

## **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 BURKIMAB-13 PARA EL TRATAMIENTO DE  
LLA-B MADURA Y EL LINFOMA DE BURKITT (LB) EN PACIENTES  
ADULTOS (A PARTIR DE 18 AÑOS)**

**Código de protocolo:** BURKIMAB-13

**Versión:** 12 de junio de 2013

**NOTA IMPORTANTE:** este protocolo asistencial constituye una modificación 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](mailto:jribera@iconcologia.net)

Juan-Manuel Sancho Cía.

Servicio de Hematología Clínica

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

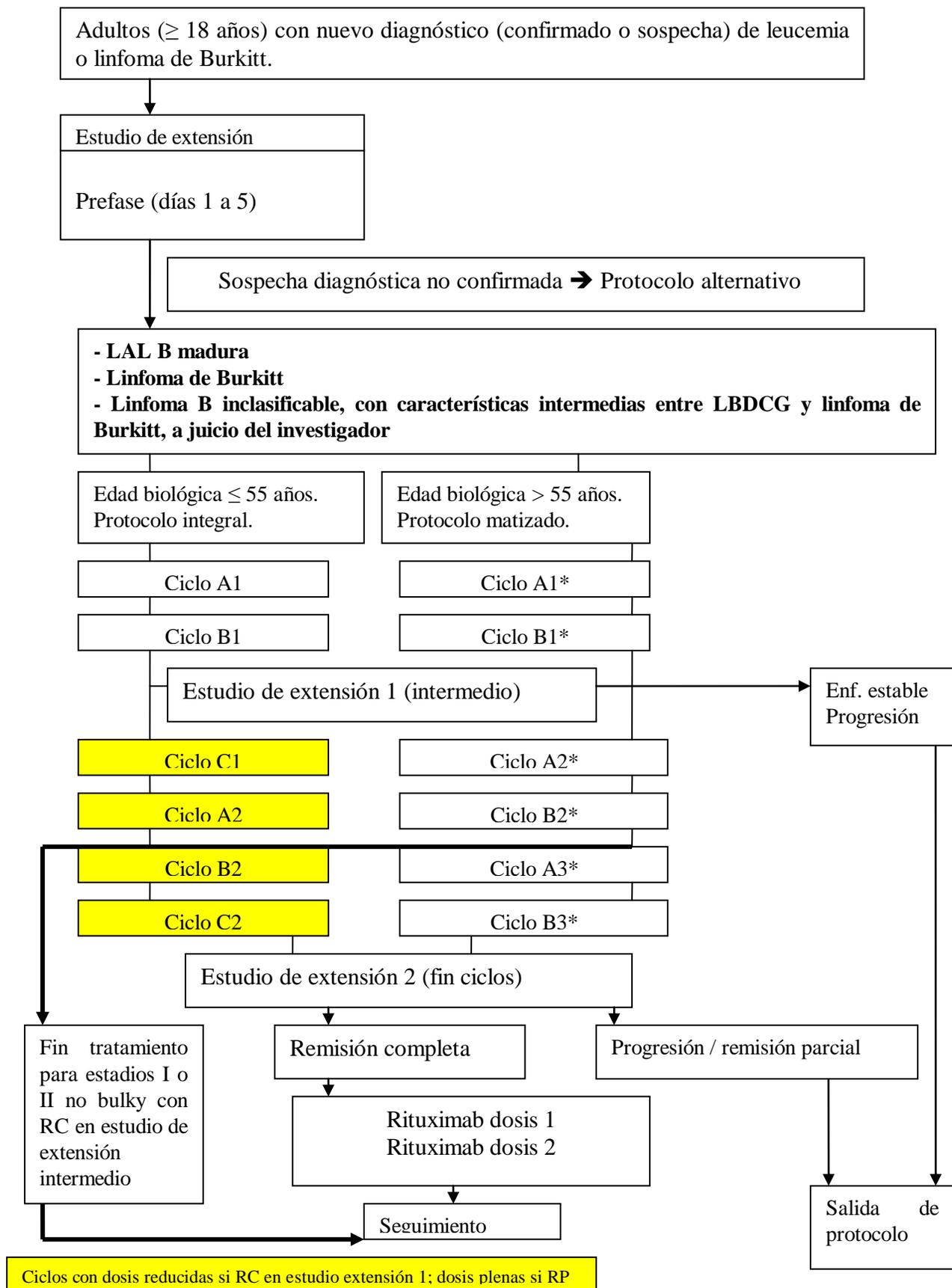
Carretera del Canyet s/n, 08916 Badalona.

Tel 93 497 89 87

FAX 93 497 89 95

Correo electrónico: [jsancho@iconcologia.net](mailto:jsancho@iconcologia.net)

### ESQUEMA GENERAL DEL PROTOCOLO



## **Procedimiento**

1.- No es obligatoria la firma de la hoja del consentimiento informado para la inclusión del paciente en el protocolo, al no tratarse de un protocolo aleatorizado y no incluir fármacos experimentales ni dosis de citostáticos no habituales. Sin embargo, es necesario pedir autorización escrita al paciente para la recogida y análisis de sus datos de forma confidencial.

2.- Se registrará al paciente por FAX (934978995) o correo electrónico (olga.garcia@pethema.es), a la atención de los coordinadores o de la gestora de datos (Sra. Olga García) en el momento del diagnóstico empleando la primera hoja del CRD. Para evitar sesgos de selección es importante enviar el FAX o correo electrónico de registro en el momento del diagnóstico con el objetivo de no excluir ningún enfermo. Los procedimientos recomendados para el diagnóstico se describen más adelante.

3.- El remitente del FAX o correo electrónico de inclusión recibirá en retorno un CRD en formato Word y un número de inclusión para el paciente (cinco dígitos seguidos de las tres iniciales del paciente). Se puede enviar el CRD a los investigadores principales total o parcialmente completo y se admite tanto el correo ordinario como el FAX o el correo electrónico. El protocolo y su correspondiente CRD también se pueden descargar de las páginas web de PETHEMA y del GETH.

## **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) que incluye registro de datos básicos para el seguimiento periódico de su eficacia y toxicidad. Incluye especialidades terapéuticas de uso habitual en neoplasias linfoides a dosis aceptadas. Este protocolo constituye una modificación del protocolo BURKIMAB-08.

**Investigadores principales.** 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 EL TRATAMIENTO DE LLA-B MADURA Y EL LINFOMA DE BURKITT (LB) EN PACIENTES ADULTOS.

**Código.** BURKIMAB-13

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

**Objetivo.** Valorar la eficacia del tratamiento en cuanto a la tasa de respuestas, supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, así como la toxicidad del tratamiento en el contexto de uso asistencial fuera de ensayo clínico.

**Diseño.** Estudio prospectivo, multicéntrico y abierto.

**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.

**Población en estudio y número total de pacientes.** Adultos de 18 o más años con LLA-B o 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. Este último grupo de pacientes se valorará por separado.

## **INDICE**

1. Introducción.	Pag 8
2. Fundamento científico de la modificación del protocolo BURKIMAB-08	Pag 9
3. Selección de pacientes. Criterios de inclusión y de exclusión	Pag 15
4. Criterios diagnósticos	Pag 16
5. Pruebas iniciales	Pag 19
a. Imprescindibles	
b. Recomendables y opcionales	
6. Definiciones empleadas en el estudio	Pag 20
7. Duración estimada del reclutamiento	Pag 23
8. Descripción del tratamiento	Pag 24
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 31
10. Consideraciones sobre el empleo de fármacos	Pag 32
11. Tratamientos de soporte	Pag 35
12. Referencias bibliográficas	Pag 36
13. Anexo I. Esquema general del protocolo	Pag 38
14. Anexo II. Escala ECOG	Pag 39
15. Anexo III. Escala de toxicidad	Pag 40
16. Anexo IV. Criterios de Respuesta (Cheson 2007)	Pag 41
17. Anexo V. Formulario de Consentimiento Informado	Pag 44
18. Anexo VI. Cuaderno de Recogida de Datos	Pag 45

## 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/μL), 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, ↑K, ↑P, ↓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) ente 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 (n=38)	VIH negativos (n=80)	Todos (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
Pacientes evaluables	38	80	118
Abandono precoz	-	2 (3%)	2 (2%)
Muerte en inducción	5 (13%)	4 (5%)	9 (8%)*
Fracaso	2 (5%)	4 (5%)	6 (5%)
Remisión completa	31 (82%)	70 (87%)	101 (85%)
Recaída	2 (6%)	5 (7%)	7 (7%)
Muerte en remisión	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> Días (mediana [extremos])	57/58 8[1;24]	38/45 5[1;19]	39/41 6[1;17]	89/104 6[1;25]	42/91 5[1;15]	63/90 4[1;19]
<b>Trombocitopenia<sup>(2)</sup></b> Días (mediana [extremos])	47/58 6[1;20]	24/44 6[1;22]	31/41 6[1;31]	74/104 4[1;25]	22/91 4[1;22]	46/89 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

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

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

(3) Diferencias significativas entre grupos VIH y no-VIH en Ciclos A ( $p=0.026$ ).

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

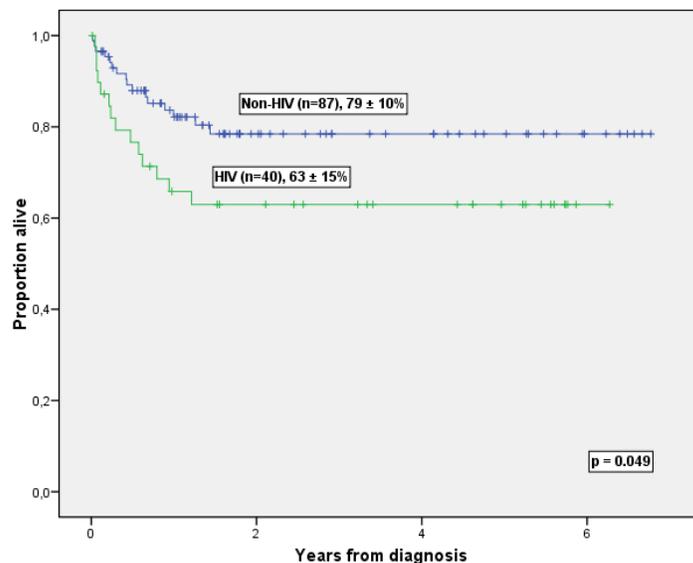
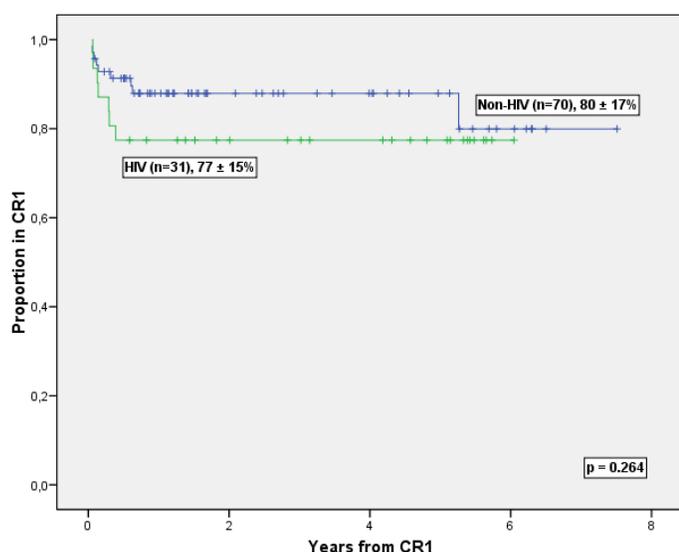
(5) Diferencias significativas entre grupos VIH y no-VIH en Ciclos A, B y C ( $p=0.005$ ,  $p=0.001$  y  $p<0.001$ ).

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

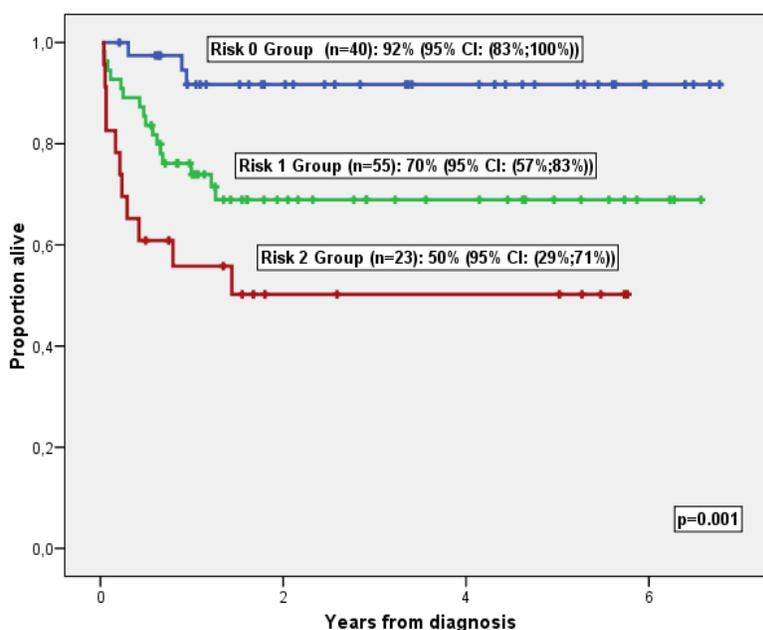
En la siguiente tabla figuran los principales datos relativos a la toxicidad de grado III-IV en los pacientes de edad igual o superior a 55 años:

	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> Días (mediana [extremos])	9/9 4[1;12]	8/8 4[1;7]	38/54 6[1;28]	31/51 4[1;12]	0.097	0.042
<b>Trombocitopenia</b> Días (mediana [extremos])	5/9 2[2;3]	3/8 2[2;5]	26/54 6[1;25]	15/51 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		

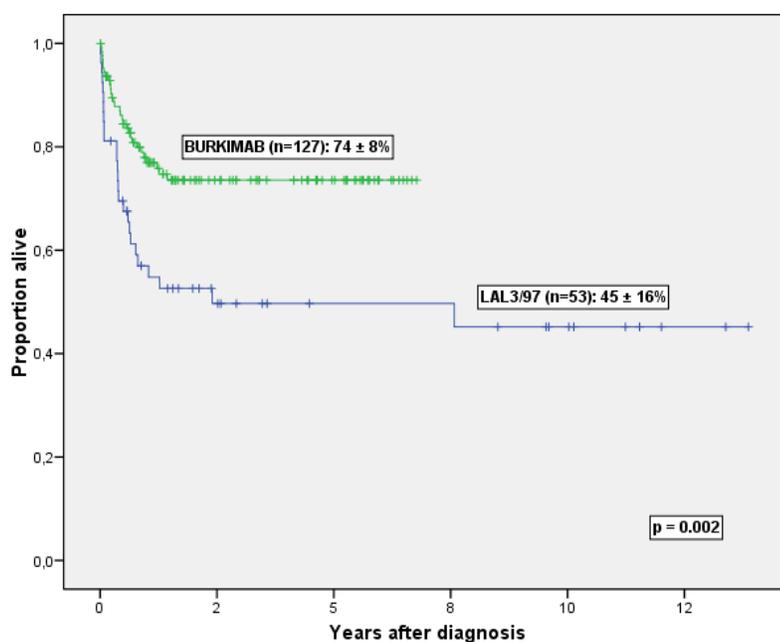
A pesar de su elevada toxicidad, los resultados del protocolo, medidos en términos de supervivencia, pueden considerarse satisfactorios. Tras una mediana de seguimiento de 2,5 años, no se observaron diferencias significativas en las probabilidades de SLE y SG a 4 años (77% y 63% para los pacientes VIH 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-13 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

Para poder ser elegibles para su admisión en el estudio, los pacientes deberán cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Leucemia aguda linfoblástica del tipo de LLA-B madura, o LB. A criterio del investigador también podrán incluirse los pacientes con linfoma B inclasificable con características intermedias entre LBDCG y LB.
2. Edad  $\geq$  18 años.
3. Consentimiento informado por escrito del paciente para el registro y análisis de sus datos.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Complicaciones graves no relacionadas con LAL3/LB
  - 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 determinen que el paciente no pueda entender la explicación ni cooperar con el tratamiento.
5. Falta de soporte familiar o social adecuado, que puedan interferir o condicionar el tratamiento 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. DEFINICIONES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO

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

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

- Ningún signo clínico, radiológico, ni de laboratorio (en especial LDH).
- Sin afectación en la médula ósea (<5 % de blastos en la médula ósea).
- Normalización del hemograma  
Plaquetas >  $100 \times 10^9/l$ , granulocitos >  $1,5 \times 10^9/l$ , 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).
- 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 DEL RECLUTAMIENTO**

Dado que se quiere efectuar una comparación histórica con los resultados del protocolo BURKIMAB-08, se prevé una duración del reclutamiento de 6 años. El protocolo persigue un objetivo básicamente asistencial, por lo que seguirá en activo hasta que se juzgue conveniente efectuar modificaciones o exista evidencia científica que obligue a sustituirlo. Se efectuarán análisis semestrales de eficacia y toxicidad con la finalidad de documentar la seguridad y validez del tratamiento.

### **Recogida centralizada de datos y análisis de resultados**

A pesar de no tratarse de un ensayo clínico, el protocolo persigue confirmar los datos de eficacia y de reducción de toxicidad del protocolo previo y por tanto es responsabilidad de los investigadores reportar con la máxima precisión los datos de toxicidad de la hoja de recogida de datos.

## 8. DESCRIPCIÓN DEL 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	40 mg	IT	
Metotrexato	15 mg	IT	
Dexametasona	4 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).

<u>Ciclo A1* (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
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	40 mg	IT	
Metotrexato	15 mg	IT	
Dexametasona	4 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.

Ciclo B1\* (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
Ciclofosfamida	200 mg/m <sup>2</sup>	IV en 1 hora	Días 2 a 6
Vincristina	1 mg	IV bolus	Día 2
Doxorrubicina	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>).

Ciclo C1 (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 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
<b>Profilaxis triple intratecal</b>			<b>Días 2 y 6</b>
Citarabina	40 mg	IT	
Metotrexato	15 mg	IT	
Dexametasona	4 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	40 mg	IT	
Metotrexato	15 mg	IT	
Dexametasona	4 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	40 mg	IT	
Metotrexato	15 mg	IT	
Dexametasona	4 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	40 mg	IT	
Metotrexato	15 mg	IT	
Dexametasona	4 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 40 mg, metotrexato 15 mg, dexametasona 4 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. Debido a la controversia sobre la estabilidad de la dexametasona cuando se mezcla con MTX y ARA-C en la misma jeringa, se aconsejan dos posibilidades:

- Administrar la dexametasona en una jeringa separada de la del MTX y ARA-C
- Sustituir la dexametasona por hidrocortisona (20 mg), que puede mezclarse sin problemas de estabilidad con el MTX y el ARA-C

**B: ARA-C liposómica depot (Depocyte®):** La pauta recomendada de citarabina liposómica depot para el tratamiento de la meningitis 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:**

- Requerirá determinación de metotrexatemias a partir de la 24 horas de finalizada la infusión y rescate con ácido folínico (leucovorin).
- Infusión: 1/10 de la dosis global calculada en 30 minutos.  
9/10 en una infusión prolongada durante 23 ½ horas con 3.000 ml/m<sup>2</sup> (si es posible) y líquidos (glucosa 5 % con 40 meq de bicarbonato sódico/l y 20 meq ClK/l).
- Diuresis forzada: 40 mg de furosemida después de 6 y 12 horas.
- Alcalinización de la orina: pH urinario > 7,5 antes, durante y al menos 48 horas después de la infusión de MTX.
- Determinación de los niveles de MTX y rescate con ácido folínico.
- Aspectos prácticos de la hidratación.

#### **Rescate con leucovorin con dosis altas de metotrexato**

Según la experiencia pediátrica, se realiza un rescate reducido con leucovorin. Este rescate se practica después de todos los ciclos MTX-AD.

#### **Determinaciones de los niveles de MTX**

Nivel sérico de MTX: **24 y 48** horas después de comenzar la infusión de MTX

El nivel de MTX a las 36 y 60 horas debe determinarse también en caso de niveles de alarma a las 24 horas (MTX > 150 µmol/l o sospecha clínica de mala eliminación de MTX: aumento significativo de la creatinina, reducción de la diuresis a pesar del tratamiento con furosemida).

#### **Rescate con leucovorin**

#### **Procedimiento estándar para controlar de forma adecuada la evolución de las concentraciones de MTX**

Si la evolución de niveles de MTX es correcta:

El nivel de MTX: en la hora 24: MTX < 150,0  $\mu\text{mol/l}$   
en la hora 36: MTX < 3,0  $\mu\text{mol/l}$   
en la hora 42: MTX < 1,0  $\mu\text{mol/l}$   
en la hora 48: MTX < 0,4  $\mu\text{mol/l}$

Administración de leucovorin:

hora 36: 60  $\text{mg/m}^2$  i.v.  
hora 42: 30  $\text{mg/m}^2$  i.v.  
hora 48: 15  $\text{mg/m}^2$  i.v.  
hora 54: 15  $\text{mg/m}^2$  i.v.

\* Las horas siempre se cuentan a partir del comienzo de la infusión de MTX

Si las concentraciones no evolucionan normalmente deberá determinarse la concentración de MTX cada 12 horas. El rescate se iniciará en cuanto aumente la concentración y mantener leucovorin 30  $\text{mg/m}^2$  cada 6 horas i.v. hasta MTX < 0,25  $\mu\text{mol/l}$ .

### **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, íleo 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.

## Protocolo Asistencial

- 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).
- Debido a la controversia sobre la estabilidad de la dexametasona cuando se mezcla con MTX y ARA-C en la misma jeringa, se aconsejan dos posibilidades:
  - Administrar la dexametasona en una jeringa separada de la del MTX y ARA-C
  - Sustituir la dexametasona por hidrocortisona (20 mg), que puede mezclarse sin problemas de estabilidad con el MTX y el ARA-C

**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: 1<sup>a</sup> administración por la mañana en 3 horas, etopósido al cabo de 6 horas (mediodía/tarde) y 2<sup>a</sup> 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 participante.**

- ✓ **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.

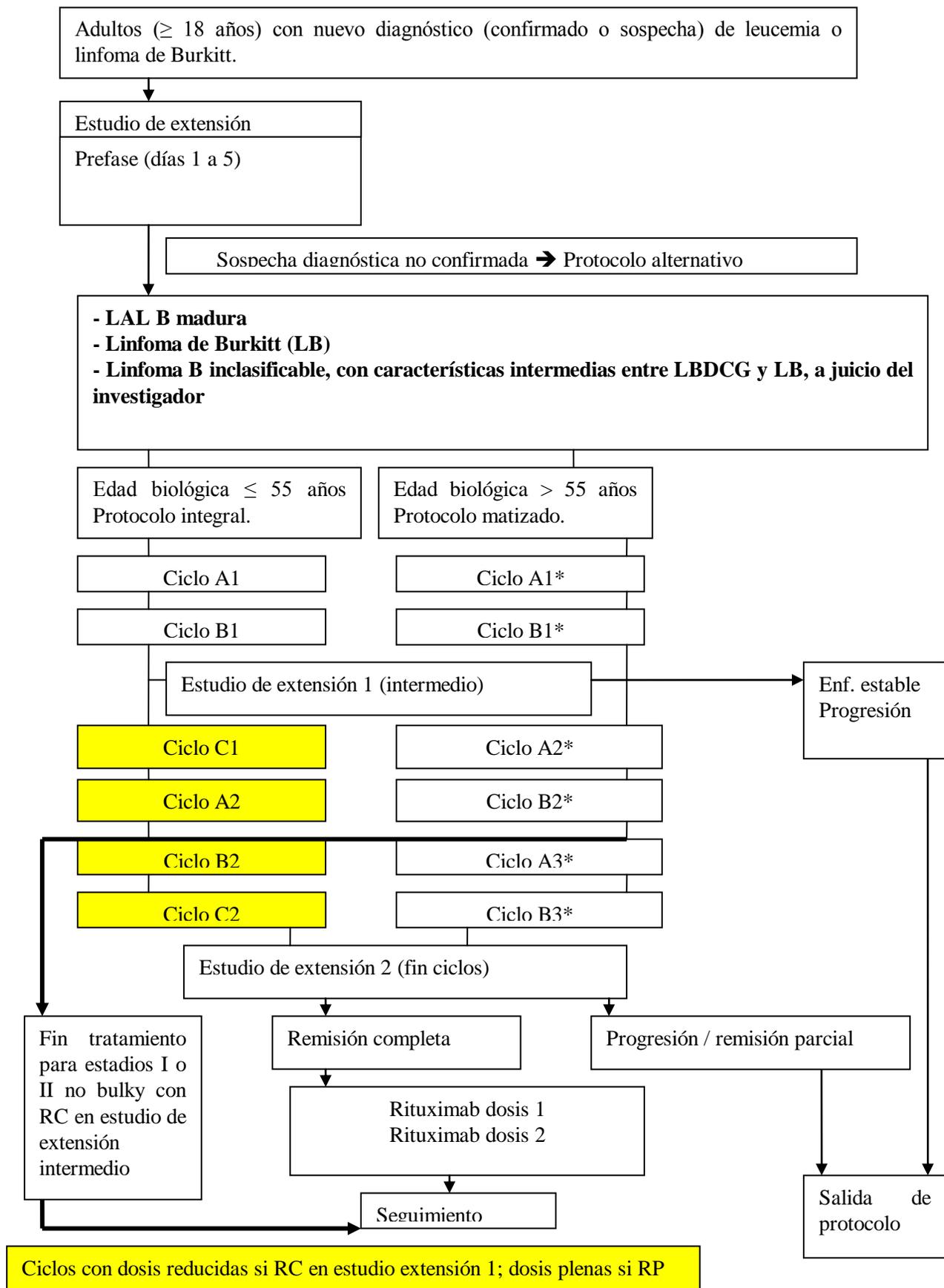
- ✓ **Profilaxis de la nefropatía urática (alopurinol, rasburicasa).** Ver apartado específico en la descripción del tratamiento.
- ✓ **Tratamiento antiemético**

## 12.- Bibliografía

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. ANEXO I. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROTOCOLO BURKIMAB-13



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

<b>Grado</b>	<b>PERFORMANCE STATUS – 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. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente:

Usted ha sido diagnosticado de un linfoma/leucemia de Burkitt. En España los grupos cooperativos PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) y GEL-TAMO (Grupo Español de Linfomas-Trasplante Autólogo de Médula Ósea) han desarrollado un protocolo de tratamiento uniforme para todos los pacientes con la misma enfermedad y situación que usted. Este tratamiento consta de varios ciclos de quimioterapia por vía intravenosa (a través de una catéter insertado en una vena) e intratecal (mediante punciones lumbares), con el objetivo de lograr la erradicación de las células tumorales en la médula ósea, ganglios linfáticos o en otras localizaciones. A esta situación se le llama remisión completa.

Con el objetivo de conocer los resultados de este tratamiento, al igual que ocurre con otras enfermedades, es conveniente disponer de la información relativa a los resultados de la quimioterapia en el mayor número de pacientes en que ésta se aplica, y no sólo de cada paciente en concreto. De esta manera se pueden extraer conclusiones válidas que permiten avanzar en el conocimiento acerca de las enfermedades neoplásicas y su tratamiento. La información referente a usted, a su diagnóstico y seguimiento es confidencial y será introducida en una base de datos que permita conocer y analizar los resultados de su tratamiento, con un único interés científico.

La legislación actual exige que usted sepa que sus datos son recogidos y registrados, y que dé su consentimiento por escrito.

### DECLARO

Que he sido informado por el médico después mencionado de que:

- Mis datos serán registrados en bases de datos locales, nacionales e internacionales,
- He comprendido la información recibida y podido formular todas las preguntas que he creído oportunas

Nombre: ..... Firma:

Declaración del médico de que ha informado debidamente al paciente

Nombre: ..... Firma:

Declaración del familiar, persona allegada o representante legal, de que ha recibido la información por deseo o incompetencia del paciente

Nombre: ..... Firma:

---

### APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, .....revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha .....

Fecha de la revocación.....

Firma:

---



ANEXO VI. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS



# Datos de filiación

## Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente			
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		Nº de historia: <input type="text"/>	
DATOS DEL PACIENTE			
Nº registro: <input type="text"/>	Edad: <input type="text"/>	Fecha de nacimiento: <input type="text"/>	Sexo: Varón <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>
DATOS DEL CENTRO			
Hospital: <input type="text"/>			
Dirección: <input type="text"/>			
Teléfono: <input type="text"/>		Fax: <input type="text"/>	
Médico responsable: <input type="text"/>			
E-mail: <input type="text"/>			
Diagnóstico: LAL3 <input type="checkbox"/> Linfoma de Burkitt <input type="checkbox"/> Linfoma B inclasificable <input type="checkbox"/>			
Fecha diagnóstico: <input type="text"/>			

### NOTA MUY IMPORTANTE

Enviar esta hoja en el momento del diagnóstico de LAL a:

Olga García: [olga.garcia@pethema.es](mailto:olga.garcia@pethema.es) o Mireia Morgades: [mmorgades@iconcologia.net](mailto:mmorgades@iconcologia.net)



# Datos de LAL3 / LB

## Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente		
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de historia: <input type="text"/>	
CLINICA INICIAL		
<input type="text"/>		
GRUPO DE TRATAMIENTO PREVISTO		
<b>Estadio:</b> Localizado (I o II no voluminoso) <input type="checkbox"/> Avanzado <input type="checkbox"/>	<b>Edad biológica:</b> ≤ 55 años <input type="checkbox"/> > 55 años <input type="checkbox"/>	<b>Infección por VIH:</b> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SI INFECCIÓN VIH POSITIVA		
UDVP <input type="checkbox"/>	Homosexual/bisexual <input type="checkbox"/>	Heterosexual <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>
Fecha demostración infección VIH: <input type="text"/>		
LNH primera manifestación infección VIH: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Infecciones oportunistas: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tipo y fecha: <input type="text"/>	
Otras neoplasias previas o concomitantes: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tipo y fecha: <input type="text"/>		
Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha de inicio: <input type="text"/> Fármacos (especificar): <input type="text"/>		



# Datos de LAL3 / LB

## Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente				
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>		Nº de historia: <input type="text"/>		
EXPLORACIÓN FÍSICA				
Peso: <input type="text"/> kg	Talla: <input type="text"/> cm	S.corporal: <input type="text"/> m <sup>2</sup>	ECOG: <input type="text"/>	Síntomas B: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especificar: <input type="text"/>
Adenopatías ≥7cm: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Hepatomegalia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Esplenomegalia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Masa ≥ 10 cm: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Localización: <input type="text"/>	Est. Ann-Arbor: <input type="text"/>
Nº territorios extraganglionares afectos: 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥3 <input type="checkbox"/>				
Especificar: Médula ósea <input type="checkbox"/> Área ORL <input type="checkbox"/> Tubo digestivo <input type="checkbox"/> Pulmón <input type="checkbox"/> Piel <input type="checkbox"/> SNC <input type="checkbox"/> Hígado <input type="checkbox"/> Riñón <input type="checkbox"/>				
Otras: <input type="text"/>				
Infección inicial: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tipo: <input type="text"/>				
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS				
Hemograma Hb: <input type="text"/> g/dL Leucocitos: <input type="text"/> x10 <sup>9</sup> /L Blastos: <input type="text"/> x10 <sup>9</sup> /L Granulocitos: <input type="text"/> x10 <sup>9</sup> /L				
Estudio coagulación Plaquetas: <input type="text"/> x10 <sup>9</sup> /L Coagulopatía: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Bioquímica sérica Insuficiencia renal (Creat>2xUNL): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Uratos: <input type="text"/> g/L				
Hepatopatía (ALT>2xUNL): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
LDH: <input type="text"/> U/L Normal <input type="checkbox"/> Elevado <input type="checkbox"/> Intervalo de normalidad: <input type="text"/>	Albúmina: <input type="text"/> g/L		β2-microglobulina: <input type="text"/> mg/mL Normal <input type="checkbox"/> Elevado <input type="checkbox"/>	
VIH: Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/>	VHB: Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/>	VHC: Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/>		
Si infección VIH positiva: Carga viral VIH: <input type="text"/> copias/mL Linfocitos CD4: <input type="text"/> x10 <sup>6</sup> /L				
ECG: Normal <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>				
PET/TC: Negativo <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/> (*Remitir informe PET/TC por fax:934978995)				
LCR citología: Normal <input type="checkbox"/> Infiltrado <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>		LCR inmunofenotipo: Normal <input type="checkbox"/> Infiltrado <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>		
Médula ósea: Blastos: <input type="text"/> %				
Biopsia medular : Infiltrada <input type="checkbox"/> No infiltrada <input type="checkbox"/>				
Biopsia ganglionar o de Masa tumoral: Linfoma de Burkitt <input type="checkbox"/> Linfoma inclasificable <input type="checkbox"/>				
ESTUDIO INMUNOFENOTÍPICO				
MATERIAL: Médula ósea <input type="checkbox"/> Ganglio linfático o tejido tumoral <input type="checkbox"/>				
CD19: <input type="text"/> %	CD20: <input type="text"/> %	CD10: <input type="text"/> %	TdT: <input type="text"/> %	HLA-DR: <input type="text"/> %
Igμ intracitoplásmicas: <input type="text"/> %	Ig superficie: <input type="text"/> %	Cadenas ligeras κ <input type="checkbox"/> λ <input type="checkbox"/>		
cCD3: <input type="text"/> %	CD7: <input type="text"/> %	sCD3: <input type="text"/> %	Otros marcadores aberrantes: <input type="text"/>	

Protocolo Asistencial

Ki-67:  %				
--------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--

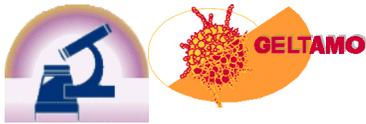


# Datos de LAL3 / LB

## Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de historia: <input type="text"/>
CITOGENÉTICA / GENÉTICA MOLECULAR	
MATERIAL: Médula ósea <input type="checkbox"/> Ganglio linfático o tejido tumoral <input type="checkbox"/>	
Nº metafases evaluadas: <input type="text"/>	Normal <input type="checkbox"/> Patológica <input type="checkbox"/>
Fórmula: <input type="text"/>	
t(8;14) <input type="checkbox"/> t(2;8) <input type="checkbox"/> t(8;22) <input type="checkbox"/>	
Otras anomalías estructurales: <input type="text"/>	
Reordenamiento c-Myc: Negativo <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/>	
Reordenamiento bcl2: Negativo <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/>	
Reordenamiento bcl6: Negativo <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/>	



# BLOQUE 1º (Prefase + A1/A1\*)

## Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente		
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de historia: <input type="text"/>	
PREFASE		
Realiza prefase: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Fecha de inicio: <input type="text"/>	Fecha final: <input type="text"/>
BLOQUE A1/A1*		
Bloque administrado: A1 <input type="checkbox"/> A1* <input type="checkbox"/>		
Dosis quimioterapia modificada: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> % dosis: <input type="text"/> Fármaco reducido: <input type="text"/>		
si se reduce dosis, especificar causa: <input type="text"/>		
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA		
Neutropenia (<0,5x10 <sup>9</sup> /L) Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar días: <input type="text"/>		
Trombocitopenia (<20x10 <sup>9</sup> /L) Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar días: <input type="text"/>		
TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA		
Síndrome de lisis tumoral aguda: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Hepática: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Renal: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Neurológica: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Mucositis: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
Otras: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado y tipo: <input type="text"/>		
<b>INFECCIONES</b> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>		
si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>		
<b>Fallecimiento en el ciclo:</b> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar fecha de exitus: <input type="text"/>		
si Sí, especificar causa: <input type="text"/>		



## BLOQUE 2º (B1 o B1\*)

### Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

#### Identificación del Paciente

Iniciales (Nombre, Apellidos):  Nº de historia:

#### BLOQUE B1/B1\*

Bloque administrado: B1  B1\*

Dosis quimioterapia modificada: Sí  No  % dosis:  Fármaco reducido:

si se reduce dosis, especificar causa:

Dosis quimioterapia retrasada: Sí  No  si Sí, especificar causa:

#### TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Neutropenia (<0,5x10<sup>9</sup>/L) Sí  No  si Sí, especificar días:

Trombocitopenia (<20x10<sup>9</sup>/L) Sí  No  si Sí, especificar días:

#### TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA

Hepática: Sí  No  si Sí, especificar grado:

Renal: Sí  No  si Sí, especificar grado:

Neurológica: Sí  No  si Sí, especificar grado:

Mucositis: Sí  No  si Sí, especificar grado:

Otras: Sí  No  si Sí, especificar grado y tipo:

**INFECCIONES** Sí  No  si Sí, especificar grado:

si Sí, especificar tipo:

**Fallecimiento en el ciclo:** Sí  No  si Sí, especificar fecha de exitus:

si Sí, especificar causa:

#### PRIMERA RE-EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

**Fecha de re-evaluación:**

PET/TC: Negativo  Positivo  Dudoso  Especificar  (\*Remitir informe PET/TC por fax:934978995)

Re-evaluación:  RC  RP  Fracaso (Enfermedad estable o Progresión)

En caso de infiltración de MO:

- RC morfológica:  Sí  No Blastos:  %

- RC citogenética:  Positiva  Negativa

- EMR/Inmunofenotipo (% población leucémica):  %

**SI FRACASO → SALIDA DE PROTOCOLO**



## BLOQUE 3º (C1 o A2\*)

### Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

#### NOTA MUY IMPORTANTE

Antes de administrar el bloque → Control de la remisión o re-estadificación.

ESTADO DE LA ENFERMEDAD  RC  RP

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

#### Identificación del Paciente

Iniciales (Nombre, Apellidos):  Nº de historia:

#### BLOQUE C1/A2\*

Bloque administrado: C1  A2\*

Dosis quimioterapia modificada: Sí  No  % dosis:  Fármaco reducido:

si se reduce dosis, especificar causa:

#### TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Neutropenia (<0,5x10<sup>9</sup>/L) Sí  No  si Sí, especificar días:

Trombocitopenia (<20x10<sup>9</sup>/L) Sí  No  si Sí, especificar días:

#### TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA

Hepática: Sí  No  si Sí, especificar grado:

Renal: Sí  No  si Sí, especificar grado:

Neurológica: Sí  No  si Sí, especificar grado:

Mucositis: Sí  No  si Sí, especificar grado:

Otras: Sí  No  si Sí, especificar grado y tipo:

INFECCIONES Sí  No  si Sí, especificar grado:

si Sí, especificar tipo:

Fallecimiento en el ciclo: Sí  No  si Sí, especificar fecha de exitus:

si Sí, especificar causa:

¿Se practicó intento de aféresis tras el ciclo? Sí  No

Celularidad obtenida:



## BLOQUE 4º (A2 o B2\*)

### Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de historia: <input type="text"/>
BLOQUE A2/B2*	
Bloque administrado:	A2 <input type="checkbox"/> B2* <input type="checkbox"/>
Dosis quimioterapia modificada:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> % dosis: <input type="text"/> Fármaco reducido: <input type="text"/>
si se reduce dosis, especificar causa: <input type="text"/>	
Dosis quimioterapia retrasada:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	
Neutropenia (<math>0,5 \times 10^9/L</math>)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar días: <input type="text"/>
Trombocitopenia (<math>20 \times 10^9/L</math>)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar días: <input type="text"/>
TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Mucositis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado y tipo: <input type="text"/>
<b>INFECCIONES</b>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
	si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>
<b>Fallecimiento en el ciclo:</b>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar fecha de exitus: <input type="text"/>
si Sí, especificar causa: <input type="text"/>	

#### NOTA MUY IMPORTANTE

SI PACIENTE EN ESTADIO I/II NO VOLUMINOSO INICIAL Y RC/RCu EN PRIMERA RE-EVALUACIÓN



FIN TRATAMIENTO



# BLOQUE 5º (B2 o A3\*)

## Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de historia: <input type="text"/>
BLOQUE B2/A3*	
Bloque administrado:	B2 <input type="checkbox"/> A3* <input type="checkbox"/>
Dosis quimioterapia modificada:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> % dosis: <input type="text"/> Fármaco reducido: <input type="text"/>
si se reduce dosis, especificar causa: <input type="text"/>	
Dosis quimioterapia retrasada:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	
Neutropenia (<math>0,5 \times 10^9/L</math>)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar días: <input type="text"/>
Trombocitopenia (<math>20 \times 10^9/L</math>)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar días: <input type="text"/>
TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Mucositis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado y tipo: <input type="text"/>
<b>INFECCIONES</b>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>
<b>Fallecimiento en el ciclo:</b>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar fecha de exitus: <input type="text"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>



## BLOQUE 6º (C2 o B3\*)

### Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente	
Iniciales (Nombre, Apellidos): <input type="text"/>	Nº de historia: <input type="text"/>
BLOQUE C2/B3*	
Bloque administrado:	C2 <input type="checkbox"/> B3* <input type="checkbox"/>
Dosis quimioterapia modificada:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> % dosis: <input type="text"/> Fármaco reducido: <input type="text"/>
si se reduce dosis, especificar causa: <input type="text"/>	
Dosis quimioterapia retrasada:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	
Neutropenia (<math>0,5 \times 10^9/L</math>)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar días: <input type="text"/>
Trombocitopenia (<math>20 \times 10^9/L</math>)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar días: <input type="text"/>
TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA	
Hepática:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Renal:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Neurológica:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Mucositis:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/>
Otras:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado y tipo: <input type="text"/>
<b>INFECCIONES</b>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar grado: <input type="text"/> si Sí, especificar tipo: <input type="text"/>
<b>Fallecimiento en el ciclo:</b>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> si Sí, especificar fecha de exitus: <input type="text"/> si Sí, especificar causa: <input type="text"/>



# RE-EVALUACIÓN FINAL

## (6 ciclos de tratamiento)

### Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

#### RE-EVALUACIÓN FINAL DE LA ENFERMEDAD

Fecha de re-evaluación:

PET/TC: Negativo  Positivo  Dudoso  Especificar  (\*Remitir informe PET/TC por fax:934978995)

Re-evaluación:  RC  RP  Fracaso (Enfermedad estable o Progresión)

En caso de infiltración de MO (si MO en remisión en 1ª re-evaluación: No aplica)

- RC morfológica:  Sí  No  No aplica Blastos:  %

- RC citogenética:  Positiva  Negativa  No aplica

- EMR/Inmunofenotipo (% población leucémica):  %

#### ERM (si disponible)

Tejido:  Sangre periférica  Médula ósea  LCR  Otros Especificar otros:

Cuantificación:

#### RADIOTERAPIA

Necesidad de radioterapia:  Sí  No

Campo irradiado:

Fecha inicio:  Fecha fin:

Dosis total recibida (Gy):  Nº fracciones:

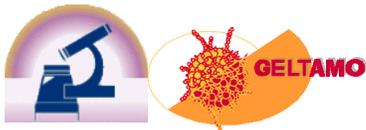
#### CONSOLIDACIÓN CON ANTI-CD20

Fecha primera dosis (semana 21):

Fecha segunda dosis (semana 24):

#### FIN TRATAMIENTO

**Fecha finalización total del tratamiento:**



# RE-EVALUACIONES POSTERIORES

## Protocolo intergrupos Pethema-Geltamo BURKIMAB-13

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

### RE-EVALUACIONES POSTERIORES

**ESTADO ACTUAL** Fecha de último control:

Vivo en RC  Vivo en recaída  Perdido de control  Exitus

Si recaída Fecha de recaída:  Localización recaída:

Si exitus Fecha de exitus:

Causa de exitus:

### SI INFECCIÓN POR VIH

\* **Respuesta virológica:**  Sí  No

Fecha:  Carga viral VIH:  copias/mL

\* **Respuesta inmunológica** (entre 3 y 6 meses del fin QT):  Sí  No

Fecha:  Linfocitos CD4:  x10<sup>6</sup>/L

### COMENTARIOS