXO V: ALGORITMOS PARA LA MONITORIZACION DE METOTREXATO Y RESCATE CON LEUCOVORIN**

- **Algoritmo I: Dosis de 1.5g/m<sup>2</sup> con asesoramiento farmacocinético**
- **Algoritmo II: Dosis de 1.5g/m<sup>2</sup> sin asesoramiento farmacocinético**
- **Algoritmo III: Dosis de 500mg/m<sup>2</sup> con asesoramiento farmacocinético**
- **Algoritmo IV: Dosis de 500mg/m<sup>2</sup> sin asesoramiento farmacocinético**