



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

V PROTOCOLO NACIONAL HISTIOCIITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL)

PINDA 0514

Basado en las guías clínicas de HCL de la Sociedad del Histiocito – Abril 2009
y IV Protocolo de Histiocitosis (LCH-IV) del grupo colaborativo internacional
para el tratamiento de HCL del niño y adolescente – Abril 2011

**Coordinadora
Comité**

Dra. Ana Becker
Dra. Pilar Joannon
Dra. Marcela Córdova



ÍNDICE

Introducción	4
Evaluación de los resultados del IV protocolo HCL PINDA 2002	5
V Protocolo Nacional de Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) PINDA 0514	8
Criterios de diagnóstico histopatológico	8
Evaluación diagnóstica basal	8
Definición de compromiso de órganos de riesgo	10
Definición sin compromiso de órgano de riesgo	11
Evaluación de la respuesta al tratamiento:	11
Terapia de primera línea para grupo 1	13
Terapia de primera línea para grupo 2	14
Terapia de soporte	16
Modificación de dosis según peso	16
Modificaciones de dosis por toxicidad	16
Tratamiento de segunda línea	18
Terapia de Segunda Línea	18
Modificación de dosis según peso	19
Modificaciones de dosis por toxicidad	19
Terapia de salvataje para pacientes con disfunción de órganos de riesgo que no responden a terapia de primera línea	20
Criterios de exclusión	20
Criterios de respuesta en la terapia de salvataje	22
Tratamiento inicial	23
Evaluación de la respuesta	23
Tratamiento de Mantenición	24
Evaluación de la respuesta durante el tratamiento de mantención	25
Criterios para retirar del protocolo	25
Modificación de dosis según peso y edad	25
Modificación de dosis por toxicidad	25
Terapia soporte en la terapia de salvataje	26
Trasplante de precursores hematopoyéticos	26
Criterios de elegibilidad para trasplante	26
Criterios de exclusión de trasplante	27
Seguimiento	28
Seguimiento a largo plazo	29
Situaciones Especiales	30
Referencias	32

ANEXOS	33
Figuras 1 – 16	34
Consentimiento Informado para Terapia de Primera Línea HCL	50
Consentimiento Informado para Terapia de Segunda Línea HCL	52
Consentimiento Informado para Terapia de Salvataje HCL	54
Asentimiento Informado para Terapia de Primera Línea HCL	56
Asentimiento Informado para Terapia de Segunda Línea HCL	57
Asentimiento Informado para Terapia de Salvataje HCL	58
Notificación de Efectos Adversos Severos Protocolo	59
Formulario de Eventos Adversos Severos Sae Protocolo	60
Formulario de Notificación Eventos Adversos Severos (SAE)	61
Formulario de Notificación Eventos Adversos (AE)	63
Quimioterápicos: Información Básica	65
Formulario de Registro HCL 0514	67

V HCL PINDA 0514

INTRODUCCIÓN

Desde los inicios del Programa Infantil Nacional de Cáncer en Chile (PINDA) se han tratado los niños con Histiocitosis a Células de Langerhans (HCL) con diversos protocolos. Estos se basaron en los protocolos de la Sociedad Internacional del Histiocito, a excepción del primer protocolo nacional (HCL PINDA 88).

Los aspectos generales de los Protocolos Nacionales se resumen en la Tabla N°1.

Las conclusiones de los protocolos internacionales se resumen en la Tabla N°2.

Tabla 1
Antecedentes Históricos Nacionales

Protocolo Nacional HCL	Quimioterapia	Nº	Salvataje	Reactivación en óseo múltiple	D.I	Fallecidos	Mortalidad en multisistémicos	
							OR (+)	OR (-)
I HCL PINDA 88	prednisona etopósido x 12 m Salvataje ciclosporina A : 6ª sem	46	No efectivo	5 / 11	5	8	6 / 8	2 / 4
II HCL PINDA 92 Basado en LCH I	Rama A: metilprednisolona vinblastina x 6 m Rama B: metilprednisolona etopósido x 6m Salvataje: cambio de rama	51	No efectivo	4 / 13	6	8	7 / 13	1 / 9
III HCL PINDA 96 Basado en LCH II	Riesgo bajo: prednisona vinblastina x 6 m Riesgo alto: Prednisona vinblastina -etopósido x 6 m Salvataje: ciclosporina A - ATG	40	Efectivo en 3 / 4	3 / 12	4	4	4 / 10	0 / 9

LCH I : primer protocolo internacional Langerhans Cell Histiocytosis
LCH II : segundo protocolo internacional Langerhans Cell Histiocytosis

OR: órgano de riesgo
ATG: globulina anti-timocítica
DI: Diabetes Insípida

Tabla 2
Antecedentes Históricos Internacionales

	HCL- MS Nº	Conclusiones
DAL-HX - 83	63	Quimioterapia intensiva y mantención hasta 12 m SLE 79 % Reactivación 24 % Sobrevida 81 %
LCH I - 91	135	Vinblastina o etopósido, monoterapia x 6 m: igual efectividad Mal pronóstico: OR (+) Respuesta 6ª sem: factor riesgo independiente SLE 54 % Reactivación 50 % Sobrevida 79 %
LCH II - 96	321	Vinblastina + prednisona o vinblastina + prednisona + etopósido x 6m : igual efectividad. Edad al diagnóstico: no es factor de riesgo independiente OR (+): mayor mortalidad por lo que se intensificó tratamiento Tratamiento x 6 m : mayor reactivación que DAL- HX SLE 54 % Reactivación 46 % Sobrevida 79 %
LCH III 2001 - 2008	1045	Se detalla al analizar el IV protocolo HCL - PINDA 2002.

HCL-MS : Multisistémica

DAL- HX : Protocolo austríaco-alemán Histiocitosis X

LCH I : Primer protocolo internacional Langerhans Cell Histiocytosis

LCH II : Segundo protocolo internacional Langerhans Cell Histiocytosis

OR : Órgano de riesgo

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL IV PROTOCOLO HCL PINDA 2002

Nuestro IV Protocolo PINDA se basó en el **Protocolo Internacional LCH III (2001-2008)**, cuyas **conclusiones, con un total de 1045 pacientes evaluables, fueron:**

- La combinación de vinblastina y prednisona es una terapia efectiva para HCL multisistémica con o sin compromiso de órganos de riesgo (la adición de metotrexato en dosis intermedia en la terapia de inducción no mejoró la respuesta en forma significativa).
- La sobrevida total en pacientes con disfunción mejoró de 60 a 80% en LCH III, posiblemente por la intensificación temprana (2º curso), mejor terapia de apoyo y/o tratamiento de salvataje más oportuno.
- Los pacientes con disfunción de órgano que no responden a la terapia convencional a la 6º o 12º semana presentan alta mortalidad y deben recibir terapia de salvataje.
- Se demostró una reducción significativa de las reactivaciones con una prolongación del tratamiento de 6 a 12 meses.
- El IV protocolo HCL PINDA, fué no randomizado. Se inició en Febrero 2002 y fue evaluado en Diciembre 2011. Se realizó un tratamiento de acuerdo a extensión y severidad de enfermedad, según nueva estratificación de riesgo del protocolo internacional LCH III.

Sus objetivos fueron los siguientes:

- Analizar si la intensificación del tratamiento con Metotrexato en dosis intermedias, en pacientes con compromiso de órganos de riesgo (OR +) mejora la respuesta.
- Evaluar si la administración de un 2º curso de QT post 6ª sem (en pacientes que no logran resolución completa) y una prolongación del tratamiento de mantención a 12 meses mejora la respuesta al tratamiento.

Los pacientes fueron estratificados en :

- Grupo 1:** Pacientes multisistémicos “de riesgo” con compromiso de 1 o más “órganos de riesgo” (hematopoyético, bazo, hígado o pulmón).
- Grupo 2:** Pacientes multisistémicos “de riesgo bajo” con compromiso de varios órganos (piel, ganglio, hueso, gastro-intestinal, región hipotalámica-hipofisiaria, sistema nervioso, otros). SIN compromiso “órganos de riesgo”
- Pacientes monosistémicos
- Grupo 3:**
- compromiso óseo multifocal (OM) 2 o más huesos diferentes o
 - compromiso óseo localizado de “sitio especial” (S.E) (lesiones de riesgo SNC con extensión al tejido intracraneal o lesiones vertebrales con extensión intraespinal).

Tabla 3
IV Protocolo HCL-PINDA
Pacientes evaluables registrados Febr 2002 - Dic 2011
(n 75)

Estratificación	n	%
Grupo 1	15	20
Grupo 2	20	27
Grupo 3		
Óseo multifocal	16	21
Sitio especial	24	32

Se excluyeron 28 pacientes con compromiso monosistémico (óseo único o piel) que recibieron solo tratamiento local.

Tabla 4
Estado de los pacientes tratados con IV protocolo HCL PINDA 2002 a Diciembre 2011
(n= 75)

	Grupo 1 n=15 (%)	Grupo 2 n=20 (%)	Grupo 3 O. M. n=16 (%)	S.E. n=24 (%)	Total n=75 (%)
VLE	5 (33)	15 (75)	12 (75)	16 (67)	48 (64)
Reactivación	4 (27)	4 (20)	4 (25)	8 (33)	20 (27)
Fallecido por enf. progresiva	6 (40)	1 (5)	0	0	7 (9)
Secuelas (DI)	1 (7)	10 (50)	1 (6)	0	12 (16)

DI: Diabetes Insipida

Tabla 5
Reactivaciones en pacientes grupo 2 y 3 en relación a duración del tratamiento*

Duración tratamiento	Grupo 2 Nº 19	Grupo 3 O.M. Nº 16	Grupo 3 S.E. Nº 24	Total de Reactivaciones
6 meses	2 / 6	2 / 9	5 / 12	9 / 27 (33 %)
12 meses	2 / 13	2 / 7	3 / 12	7 / 32 (22 %)

*Todos los pacientes del grupo 1 se trataron durante 12 meses por protocolo y los de grupo 2 y 3 por 6 o 12 meses de acuerdo a respuesta al curso 1.

Las conclusiones del protocolo IV HCL PINDA 2002

- La sobrevida global en grupo con OR (+) fue mejor que en protocolos previos (25 a 60%) aunque menor que en el protocolo LCH III.
- La mortalidad se concentró en el grupo con OR (+).
- El grupo 3 OM y SE tienen excelente sobrevida pero con recidivas frecuentes.
- Las reactivaciones fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron un 2º curso de quimioterapia y que fueron tratados por 12 meses al igual que en el protocolo LCH III.

V PROTOCOLO NACIONAL DE HISTIOCIDIOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL) PINDA 0514

El V protocolo HCL PINDA 0514 se basan en las guías clínicas de la Sociedad del Histiocito y en el protocolo internacional LCH IV 2011.

Objetivos:

1. Disminuir la mortalidad ofreciendo en forma precoz terapia de salvataje a los pacientes con compromiso multisistémico con órgano de riesgo (+) no respondedores a terapia de primera línea.
2. Evaluar si una prolongación de la terapia de primera línea reduce las reactivaciones de HCL.
3. Analizar si la terapia de segunda línea en pacientes sin compromiso de órgano que no responden a terapia de primera línea, puede disminuir futuras reactivaciones.

Pacientes elegibles:

- diagnóstico definitivo de HCL
- edad menor de 15 años
- sin tratamiento previo

Criterios de diagnóstico histopatológico:

El diagnóstico de HCL se basa en el estudio histológico e inmunofenotípico de tejido de la lesión.

- El diagnóstico definitivo: requiere de la demostración del antígeno CD1a y/o Langerina (CD207) en las células lesionales (por inmunocitología o inmunohistología). La expresión de Langerina confirma la presencia de gránulos de Birbeck.

El curetaje del centro de la lesión ósea es generalmente suficiente para el diagnóstico patológico y favorece el proceso de curación. La extirpación completa de la lesión ósea no está indicada y puede aumentar el tamaño del defecto óseo, demorar la curación y producir morbilidad esquelética tardía.

Frente a una vértebra plana aislada sin compromiso de partes blandas, dado el riesgo que implica la cirugía, no se aconseja realizar biopsia para diagnóstico histológico. En este caso sólo se observará para descartar otra patología.

Evaluación diagnóstica basal:

1. Evaluación clínica:
 - Historia completa que incluya naturaleza y duración de los síntomas: fiebre, dolor, irritabilidad, aumento de volumen, falta de ascenso ponderal-estatural, inapetencia, diarrea, polidipsia, poliuria, otorrea, rash cutáneo, disnea. Además es importante determinar la exposición a humo del cigarrillo, alteraciones de conducta o alteraciones neurológicas.
 - Examen físico completo: consignar temperatura, peso, talla, rash cutáneo, púrpura, sangramiento, palidez, ictericia, adenopatías, secreción ótica, compromiso de órbita, lesiones de encías y paladar, dentadura, aumento de volumen de partes blandas, disnea, polipnea, retracción torácica, tamaño hígado y del bazo, ascitis, edema, examen neurológico, desarrollo puberal (Tanner).

2. Evaluación de laboratorio y radiológica:

- hemograma con recuento de reticulocitos y plaquetas, VHS.
- ferremia, transferrina y ferritina sérica en pacientes con anemia.
- pruebas hepáticas (transaminasas, fosfatasas alcalinas, bilirrubina, proteínas totales, albúmina y GGT).
- pruebas renales (creatinina, nitrógeno ureico, ELP).
- pruebas de coagulación (TTPK, tiempo protrombina, fibrinógeno).
- ecografía abdominal.
- Rx tórax (AP y L).
- Rx esqueleto (la cintigrafía ósea es menos sensible en la mayoría de los pacientes).

Tabla 6
Evaluación frente a situaciones específicas

Bicitopenia, pancitopenia o citopenia aislada persistente de causa no precisada	Mielograma Biopsia médula ósea con CD1a
Rx de tórax anormal o polipnea, retracción torácica	TAC pulmonar Test función pulmonar (si edad es apropiada)
TAC pulmonar anormal o sospecha de infección pulmonar atípica	Lavado broncoalveolar: > 5% células CD1a (+) es diagnóstico de HCL en no fumadores Biopsia pulmonar (si lavado broncoalveolar no es diagnóstico)
Diarrea crónica inexplicable o retraso del crecimiento o malabsorción	Biopsia endoscópica
Disfunción hepática	Biopsia hepática (solamente frente a compromiso hepático significativo y si su resultado cambia tratamiento, ej: diferenciar entre HCL hepática activa y colangitis esclerosante)
Anormalidad visual o neurológica	RNM de cerebro y macizo facial * Evaluación neurológica y psicométrica
Sospecha anomalías endocrinas (Poliuria, polidipsia, talla baja, retraso del crecimiento, síndrome hipotalámico, galactorrea, pubertad precoz o retardada).	Evaluación endocrina incluyendo test de privación del agua, tests de la hipófisis anterior y de tiroides RNM de cerebro y macizo facial *
Compromiso gingival, dientes sueltos	Evaluación por odontología Rx dental panorámica TAC mandíbula y maxilar
Sospecha de compromiso de huesos cráneo-faciales, incluyendo maxilar y mandíbula	RNM de cerebro y macizo facial *

Otorrea, sordera, compromiso mastoideo	Evaluación por otorrino Audiometría TAC hueso temporal RNM de cerebro y macizo facial *
Sospecha de lesión vertebral	RNM de columna (para descartar compresión de médula espinal) y lesiones líticas de otras vertebras.

* RNM de cerebro y macizo facial debe incluir cerebro, eje hipotálamo- hipofisiario y todos los huesos cráneo-faciales. Debe realizarse con medio de contraste (gadolinio).

Definición de Compromiso de Órganos de Riesgo:

La definición de órganos de riesgo es diferente a la del protocolo previo HCL PINDA 2002, dado que el pulmón ya **no** se considera órgano de riesgo. Esto se debe a la asociación frecuente de compromiso pulmonar con compromiso de otros órganos de riesgo y al bajo riesgo relativo que ha demostrado el compromiso pulmonar en análisis de multivarianza.

Se considera órgano de riesgo el **compromiso hematológico, esplénico y hepático**. Basta el compromiso de sólo uno de estos órganos para ser considerado con compromiso órgano de riesgo.

Tabla 7
Órganos de Riesgo

Compromiso hematológico con o sin compromiso de médula ósea* *Compromiso de médula ósea se define como demostración de células CD1a positivas en la biopsia de médula ósea.	Anemia: hemoglobina < 10 g/dl En lactantes < 9 g/dl (exclusión de deficiencia de hierro) Leucopenia < 4.000 x mm ³ Trombopenia < 100.000 x mm ³
Compromiso de bazo	Esplenomegalia ≥ 2 cm BRC en la línea media clavicular (comprobado por ecografía)
Compromiso del hígado	Hepatomegalia > 3 cm BRC en la línea media clavicular (comprobado por ecografía) y/o disfunción hepática: (hipoproteinemia (< 5.5 g/dL), hipoalbuminemia (< 2.5 g/dL) no debida a otras causas y/o diagnóstico histopatológico de enfermedad activa

Definición Sin compromiso de órgano de riesgo:

1. **Lesiones de riesgo SNC:** incluyen lesiones aisladas en uno de los siguientes huesos craneo-faciales: orbitario, temporal, mastoideo, esfenoidal, cigomático, etmoidal, maxilar, senos paranasales o fosa craneal, con o sin extensión al tejido blando intracraneal demostrado en la RNM. En este grupo la terapia sistémica es importante por el riesgo de desarrollar diabetes insípida o enfermedad neuro degenerativa del SNC.

Lesiones de la calota craneana: hueso frontal, parietal y occipital, no son consideradas como lesiones de riesgo SNC y por lo tanto no requieren de terapia sistémica sino que solo deberán tratarse con terapia local u observación.

2. **Compromiso óseo multifocal:** se define como el compromiso de 2 ó más lesiones óseas en 2 ó más huesos diferentes (dos lesiones en un mismo hueso se considera como lesión única).

Tabla 8
Clasificación Clínica de HCL

Compromiso de la enfermedad	
Sistema único	Compromiso de un órgano/sistema (uni o multifocal): Óseo único o múltiple ▸ Piel ▸ Ganglio linfático (que no drena lesión de HCL) ▸ SNC ▸ Otros (tiroides, timo, pulmón)
Multisistémico	Compromiso de 2 ó más órganos/sistemas: ▸ Con o sin compromiso de órgano de riesgo (sistema hemato-poyético, bazo o hígado)

Evaluación de la respuesta al tratamiento:

Para evaluar el efecto del tratamiento se emplearán las siguientes definiciones:

Tabla 9
Definición de estado de la enfermedad

Enfermedad no activa (NAD)	sin evidencia de enfermedad	resolución de todos los signos y síntomas
Enfermedad activa (AD)		
mejor	enfermedad regresiva	regresión de signos y síntomas, sin nuevas lesiones.
estable	enfermedad estable	persistencia de signos y síntomas, sin nuevas lesiones.
peor	enfermedad progresiva	progresión de signos y síntomas y/o aparición de nuevas lesiones.

Tabla 10
Definición de respuesta al tratamiento

Mejor	resolución completa (NAD) regresión (AD mejor)
Intermedia	mixta (nuevas lesiones en un sitio y regresión en otro sitio) estable (sin cambios)
Peor	progresión (aumento evidente del tamaño de lesiones óseas y/o aparición de nuevas lesiones); en pacientes con compromiso de órgano de riesgo: deterioro del órgano comprometido

Tratamiento:

Pacientes con indicación de terapia sistémica de primera línea:

Grupo 1: compromiso multisistémico (HCL-MS):

Dos o más órganos/sistemas comprometidos, con o sin compromiso de órgano de riesgo (sistema hematopoyético, bazo o hígado).

Grupo 2: compromiso de sistema único (HCL-SU):

- lesión aislada de "riesgo SNC"
- lesiones óseas multifocales

Plan general de tratamiento:

- La inducción de 1ª línea con prednisona y vinblastina se realizará en todos los pacientes con HCL, ya sea que presenten al inicio compromiso multisistémico con o sin compromiso de órgano de riesgo o compromiso monosistémico (lesión de riesgo SNC o lesiones óseas multifocales).
- La primera evaluación se efectuará post 6ª semana para determinar conducta según respuesta.
- Se incorporará **terapia 2ª línea** o bien **terapia de salvataje** si la respuesta es inadecuada después del 1º o 2º curso (según flujograma).
- El tratamiento total será de 12 meses incluyendo el tratamiento de inducción, en todos los grupos respondedores a terapia de primera línea.

El protocolo de tratamiento para el grupo 1 (HCL-MS) y del grupo 2 (HCL-SU) serán descritos por separado.

Terapia de primera línea para grupo 1 (HCL multisistémica sin o con compromiso de órgano de riesgo)

1. Plan de tratamiento (figura 1)
2. Curso inicial 1 y Curso inicial 2 (figura 2-3)
3. Tratamiento de mantención (figura 4)

Tratamiento inicial curso 1 (figura 2)

- Prednisona (PDN) oral 40 mg/m² diariamente, fraccionada en 3 dosis, durante 4 semanas, con reducción gradual en 2 semanas.
- Vinblastina (VBL) 6 mg/m² ev en bolo, día 1 de la semana 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Modificar dosis en lactantes con peso < 10 Kg (página 18).

Evaluación de la respuesta post 6ª semana (semana 7) para determinar conducta a partir de semana 8 (figura 1)

Continuarán con tratamiento de mantención desde semana 8:

Pacientes con enfermedad no activa (NAD) con o sin compromiso órgano de riesgo, después del curso inicial 1 (semana 7):

Continuarán con el curso 2:

Pacientes con enfermedad activa mejor (AD mejor) órgano de riesgo (-)
o enfermedad activa intermedia (AD intermedia) órgano de riesgo (-)
o enfermedad activa mejor (AD mejor) órgano de riesgo (+)

Continuarán con terapia de segunda línea:

Pacientes con enfermedad activa peor (AD peor) órgano de riesgo (-)

Continuarán con terapia de salvataje:

Pacientes con enfermedad activa intermedia (AD intermedia) órgano de riesgo (+)
o con enfermedad activa peor (AD peor) órgano de riesgo (+)

Tratamiento curso inicial 2: (figura 3)

- Prednisona (PDN) oral 40 mg/m²/día, fraccionada en 3 dosis, por 3 días (día 1-3), semanal, desde semana 8-13.
- Vinblastina (VBL) 6 mg/m² ev en bolo, día 1 de la semana 8, 9, 10, 11, 12, 13.

Modificar dosis en lactantes con peso < 10 Kg (página 18).

Evaluación de la respuesta post curso inicial 2 (semana 13) para determinar conducta a partir semana 14 (figura 1)

Continuarán con tratamiento de mantención desde semana 14:

Pacientes con enfermedad no activa (NAD)
o con enfermedad activa mejor (AD mejor) órgano de riesgo (-)

Continuarán con terapia de segunda línea:

Pacientes con enfermedad activa intermedia (AD intermedia) órgano de riesgo (-)
 o con enfermedad activa peor (AD peor) órgano de riesgo (-)
 o con enfermedad activa mejor (AD mejor) órgano de riesgo (+)

Continuarán con terapia de salvataje.

Pacientes con enfermedad activa intermedia (AD intermedia) órgano de riesgo (+)
 o con enfermedad activa peor (AD peor) órgano de riesgo (+)

Tratamiento de mantención grupo 1 (figura 4)

Se inicia en día 1 de semana 8 en pacientes con :
 enfermedad no activa (NAD), después del curso 1
 o en día 1 semana 14 en pacientes con enfermedad no activa (NAD) después del curso inicial 2
 o con enfermedad activa mejor (AD mejor) órgano de riesgo (-) después del curso inicial 2.

- Prednisona (PDN) oral 40 mg/m²/día, fraccionada en 3 dosis, día 1-5, cada 3 semanas, a partir día 1 de semana 8 ó 14.
- Vinblastina (VBL) 6 mg/m² ev en bolo, día 1 cada 3 semanas a partir de semana 8 ó 14.
- 6 mercaptopurina (6-MP, purinetol) oral 50 mg/m² diariamente, a partir día 1 de semana 8 ó 14.

Modificar dosis en lactantes con peso < 10 Kg (página 18).

Duración total del tratamiento: 12 meses desde el inicio del curso inicial de Terapia de Primera Línea.

Terapia de primera línea para grupo 2 (compromiso de sistema único con lesión aislada de "riesgo SNC" o lesiones óseas multifocales)

1. Plan de tratamiento (figura 5)
2. Curso inicial 1 y curso inicial 2 (figura 6-7)
3. Tratamiento de-mantención (figura 8)

Tratamiento curso inicial 1 (figura 6)

- Prednisona (PDN) oral 40 mg/m² diariamente, fraccionada en 3 dosis, durante 4 semanas, con reducción gradual en 2 semanas.
- Vinblastina (VBL) 6 mg/m² ev en bolo, día 1 de la semana 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Modificar dosis en lactantes con peso < 10 Kg (página 18).

Evaluación de la respuesta post 6ª semana (semana 7) para determinar conducta a partir de semana 8. (Plan general figura 5)**Continuarán con tratamiento de mantención:**

Pacientes con enfermedad no activa (NAD) después del curso inicial 1 (semana 7):

Continuarán con el curso inicial 2 (figura 7)

Pacientes con enfermedad activa mejor (AD mejor OR (-))
o enfermedad activa intermedia (AD intermedia OR (-))

Continuarán con terapia de segunda línea

Pacientes con enfermedad activa peor (AD peor).

Recibirán terapia de salvataje.

Pacientes que desarrollan disfunción de órgano durante el curso inicial 1 (poco probable)

Tratamiento curso inicial 2 (figura 7)

Pacientes con enfermedad activa mejor (AD mejor) o enfermedad activa intermedia (AD intermedia) después del curso inicial 1 recibirán curso inicial 2.

- Prednisona (PDN) oral 40 mg/m²/día, fraccionada en 3 dosis, día 1-3, semanal, desde semana 8-13
- Vinblastina (VBL) 6 mg/m² ev en bolo, día 1 de la semana, 8, 9, 10, 11, 12,13.

Modificar dosis en lactantes con peso < 10 Kg (Página 18).**Evaluación de la respuesta post curso inicial 2 (semana 13) para determinar conducta a partir de semana 14. (figura 5)****Continuarán con terapia de mantención desde la semana 14:**

Pacientes con enfermedad no activa (NAD OR (-))
o con enfermedad activa mejor (AD mejor OR(-))

Continuarán con terapia de segunda línea:

Pacientes con enfermedad activa intermedia (AD intermedia OR(-))
o enfermedad activa peor (AD peor OR (-)).

Recibirán terapia de salvataje:

Pacientes que desarrollan disfunción de órgano durante el curso 2 (poco probable)

Terapia de mantención grupo 2 (figura 8)

Se inicia en día 1 de semana 8 en pacientes con enfermedad no activa (NAD) después del curso inicial 1 o en día 1 de semana 14 en pacientes con enfermedad no activa (NAD) o con enfermedad activa mejor (AD mejor) después del curso inicial 2.

- Prednisona (PDN) oral 40 mg/m²/día, fraccionada en 3 dosis, día 1-5, cada 3 semanas, a partir día 1 de semana 8 ó 14.
- Vinblastina (VBL) 6 mg/m² ev en bolo, día 1 cada 3 semanas a partir de semana 8 ó 14.

Modificar dosis en lactantes con peso < 10 Kg (página 18).

Duración total del tratamiento: 12 meses desde el inicio del curso inicial 1 de Terapia de Primera Línea.

Terapia de soporte

- Protección gástrica (ranitidina u omeprazol) concomitante al uso de corticoides.
- Prevención de pneumocystis carinii: cotrimoxazol oral 5 mg/Kg/día, fraccionado en 2 dosis, 3 veces por semana, hasta 3 meses de finalizado el tratamiento.
- Antieméticos: en caso necesario.
- Transfusión en caso necesario de glóbulos rojos y plaquetas filtradas e irradiadas (> 25Gy) para prevención de EICH de acuerdo a manejo local.
- G-CSF: en caso de neutropenia prolongada.
- Inmunoglobulina e.v. en caso de hipogamaglobulinemia.

Modificación de dosis según peso

Lactantes con peso < 10 Kg :

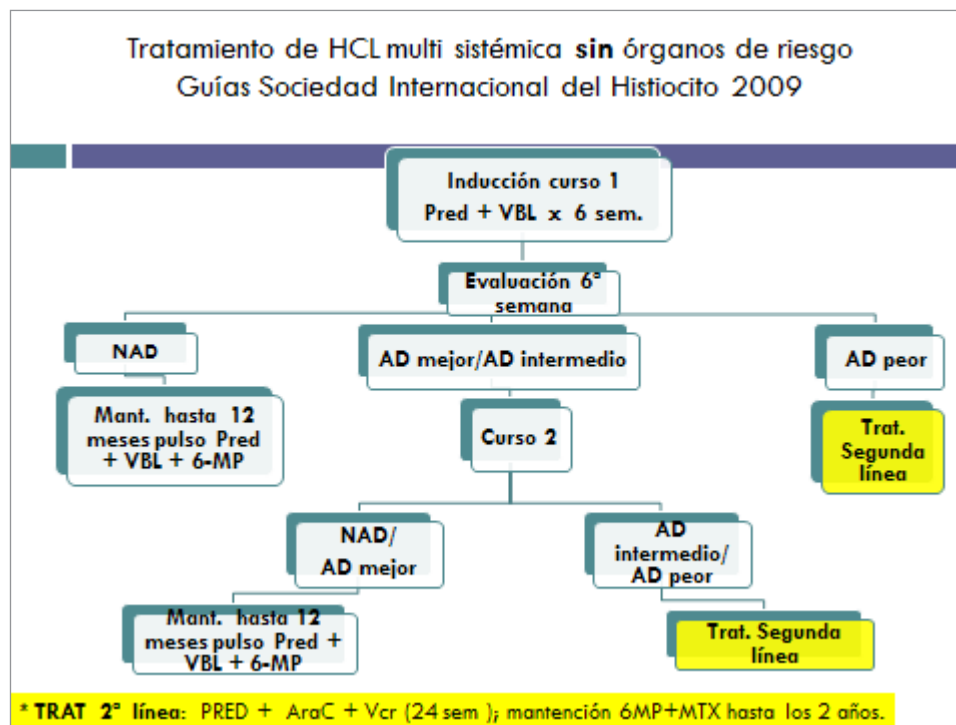
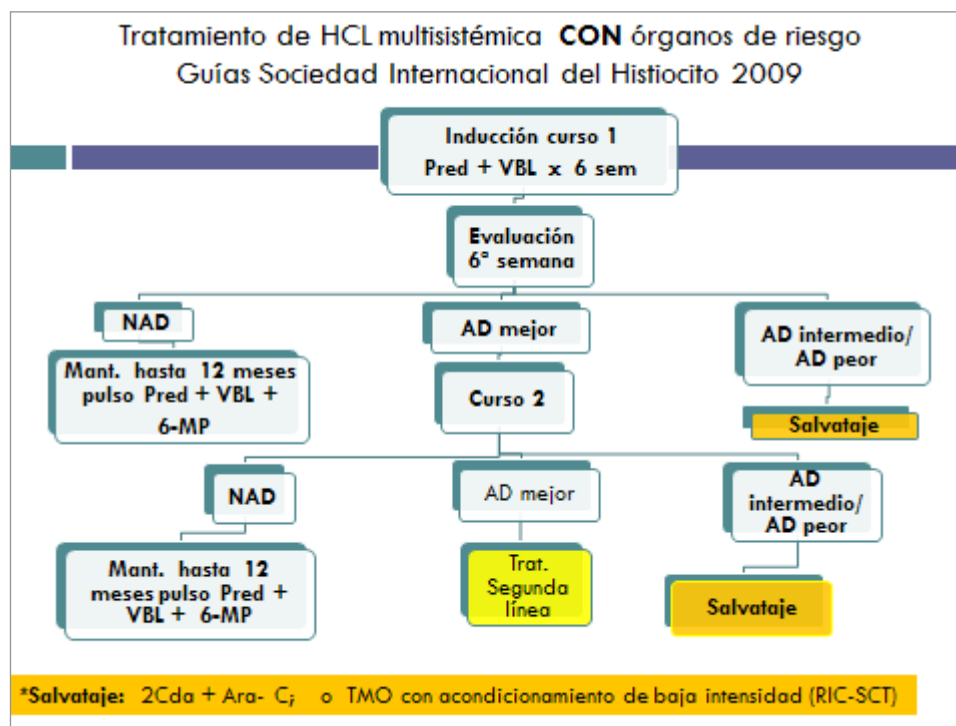
- * prednisona 1,3 mg/Kg /día dividido en 3 dosis
- * vinblastina 0,2 mg/Kg/dosis
- * 6- mercaptopurina (6-MP) 1,7 mg/Kg/día

Modificaciones de dosis por toxicidad

Tratar de **evitar** reducciones de dosis o demoras.

- **Pancitopenia:** al diagnóstico puede deberse a la enfermedad y por lo tanto, no es indicación de reducción de dosis inicial.
- **Toxicidad medular:** se requiere RAN > 750 x mm³ y recuento plaquetario > 75000 x mm³ antes de iniciar cada dosis de quimioterapia. En caso de enfermedad persistente se recomienda continuar protocolo independiente de los valores hematológicos.
- **Terapia oral con 6-MP:** Si RAN < 500 x mm³ o plaquetas < 50000 x mm³ postergar quimioterapia hasta que se recupere sobre estos valores (RAN > 750 y plaquetas > 75000 x mm³) y reiniciarlos a 100 % de la dosis. Ante una segunda caída del RAN < 500 x mm³ o plaquetas < 50000 x mm³ postergar la quimioterapia hasta que se recupere sobre estos valores (RAN > 750 y plaquetas > 75000 x mm³) y reiniciar a 50 % de la dosis, aumentándola cada 2-4 semanas de acuerdo a la tolerancia hematológica.
- **Hepatotoxicidad:** interrumpir la terapia por toxicidad hepática ≥ grado 3: transaminasas > 5 veces valor normal para la edad y/o bilirrubina > 3 veces valor normal para la edad. Reiniciar quimioterapia con valores de transaminasas y bilirrubina en descenso. Valores de transaminasas > 20 veces lo normal, por más de 2 semanas requiere evaluación incluyendo: bilirrubina, fosfatasas alcalinas, test de coagulación, albúmina, proteínas totales y serología hepatitis. Considerar biopsia hepática para diferenciar toxicidad hepática del compromiso por HCL, o colangitis esclerosante.
- **Neurotoxicidad:** si se produce debilidad generalizada, parestesia severa o ileo severo, postergar vinblastina y reiniciarla a mitad de dosis cuando se resuelva la toxicidad y aumentar progresivamente a dosis completa según tolerancia.

Guías de la Sociedad Internacional del Histiocito 2009



Tratamiento de segunda línea

Objetivos: mejorar la enfermedad y/o prevenir las reactivaciones en los pacientes sin compromiso de órganos de riesgo que no responden a la terapia de primera línea, o que presenten reactivación una vez completado el tratamiento de primera línea.

Recibirán tratamiento de segunda línea:

- Paciente **grupo 1 sin compromiso de órgano de riesgo** que estén:
 - AD peor post curso inicial 1 (OR (-))
 - AD intermedio/AD peor post curso inicial 2 (OR (-))
 - AD peor durante mantención o al final del tratamiento o después de completada la terapia de primera línea. (OR (-))
- Paciente **grupo 1 con compromiso de órgano de riesgo** que estén:
 - AD mejor post curso inicial 2
- Paciente **grupo 2** que estén:
 - AD peor post curso inicial 1
 - AD intermedio/AD peor post curso inicial 2
 - AD peor durante mantención o al final del tratamiento o después de completada la terapia primera línea.

Nota: Si aparece compromiso órgano de riesgo durante el tratamiento, contactarse con comité para decidir conducta.

Terapia de Segunda Línea

Consiste en un tratamiento inicial de 24 semanas, seguido de un tratamiento de mantención hasta completar 2 años en total.

1. Plan de tratamiento (figura 9)
2. Tratamiento inicial segunda línea (figura 10)
3. Tratamiento mantención segunda línea (figura 11)

Tratamiento inicial:

- Prednisona (PDN) oral 40 mg/m² diariamente, fraccionada en 3 dosis, durante 2 semanas, con reducción gradual en 6 semanas.
- Aracytin (Ara-C) ev 100 mg/m² dosis x 4 días, cada 3 semanas (semana 1,4,7,10,13,16,19,22) (puede ser dado subcutáneo en igual dosis)
- Vincristina (VCR) 1,5 mg/m² dosis EV en bolo, en día 1 de la semanas 1,4,7,10,13,16,19,22.

Modificar dosis en lactantes con peso < 10 Kg (página 21).

Evaluación de la respuesta en la semana 13: Solamente si hay progresión inequívoca (nuevas lesiones o aumento inequívoco de tamaño de las lesiones existentes) se cambiará a otro tratamiento. Los demás pacientes continuarán con la terapia programada.

Evaluación de la respuesta en la semana 24: Pacientes con NAD, AD mejor y AD intermedio continuarán con la terapia de mantención.

Tratamiento de mantención de terapia de segunda línea:

- 6 mercaptopurina (purinetol) 50 mg/m² oral diariamente hasta completar 24 meses desde el inicio del tratamiento.
- metotrexato 20 mg/m² /dosis semanal oral hasta completar los 24 meses de tratamiento total.

Nota: Los pacientes que presenten enfermedad progresiva (AD peor) o reactivación después de la semana 13 deben ser discutidos con el comité del protocolo.

Modificación de dosis

Modificación de dosis según peso

Lactantes con peso < 10 Kg:

- prednisona 1,3 mg/Kg /día dividido en 3 dosis
- aracytin 3,3 mg/Kg/dosis
- vincristina 0,05mg/Kg/dosis
- 6- mercaptopurina (6-MP) 1,7 mg/Kg/día
- metotrexato 0,67 mg /Kg/dosis semanal**

Modificaciones de dosis por toxicidad

Tratar de evitar reducciones de dosis o demoras.

- **Toxicidad medular:** se requiere RAN > 750 x mm³ y recuento plaquetario > 75000 x mm³ antes de iniciar cada dosis de quimioterapia.
- **Hepatotoxicidad:** interrumpir la terapia por toxicidad hepática ≥ grado 3: transaminasas > 5 veces valor normal para la edad y/o bilirrubina > 3 veces valor normal para la edad. Reiniciar quimioterapia con valores de transaminasas y bilirrubina en descenso.
Valores de transaminasas > 20 veces lo normal, por más de 2 semanas requiere evaluación incluyendo: bilirrubina, fosfatasa alcalina, test de coagulación, albúmina, proteínas totales y serología hepatitis. Considerar biopsia hepática para diferenciar toxicidad hepática del compromiso por HCL, o colangitis esclerosante.
- **Neurotoxicidad:** si se produce dolor neuropático o parestesia o íleo severo, postergar vincristina y reiniciarla a mitad de dosis cuando se resuelva la toxicidad y aumentar progresivamente a dosis completa según tolerancia. En caso de dolor mandibular, se recomienda usar analgésico y no modificar dosis.
- Si durante la terapia de mantención con 6 MP y metotrexato oral presenta RAN < 500 x mm³ o plaquetas < 50000 x mm³ postergar quimioterapia hasta que se recupere sobre estos valores (RAN > 750 y plaquetas > 75000 x mm³) y reiniciarlos a menor dosis, aumentando progresivamente hasta llegar al 100 % de la dosis, de acuerdo a la tolerancia hematológica.

TERAPIA DE SALVATAJE PARA PACIENTES CON DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS DE RIESGO QUE NO RESPONDEN A TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

Objetivo: Determinar la eficacia de la combinación de 2- clorodeoxiadenosina (2 -CdA, Cladribin®, Leustatin ®): / Aracytin (2- CdA /Ara C) en HCL multisistémica con compromiso de órgano, que no responden a terapia de primera línea.

Criterios de inclusión: Son muy restrictivos debido a la mayor toxicidad de esta quimioterapia considerada aún experimental, la cual sólo se justifica debido a que el grupo de pacientes que requiere de esta terapia tiene muy mal pronóstico con alta mortalidad con el tratamiento convencional.

Recibirán esta terapia de salvataje:

Pacientes del grupo 1 **con compromiso de órgano de riesgo** que recibieron terapia de primera línea y que estén: (figura1)

- AD peor /AD intermedio con órgano de riesgo (+) post curso inicial 1 (semana 7)
- AD peor/ AD intermedio con órgano de riesgo (+) post curso inicial 2 (semana 13)

Nota: Debe haber presencia inequívoca de disfunción de órgano en la evaluación de la semana 7 ó 13 (disfunción hematológica, hepática o ambas) como se define a continuación:

Disfunción hematológica:

Hb <7 g/dl y/o dependencia trasfusional

Pla $< 20000 \times \text{mm}^3$ y/o dependencia trasfusional

(se debe cumplir con ambos criterios)

y/o

Disfunción hepática:

Proteínas totales < 5,5 g/dl

Albúmina < 2,5 g/dl

(al menos debe cumplir 1 de los 2 criterios)

Criterios de exclusión

- Colangitis esclerosante aislada sin evidencia de enfermedad hepática activa por HCL .
- Disfunción renal definida como aumento de creatinina sérica 3 veces valor normal para la edad (ver tabla)

Edad	Nivel máximo creatinina sérica (mg/dl)
1 mes a < 6 meses	0,4
6 meses a < 1 año	0,5
1 a < 2 años	0,6
2 a < 6 años	0,8
6 a < 10 años	1,0
10 a < 13 años	1,2
13 a < 16 años	1,5

Para participar en esta terapia de salvataje se requiere de **consentimiento informado** donde se explicará los potenciales beneficios y riesgos de este tratamiento.

Todo paciente que ingrese a terapia de salvataje debe ser presentado al comité de TPH del PINDA a la brevedad, dado que podría ser candidato a trasplante en caso de respuesta desfavorable después del segundo ciclo de tratamiento inicial con 2- clorodeoxiadenosina (2 -CdA, Cladribin®, Leustatin®);

La respuesta a la terapia de salvataje deberá evaluarse después de completar el segundo ciclo (alrededor de 9-10 semanas del inicio de la terapia de salvataje). Se definirá la respuesta en base a un score de actividad de la enfermedad.

Los criterios de respuesta se basarán en el score de actividad de la enfermedad según Donadieu et al.

Variable	Compromiso clínico y de laboratorio	Score
Hueso	Dolor Sin dolor	1 0
Hueso	Compresión de órbita o médula espinal Sin compresión	2 0
Fiebre (> 38,5 ° C) Fiebre	Sí No	1 0
Imagen pulmonar	Neumotórax Imágenes intersticiales en Rx o TAC Rx o TAC pulmonar normal	2 1 0
Función pulmonar	Ventilación mecánica Requerimiento de oxígeno Sin disfunción, sin cianosis, sin requerimiento de O2	5 2 0
Piel : área comprometida Piel: area comprometida	25 % 5-25 % < 5 %	2 1 0
Tumor de partes blandas (incluyendo SNC)	5 cm diámetro máximo 2 - 5 cm 0 - 2 cm	2 1 0

Ganglios (> 2 cm)	Sí No	1 0
Hígado	Bajo línea umbilical Aumentado sobre línea umbilical Normal	2 1 0
Bazo	Bajo línea umbilical Aumentado sobre línea umbilical Normal	2 1 0
Transaminasas hepáticas	> 10 veces valor normal 3-10 veces valor normal < 3 veces valor normal	2 1 0
GGT hepática	> 10 veces valor normal 3-10 veces valor normal < 3 veces valor normal	2 1 0
Albúmina	Requirió albúmina ev en semana previa < 3 g/dl, sin requerimiento de albúmina ev > 3 g/dl	3 1 0
Plaquetas: requerimiento en semana previa	>2 transfusiones 1-2 transfusiones Plaquetas < 100.000 x mm ³ , sin transfusión Plaquetas normales	4 3 2 0
Glóbulos rojos: requerimiento en semana previa	> 20 ml /Kg / semana 10 - 20 ml /Kg / semana Hb < 10 g/dl, sin transfusión Sin transfusión	4 3 1 0

Criterios de respuesta en la terapia de salvataje

Respuesta	Score de severidad
Respondedor - NAD - AD mejor	0-1 2-7, y disminución de ≥ 4 puntos en comparación a evaluación pre-salvataje
No respondedor - AD intermedio - AD peor	2-7, y disminución de < 4 puntos del score o > 7, y sin aumento del score en comparación a evaluación pre-salvataje Cualquier aumento del score en comparación a evaluación pre-salvataje

Terapia de salvataje

1. Plan general (figura 12)
2. Tratamiento inicial (figura 13)
3. Tratamiento de mantención (figura 14-15-16)

Tratamiento inicial

El tratamiento inicial de la terapia de salvataje consiste en 2 ciclos de 2- clorodeoxiadenosina (2 -CdA, Cladribin®, Leustatin ®): / Ara-C.

Cada ciclo de 2-CdA / Ara-C consiste en: (figura 11)

- Citosina arabinósido (Citarabina, aracytin) : 500 mg / m² / dosis en 250 ml / m² de suero fisiológico , en infusión EV en 2 horas, cada 12 horas x 5 días (dosis diaria Ara-C 1000 mg / m²). Ara-C se inicia día 1 del ciclo.
- 2- clorodeoxiadenosina (2-CdA, Cladribin®, Leustatin ®): 9 mg / m² / día en infusión EV en 2 horas por 5 días, El 2 CdA se inicia el día 2 del ciclo , y no debe administrarse simultáneamente al Ara-C , **sino 2 horas antes del Ara-C.**

Evaluación de la respuesta

Se evaluará respuesta post primer ciclo de 2-CdA / Ara-C según score, pero se iniciará el segundo ciclo independiente de la respuesta. El intervalo entre el primer y segundo ciclo es de 4 semanas. Sólo se postergará el segundo ciclo en caso de infección no controlada u otra complicación severa.

El segundo ciclo comienza en la quinta semana de iniciada la terapia independiente de los valores hematológicos.

Evaluación de la respuesta del segundo ciclo de 2-CdA / Ara-C y decisión de terapia futura (figura 12)

La evaluación se realizará después del segundo ciclo (semana 5 de iniciado segundo ciclo ó semana 9-10 de iniciada la terapia de salvataje), y se efectuará en comparación a la evaluación presalvataje según score de severidad de enfermedad (tabla 13).

Si NAD los pacientes **no** recibirán fase 1 de la terapia de mantención, y continuarán con fase 2 y fase 3 del tratamiento de mantención.

Si AD mejor los pacientes continuarán con fase 1, luego fase 2 y fase 3 del tratamiento de mantención (figura 13).

Si AD intermedio los pacientes recibirán un tercer ciclo de 2-CdA / Ara-C, iniciado 28-35 días del segundo ciclo. Para iniciar el tercer ciclo se requiere RAN > 750 x mm³ y recuento plaquetario > 75000 x mm³, ausencia de infección u otra complicación severa.

Si AD peor se recomienda trasplante progenitores hematopoyéticos después de un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida.

Evaluación de la respuesta post tercer ciclo 2-CdA / Ara-C y decisión de terapia futura (figura 12).

Ésta se realizará 4- 5 semanas después del tercer ciclo 2-CdA / Ara-C y se efectuará en comparación a la evaluación presalvataje, según score de severidad de enfermedad (tabla 13).

Si NAD los pacientes **no** recibirán fase 1 del tratamiento de mantención y continuarán con fase 2 y fase 3 del tratamiento de mantención.

Si AD mejor los pacientes continuarán con fase 1, luego fase 2 y fase 3 del tratamiento de mantención (figura 13).

Si AD intermedio discutir con coordinador del protocolo un cuarto ciclo de 2-CdA / Ara-C, iniciado 28-35 días del tercer ciclo. Para iniciar el cuarto ciclo se requiere RAN > 750 x mm³ y recuento plaquetario > 75000 x mm³, ausencia de infección u otra complicación severa.

Si AD peor se recomienda trasplante progenitores hematopoyéticos después de un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida.

Evaluaciones posteriores

Si recibe un cuarto ciclo, debe evaluarse después de 4 - 5 semanas del inicio de este ciclo.

Tratamiento de Mantención

Consta de 3 fases (figura 14).

Fase 1 del tratamiento de mantención (figura 15) comienza 21 días después del inicio del segundo, tercero o cuarto ciclo de 2-CdA / Ara-C en pacientes con respuesta AD mejor.

- 2- clorodeoxiadenosina (2 -CdA, Cladribin®, Leustatin ®): 5 mg / m² / día en infusión EV en 2 horas, diariamente por 3 días. Esta terapia se repite en igual dosis a los 21 días de iniciado el tratamiento de mantención. Requiere de RAN > 750 x mm³ y recuento plaquetario > 75000 x mm³, ausencia de infección u otra complicación severa.

Para modificación de dosis **ver página 28**

Fase 2 del tratamiento de mantención (figura 16) comienza 21 días después del inicio del segundo, tercero o cuarto ciclo de 2-CdA / Ara-C en pacientes con:

- respuesta NAD después del segundo, tercero o cuarto ciclo 2-CdA / Ara-C
- o AD mejor después de fase 1 del tratamiento de mantención.

La duración de fase 2 del tratamiento de mantención es de 24 semanas. (figura 14)

- Vinblastina (VBL) 6 mg/m² ev en bolo, cada 2 semanas
- Pulsos de prednisona (PDN) oral 40 mg/m²/día, fraccionada en 3 dosis, día 1-5, cada 2 semanas, con un total de 12 pulsos de VBL/PRED
- Mercaptopurina (6- MP) oral 50 mg/m²/día diario por 24 semanas
- Metotrexato (MTX) oral 20 mg/m²/semanal por 24 semanas

Para modificación de dosis ver página 28

Fase 3 del tratamiento de mantención (figura 16) comienza después de completar la fase 2 del tratamiento de mantención y su duración es de 12 meses.

- Mercaptopurina (6- MP) oral 50 mg/m²/día diario por 12 meses
- Metotrexato (MTX) oral 20 mg/m²/semanal por 12 meses

Para modificación de dosis ver página 28

Evaluación de la respuesta durante el tratamiento de mantención

Los pacientes deben evaluarse después de la fase 1, fase 2 y fase 3 del tratamiento de mantención. Si evoluciona en forma desfavorable comunicarse con el coordinador del comité de HCL.

Criterios para retirar del protocolo

- enfermedad progresiva
- toxicidad excesiva
- rechazo de los padres de continuar terapia

Modificación de dosis según peso y edad

- **Ara-C:** lactantes con peso menor de 10 Kg no requieren reducción de dosis, excepto en el primer mes de vida en que se reduce dosis a 16,5 mg/ Kg/ dosis, correspondiente a 33 mg/ Kg /día.
- **2-CdA:** lactantes con peso menor de 10 Kg, recibirán la siguiente dosis por Kg
 - 0,3 mg/ Kg /día en los cursos de 2- CdA /Ara-C (dosis standard 2- CdA de 9 mg/ m²/ día)
 - 0,15 mg/ Kg /día en los cursos de 2- CdA de la fase 1 de mantención (dosis standard
 - 2- CdA de 5 mg/ m²/ día)

Modificación de dosis por toxicidad

En los dos cursos iniciales de **2-CdA / Ara-C** no se recomienda postergación de la terapia ni reducción de dosis, excepto para manejo de infección aguda o complicación metabólica. Consignar retraso de la terapia mayor a 2 semanas o reducción de dosis a menos del 80 % de la dosis recomendada.

Terapia oral con **6-MP y metotrexato:** Si RAN < 500 x mm³ o plaquetas < 50000 x mm³ postergar quimioterapia hasta que se recupere sobre estos valores (RAN > 750 y plaquetas > 75000 x mm³) y reiniciarlos a 100 % de la dosis. Ante una segunda caída del RAN < 500 x mm³ o plaquetas < 50000 x mm³ postergar la quimioterapia hasta que se recupere sobre estos valores (RAN > 750 y plaquetas > 75000 x mm³) y reiniciar a 50 % de la dosis, aumentándola cada 2-4 semanas de acuerdo a la tolerancia hematológica.

Hepatoxicidad: Interrumpir la terapia por toxicidad hepática ≥ grado 3: transaminasas > 5 veces valor normal para la edad y/o bilirrubina > 3 veces valor normal para la edad. Reiniciar quimioterapia con valores de transaminasas y bilirrubina en descenso.

Valores de transaminasas > 20 veces lo normal, por más de 2 semanas requiere evaluación incluyendo bilirrubina, fosfatasa alcalina, test de coagulación, albúmina, proteínas totales y serología hepatitis. Considerar biopsia hepática para diferenciar toxicidad hepática del compromiso por HCL, o colangitis esclerosante.

Terapia soporte en la terapia de salvataje

- Hidratación parenteral:
Se sugiere instalación de CVC antes de iniciar la terapia.
Durante la administración de los cursos de quimioterapia se sugiere hidratación ev con 3000 cc /m² /día o 200 cc/kg en < 10 kg de peso.
Balance hídrico cada 12 horas. Si diuresis < 100 cc / m² /hora o si balance hídrico positivo en más de 400 cc/m² en 12 horas, administrar furosemida 0,5 mg Kg ev (máximo 20 mg dosis).
- Alimentación parenteral: Se recomienda alimentación parenteral e infusión de albúmina en hipoalbuminemia hasta alcanzar niveles estables > 3 g/dl.
- Infusión de inmunoglobulina ev en dosis de 400mg/kg cada 3- 4 semanas.
- Controlar perfil hematológico, pruebas hepáticas, renales y ELP diariamente hasta que los valores estén estables.
- Antibióticos: manejo de Neutropenia Febril según protocolo nacional PINDA. Profilaxis de neumocystis jiroveci con cotrimoxazol 5 mg /Kg /día de trimetoprim , dividido en 2 dosis por 3 días consecutivos a la semana, durante todo el tratamiento, hasta 3 meses de finalizado éste.
- Transfusiones: de acuerdo a las normas locales con productos sanguíneos filtrados e irradiados (> 2,5 Gy).
- Colirio dexametasona: En infusión de Ara-C administrar colirio de dexametasona 0,1 % 1 gota en cada ojo por 3 veces al día durante 6 días.
- Antiemético: ondansetrón 0,15 mg/kg /dosis cada 8 horas EV
- Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) SC o EV en dosis de 5 mcg/Kg/dosis hasta recuperación de neutrófilos. No debe utilizarse GM- CSF y Peg G-CSF ya que puede ser negativo para la enfermedad.

Trasplante de precursores hematopoyéticos

Los pacientes que requieren de terapia de salvataje deben ser presentados a la brevedad al Comité de Trasplante para su discusión.

Criterios de elegibilidad para trasplante

Pacientes que iniciaron terapia de salvataje y que en la evaluación se encuentran:

AD peor después del segundo o tercer curso de 2-CdA/Ara- C

O

AD peor o AD intermedio después del cuarto curso de 2-CdA/Ara- C

Y

Además presencia inequívoca de disfunción de órgano severa (hematológica y/o hepática), según se define a continuación:

Tabla 15

Disfunción hematológica:

Hb <7 g/dl y/o dependencia trasfusional

Plaquetas < 20000 x mm³ y/o dependencia trasfusional

(se debe cumplir con ambos criterios)

y/o

Disfunción hepática:

Proteínas totales < 5,5 g/dl

Albumina < 2,5 g/dl

(al menos debe cumplir 1 de los 2 criterios)

- **Consentimiento informado** firmado por padres o tutores legales en pacientes < 18 años, con asentimiento en pacientes adolescentes. En este documento se debe establecer claramente la naturaleza investigacional de este trasplante.
- **Función de órganos** de hígado, riñón, corazón y pulmón adecuada para recibir un trasplante de intensidad reducida según las guías locales del centro de trasplante. Sin embargo, si esta disfunción es secundaria a la enfermedad de base no se excluyen.

Criterios de exclusión de trasplante

- Falla pulmonar que requiere de ventilación mecánica no debida a enfermedad activa.
- Esclerosis hepática aislada y/o fibrosis pulmonar no debida a enfermedad activa.
- Infección activa no controlada con riesgo vital.
- Disminución de la función renal con filtración glomerular < 50 cc/1,73 m²/min.
- Embarazo o lactancia
- Falta de consentimiento informado firmado

La tipificación HLA y la búsqueda del donante se hará de acuerdo a los criterios del centro de trasplante.

Debe reportarse los eventos adversos serios (SAE) y a la brevedad posible al coordinador del protocolo (anabeckerk@yahoo.com). Ver anexos correspondiente.

Seguimiento

El seguimiento depende del sitio comprometido.

En caso de presentar compromiso de sistema único (que no corresponde a sitio especial) la conducta debe ser conservadora, con seguimiento clínico y eventualmente con terapia local.

Lesión aislada (compromiso óseo, tegidos blandos, otros):

- Examen clínico pondo-estatural con desarrollo puberal, a la semana 6, a los 3 meses y luego cada 6 meses hasta los 5 años. Poner atención en los síntomas detallados en la tabla 16, por las posibles secuelas.
- Imágenes: radiografía u otra técnica radiológica (consistente con la evaluación inicial) del sitio comprometido, se realizará a los 3 meses post diagnóstico y luego cada 6 meses hasta su resolución. Se tomará antes de acuerdo a condición clínica.

Lesión aislada de piel:

- El compromiso de piel debe controlarse cada 2 a 4 semanas hasta su resolución. Posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. Se debe poner especial atención a síntomas que sugieran generalización de la enfermedad (mal incremento ponderal, palidez, visceromegalia, síntomas respiratorios) y a secuelas (tabla 16).

Tabla 16:
Secuelas de HCL

HCL	Secuelas
Huesos	Deformación ósea, asimetría facial, problemas mentales
Órbitas	Proptosis residual, déficit visual o pérdida de visión
Oídos	Sordera
Piel	Cicatrices
Cerebro	Ataxia, dificultad para aprendizaje, convulsiones
Eje hipotálamo -hipofisiario	Diabetes insípida, deficiencia de GH u otras hormonas de la hipófisis anterior, síndrome hipotalámico.
Hígado	Colangitis esclerosante
Pulmón	Fibrosis pulmonar, alteración difusión-perfusión, síntomas respiratorios
Ganglios linfáticos	Supuración crónica
Síntomas generales	Retardo de crecimiento
Secuelas del tratamiento	Cáncer secundario
Secuelas de la Radioterapia	Alopecia, cicatrices, linfedema.

Seguimiento a largo plazo

- El seguimiento a largo plazo en los paciente que esten en remisión completa (NAD) se detalla en la tabla 17. En caso que se sospeche reactivación de la enfermedad se debe realizar una evaluación diagnóstica inicial como se detalla en las páginas 9 y 10.

Tabla 17: Evaluación a largo plazo, post término de tratamiento

Evaluación clínica y laboratorio	Indicación	Primer año	2º a 5º año	Despues del 5º año (min hasta los 18 años)
Historia de poliuria y polidipsia	Todos los pacientes	Cada 3 meses	Cada 6 meses	anual
Exámen clínico completo	Todos los pacientes	Cada 3 meses	Cada 6 meses	anual
Peso, talla, desarrollo puberal	Todos los pacientes	Cada 6 meses	Cada 6 meses	anual
Hemograma	Compromiso hematologico inicial	Cada 3 meses	Anual (antes en caso de sospecha)	anual
Pruebas hepáticas (GGT,GOT, GPT, Bili. FA)	Compromiso hepático inicial	Cada 3 meses	Cada 6 meses	anual
TAC pulmonar	Compromiso pulmonar inicial	Cada 6 mese si hay sospecha clínica	Al menos 1 vez entre los 2 y 5 años	Al menos 1 vez entre los 2 y 5 años
Test de función pulmonar	Compromiso pulmonar inicial	Cada 6 meses	anual	anual
Radiografías/TAC/RNM	Compromiso esquelético	Solo si se sospechan lesiones nuevas o reactivación	Solo si se sospechan lesiones nuevas o reactivación	Solo si se sospechan lesiones nuevas o reactivación
Audiometría	Compromiso oido-mastoides	Al final del tratamiento	ingreso escolar o sospecha clínica	Sospecha clínica
Evaluación dental	Compromiso oral o de mandíbula	Según sospecha clínica	Al menos una vez durante este período, sospecha clínica	sospecha clínica
RNM de cerebro	En caso de diabetes insípida u otras endocrinopatías o lesiones óseas de riesgo de SNC	Según clínica	Según clínica	Según clínica

Situaciones Especiales

Diabetes insípida:

La diabetes insípida es la endocrinopatía más frecuente asociada a la HCL. Se debe al compromiso de la hipófisis posterior y puede manifestarse ya sea antes, concomitante o después del diagnóstico de la HCL. Es importante preguntar por los síntomas de polidipsia-poliuria en pacientes con HCL incluso muchos años después del diagnóstico.

En caso de presentar estos síntomas se debe realizar los siguientes exámenes:

- Osmolaridad urinaria (primera orina de la mañana)
- Electrolitos plasmáticos
- Test de deprivación de agua
- RNM de cerebro, con énfasis en hipotálamo-hipofisis

Crecimiento y Desarrollo Puberal:

El déficit de la Hormona de Crecimiento es el déficit más frecuente observado de las hormonas de la hipófisis anterior. Se ve en cerca de 10% de las HC -MS. Otros problemas son retraso puberal y raramente panhipopituitarismo.

Por este motivo se recomienda control de peso y talla y evaluación del desarrollo puberal (Tanner) cada 6-12 meses hasta completar período de crecimiento.

Deben ser evaluados los niños que presenten las siguientes condiciones:

Talla < a -3DS para la edad.

Talla < 1.5 DS respecto a la talla esperada de acuerdo a talla de los padres.

Talla < 2DS de la media y velocidad de crecimiento por debajo de 1 DS para la edad.

En ausencia de Talla baja una velocidad de crecimiento por debajo de 2DS para la edad.

Cualquier niño entre 2 y 10 años que tenga crecimiento < a 5 cm por año.

Pacientes con ganancia de peso excesiva en relación a la talla.

Cualquier niño que no tenga un desarrollo puberal adecuado.

Conducta sugerida:

- Evaluación por Endocrinólogo infantil
- Rx. para determinar Edad Ósea
- Test de medición de función hormonas Hipofisis Anterior
- RNM cerebro e Hipotálamo -Hipofisis en caso de confirmar déficit hormonal.

Compromiso esquelético

Las lesiones de calota o huesos largos generalmente curan sin mayores problemas. Sin embargo cuando existe compromiso de vértebras, puede desarrollarse una escoliosis especialmente durante el período de rápido crecimiento como la pubertad. Pacientes con compromiso de vértebras deben ser controlados clínicamente al menos una vez al año buscando signos precoces de escoliosis. Según hallazgos debe referirse a ortopedista para su manejo.

En caso de compromiso de huesos faciales, se puede hacer manifiesta una asimetría facial con el crecimiento la que podría requerir cirugía reconstructiva.

Oídos

Pacientes que ha presentado compromiso de oído interno u oído medio deben ser monitorizados con estudio de audición al diagnóstico y final de tratamiento. Además al inicio de su etapa escolar para realizar intervenciones tempranas en caso de presentar problemas

Compromiso mandibular y/o de encías

Estos niños pueden presentar problemas en su desarrollo dental y crecimiento mandibular por lo que se sugiere control por ortodoncista.

Compromiso Neurológico

Niños con HCL-MS o con lesiones cráneo faciales de riesgo SNC se encuentran en riesgo de desarrollar secuelas neuropsicológicas, en particular ataxia cerebelosa y dificultades del aprendizaje, por lo que se debe realizar un seguimiento clínico de estos aspectos.

Compromiso pulmonar

En caso de compromiso pulmonar se deben realizar estudio de función pulmonar según lo sugerido en Tabla N° 17.

Debe explicarse el riesgo de una reactivación pulmonar con el tabaco y evitar su uso.

REFERENCIAS

1. **LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines April 2009.** Contributors: Milen Minkov Vienna, Austria, Nicole Grois Vienna, Austria, Kenneth McClain Houston, USA, Vasanta Nanduri Watford, UK, Carlos Rodriguez-Galindo RVWRQ, USA, Ingrid Simonitsch-Klupp Vienna, Austria, Johann Visser Leicester, UK Sheila Weitzman Toronto, Canada.
2. **LCH-IV International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS** International Sponsor Children Cancer Research Institute Vienna, Austria. Protocol Version April 2011. Protocol Code N°042011
3. Ablu O¹, Egeler RM, Weitzman S. **Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments.** Cancer Treat Rev. 2010 Jun;36(4):354-9.
4. Odame I, Li P, Lau L, et al.: **Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a variable disease in childhood.** Pediatr Blood Cancer 47 (7): 889-93, 2006
5. Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al.: **Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification.** Blood 111 (5): 2556-62, 2008
6. Fahrner B, Prosch H, Minkov M, et al.: **Long-term outcome of hypothalamic pituitary tumors in Langerhans cell histiocytosis.** Pediatr Blood Cancer 58 (4): 606-10, 2012
7. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al.: **Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years.** Pediatr Blood Cancer 60 (2): 175-84, 2013
8. Lau L, Krafchik B, Trebo MM, et al.: **Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year.** Pediatr Blood Cancer 46 (1): 66-71, 2006.
9. Peng XS, Pan T, Chen LY, et al.: **Langerhans' cell histiocytosis of the spine in children with soft tissue extension and chemotherapy.** Int Orthop 33 (3): 731-6, 2009
10. Minkov M, Steiner M, Pötschger U, et al.: **Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry.** J Pediatr 153 (5): 700-5, 705.e1-2, 2008.
11. Gadner H, Minkov M, Grois N, et al.: **Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis.** Blood 121 (25): 5006-14, 2013.
12. Grois N, Fahrner B, Arcenci RJ, et al.: **Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis.** J Pediatr 156 (6): 873-81, 881.e1, 2010.
13. Weitzman S, Braier J, Donadieu J, et al.: **2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society.** Pediatr Blood Cancer 53 (7): 1271-6, 2009
14. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al.: **Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction.** Eur J Cancer 41 (17): 2682-9, 2005.
15. Apollonsky N, Lipton JM: **Treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis (LCH) with a combination of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside.** J Pediatr Hematol Oncol 31 (1): 53-6, 2009
16. Kudo K, Ohga S, Morimoto A, et al.: **Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan.** Bone Marrow Transplant 45 (5): 901-6, 2010

ANEXOS

HCL PINDA 0514

Figura 1

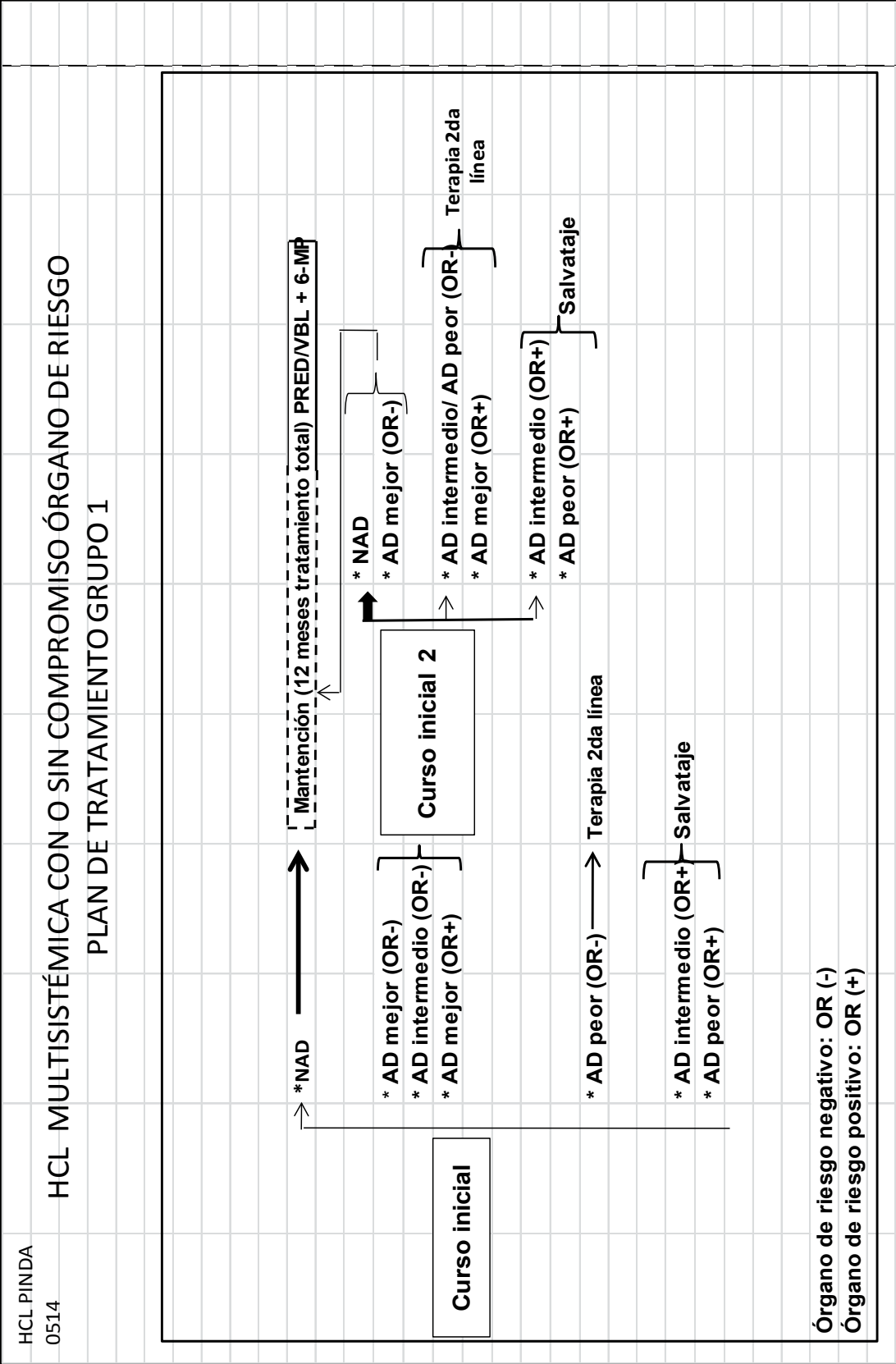


Figura 2

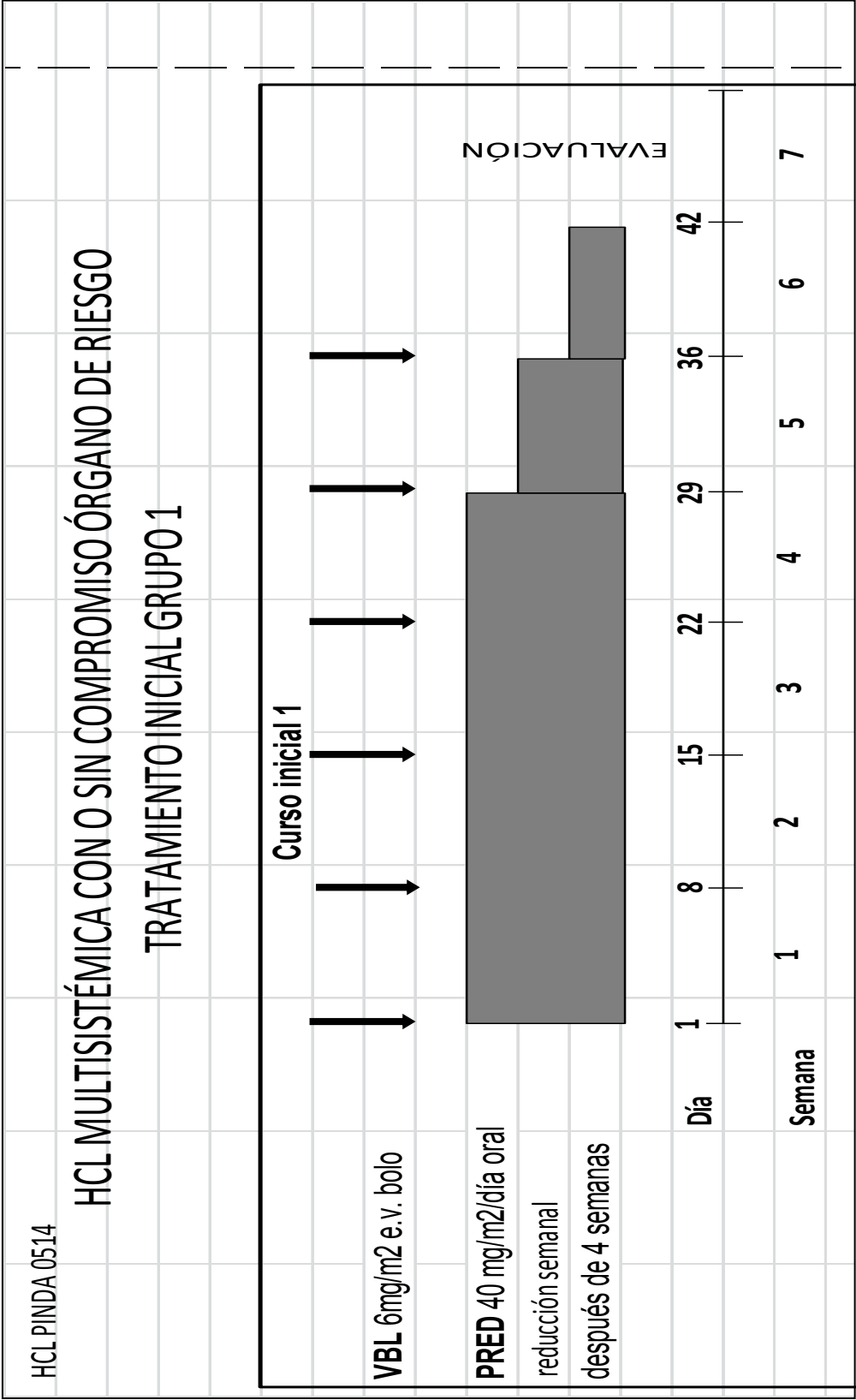


Figura 3

HCL PINDA 0514

HCL MULTISISTÉMICA CON O SIN COMPROMISO ÓRGANO DE RIESGO

TRATAMIENTO INICIAL GRUPO 1

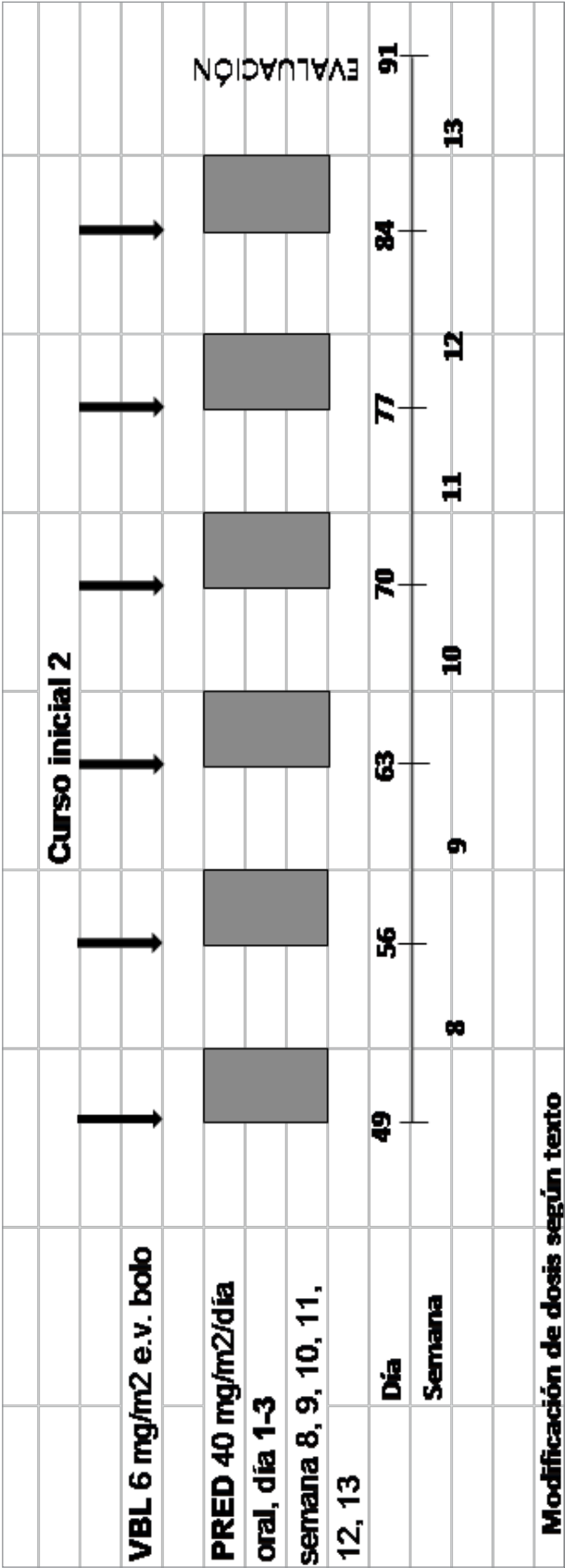


Figura 4

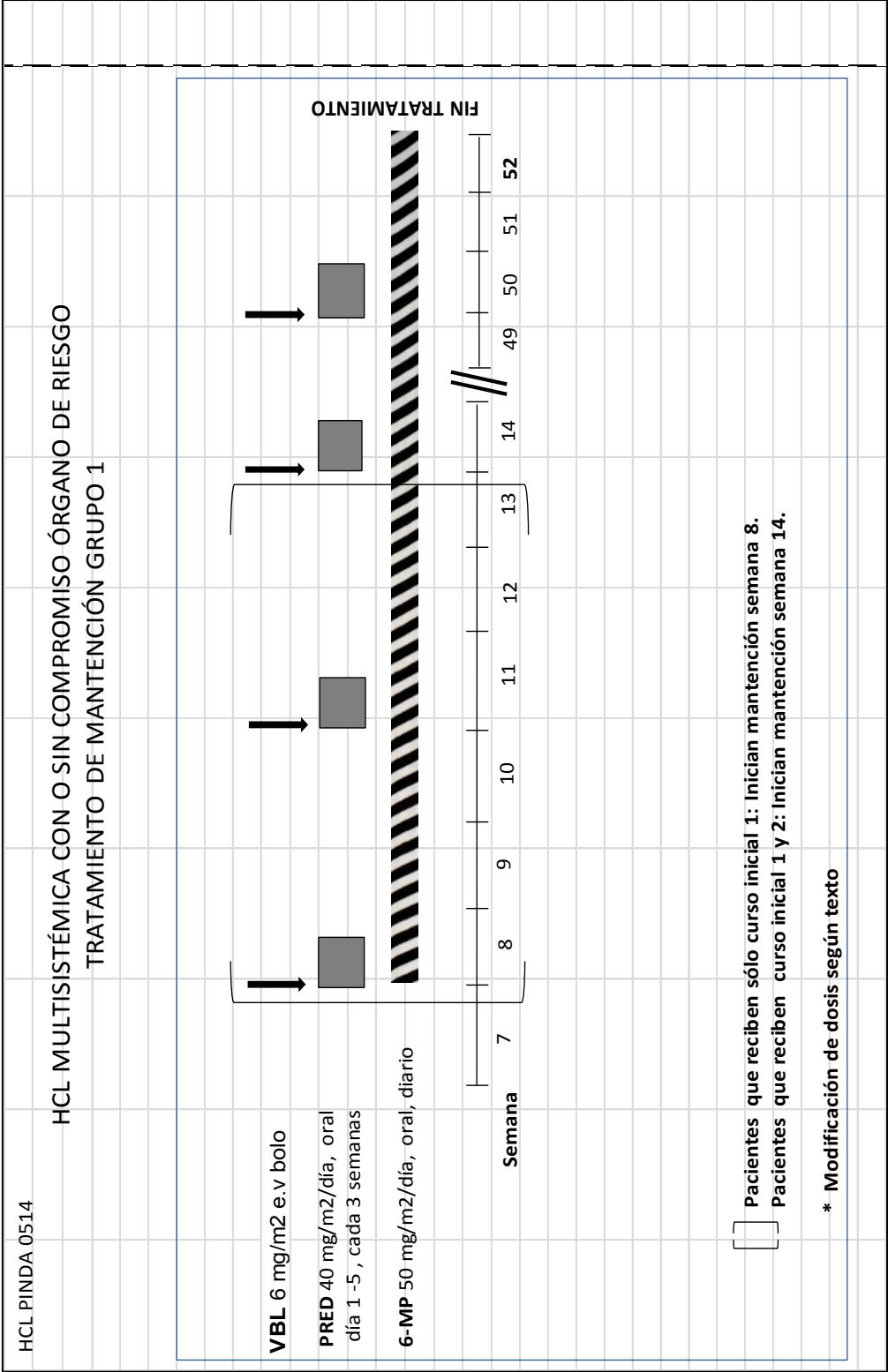


Figura 5

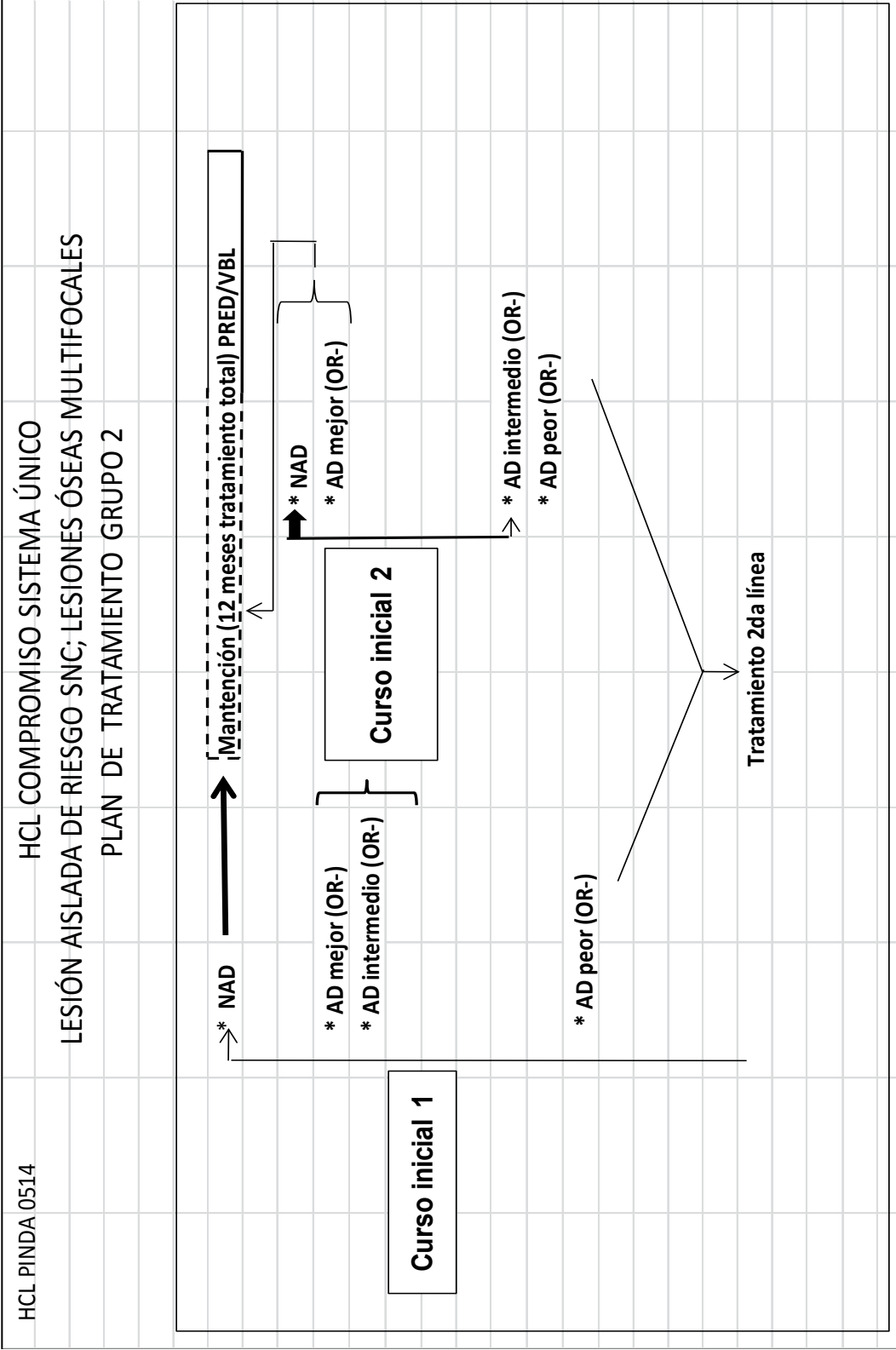


Figura 6

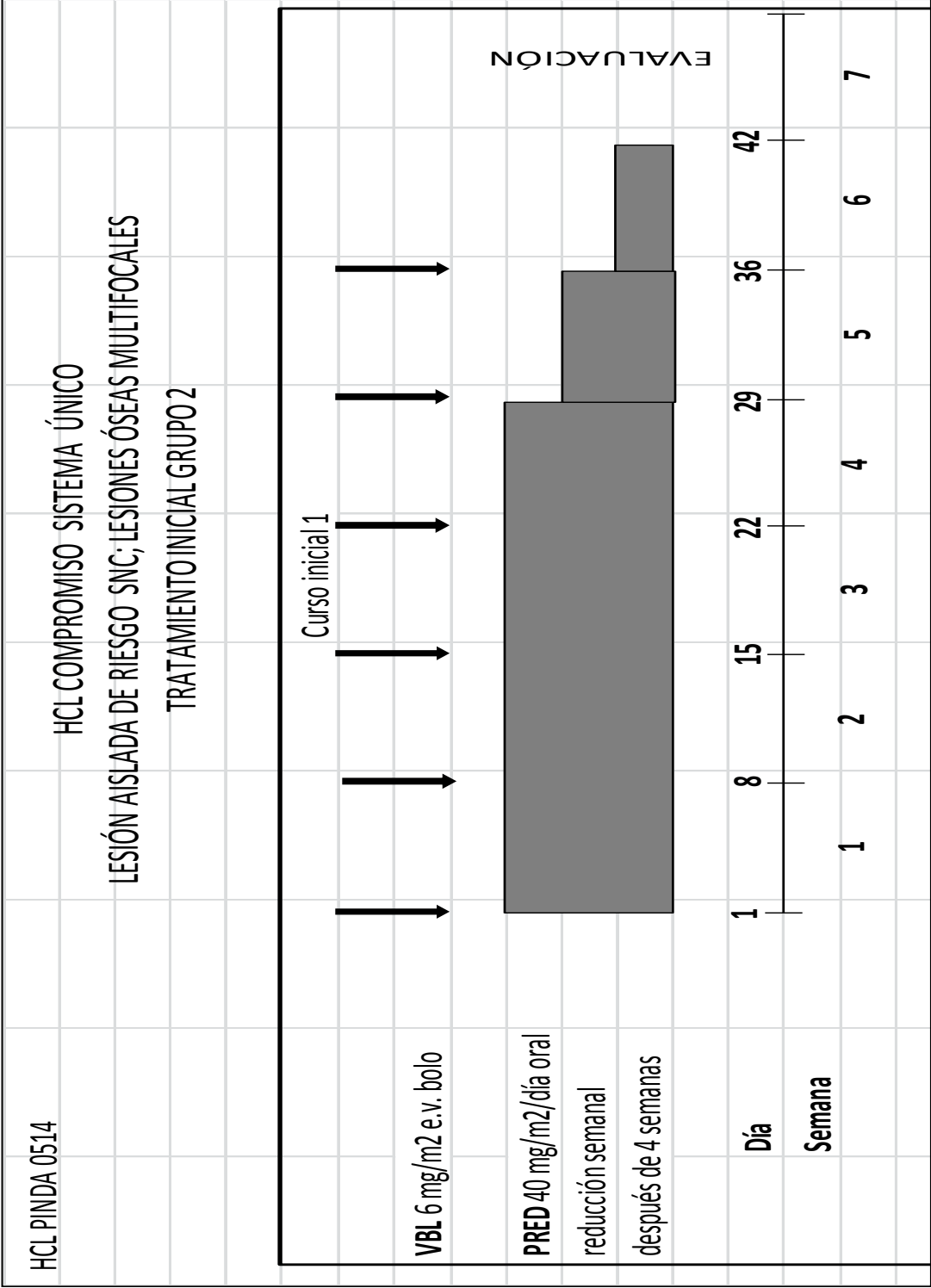


Figura 7

HCL PINDA 0514

HCL COMPROMISO SISTEMA ÚNICO

LESIÓN AISLADA DE RIESGO SNC; LESIONES ÓSEAS MULTIFOCALES

TRATAMIENTO INICIAL GRUPO 2

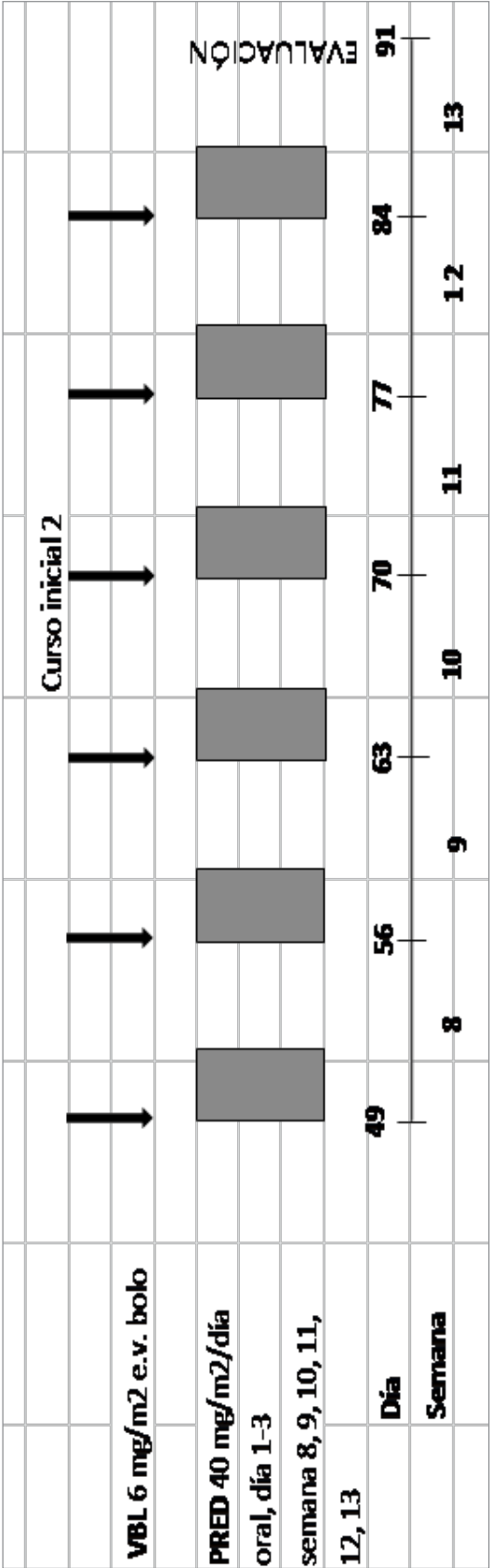


Figura 8

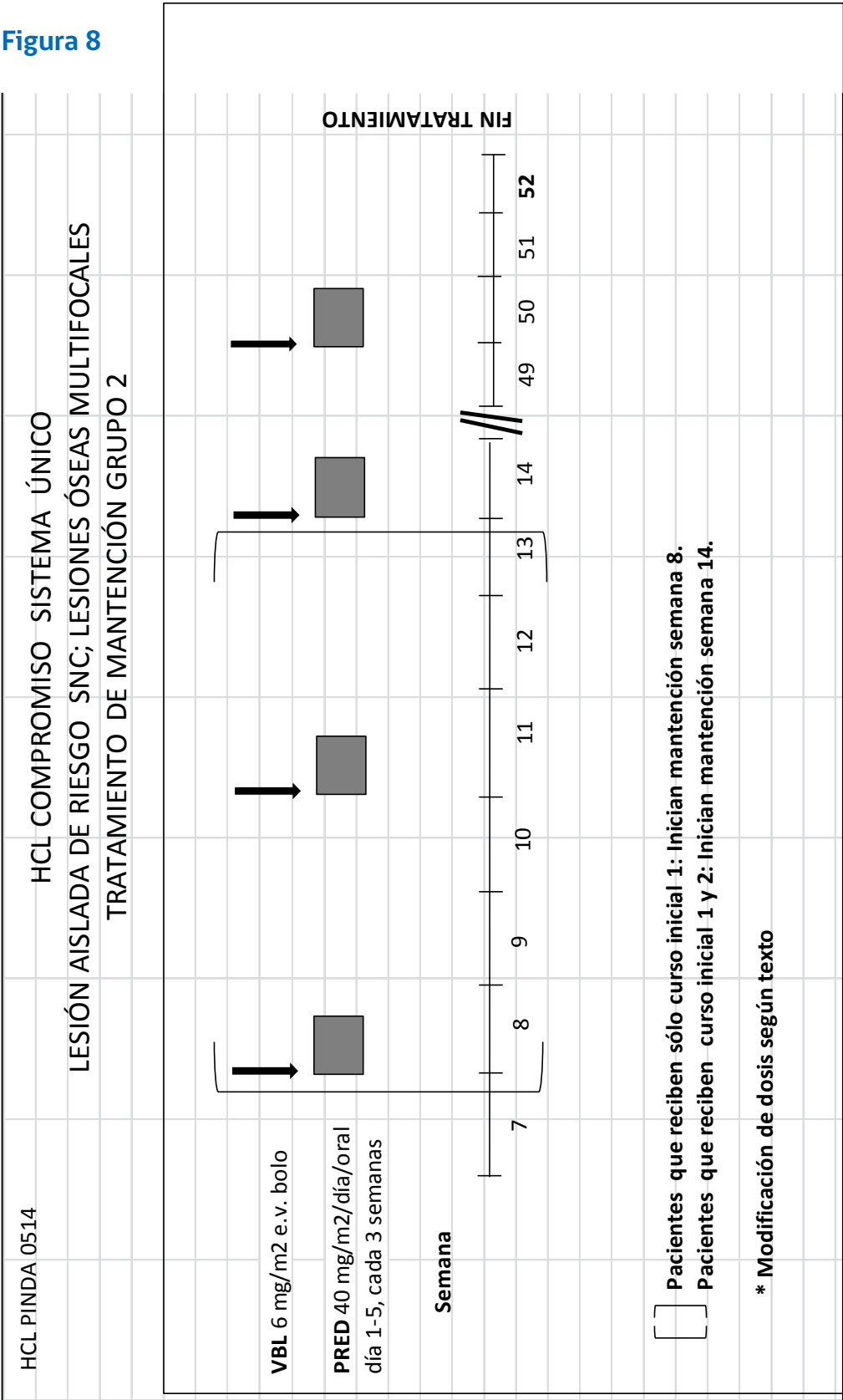


Figura 9

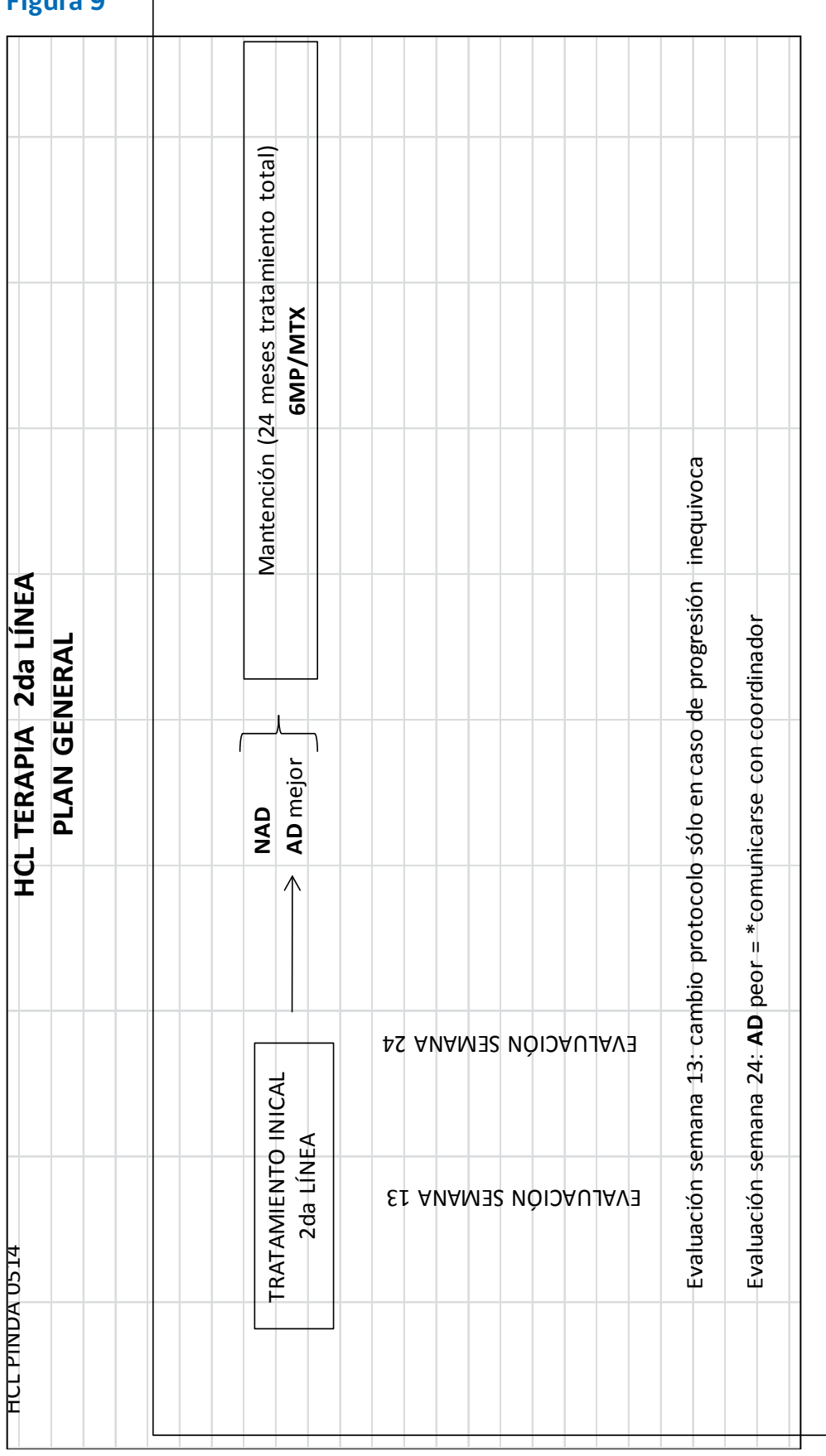


Figura 10

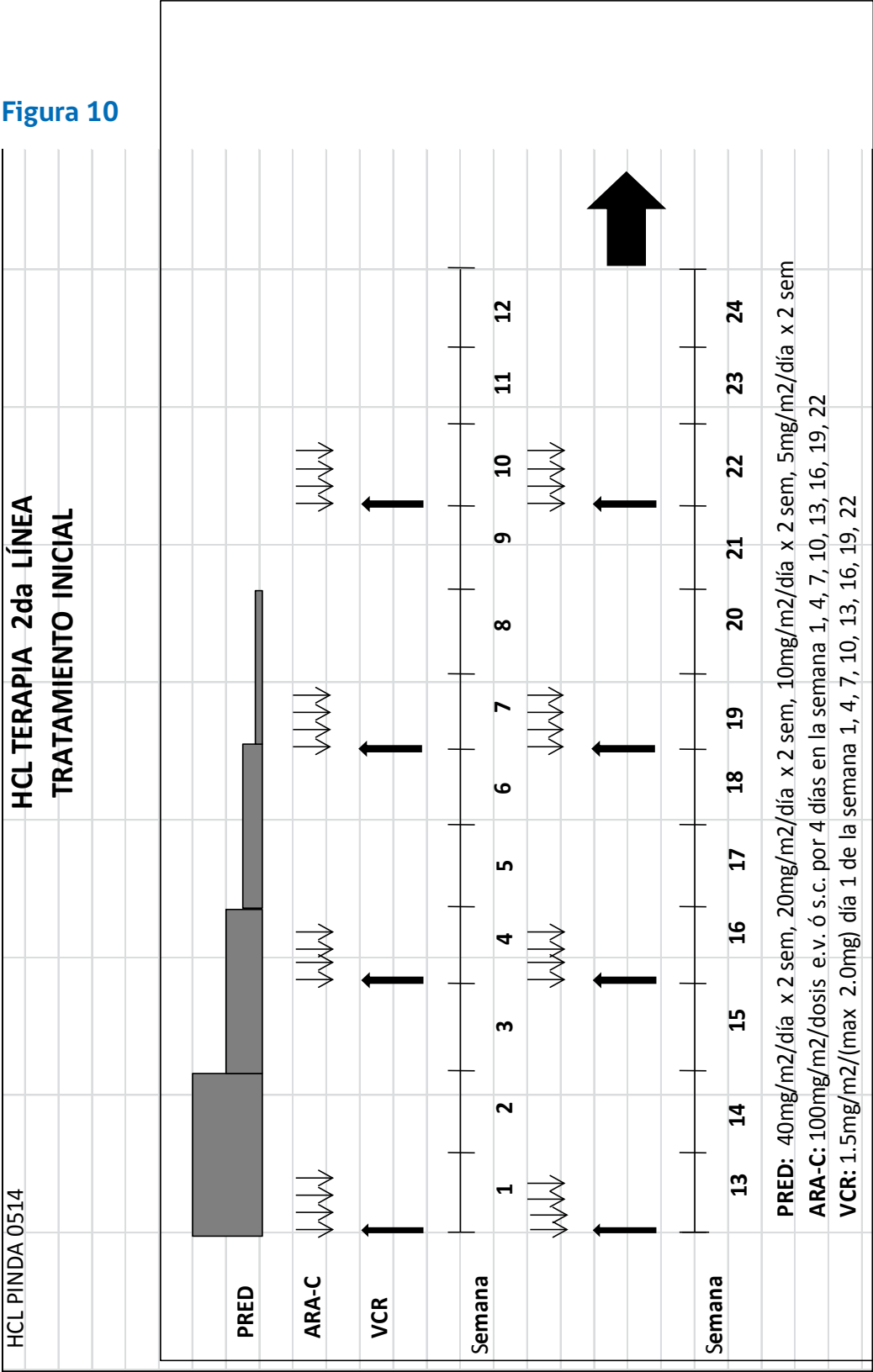
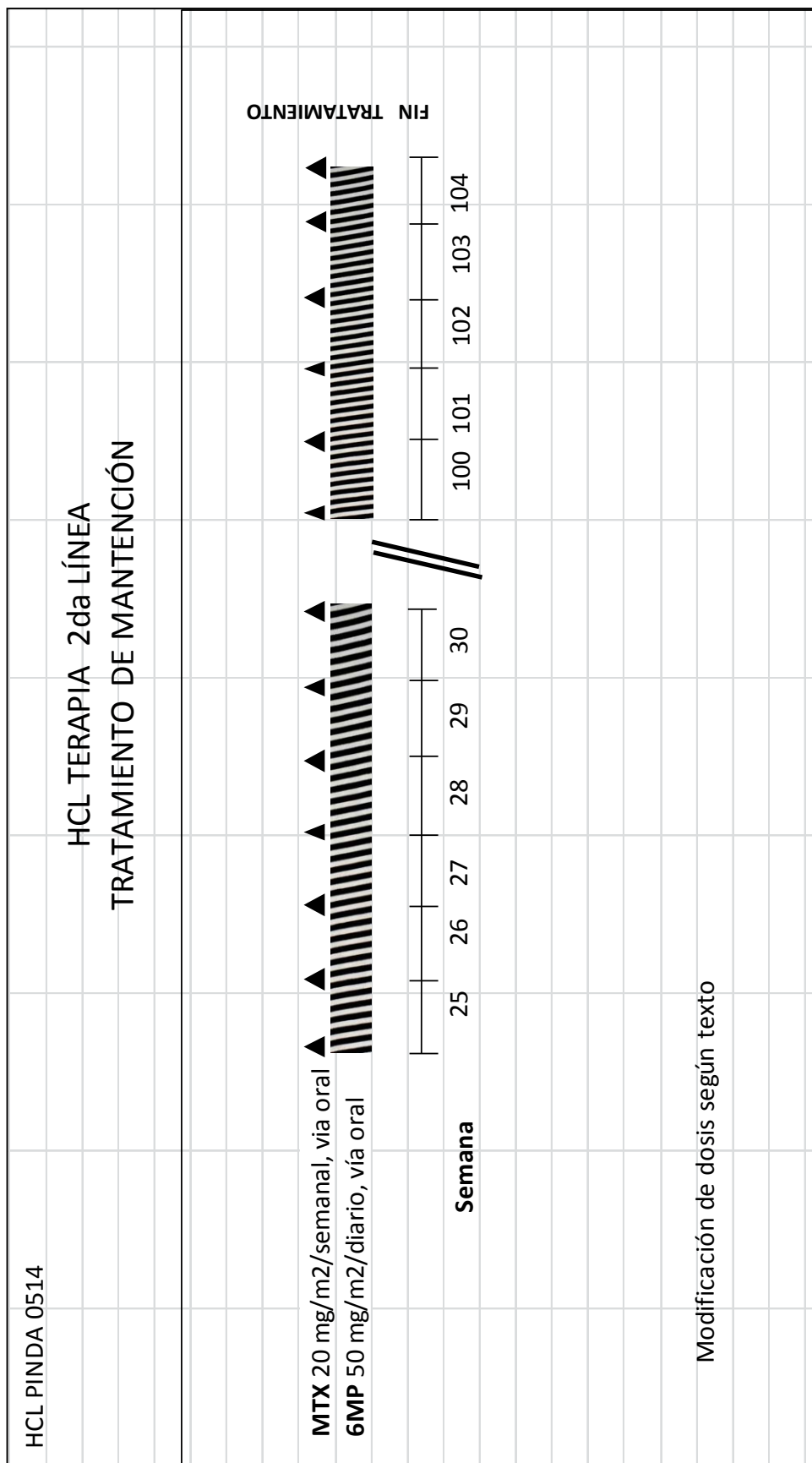


Figura 11



HCL TERAPIA DE SALVATAJE
PLAN GENERAL

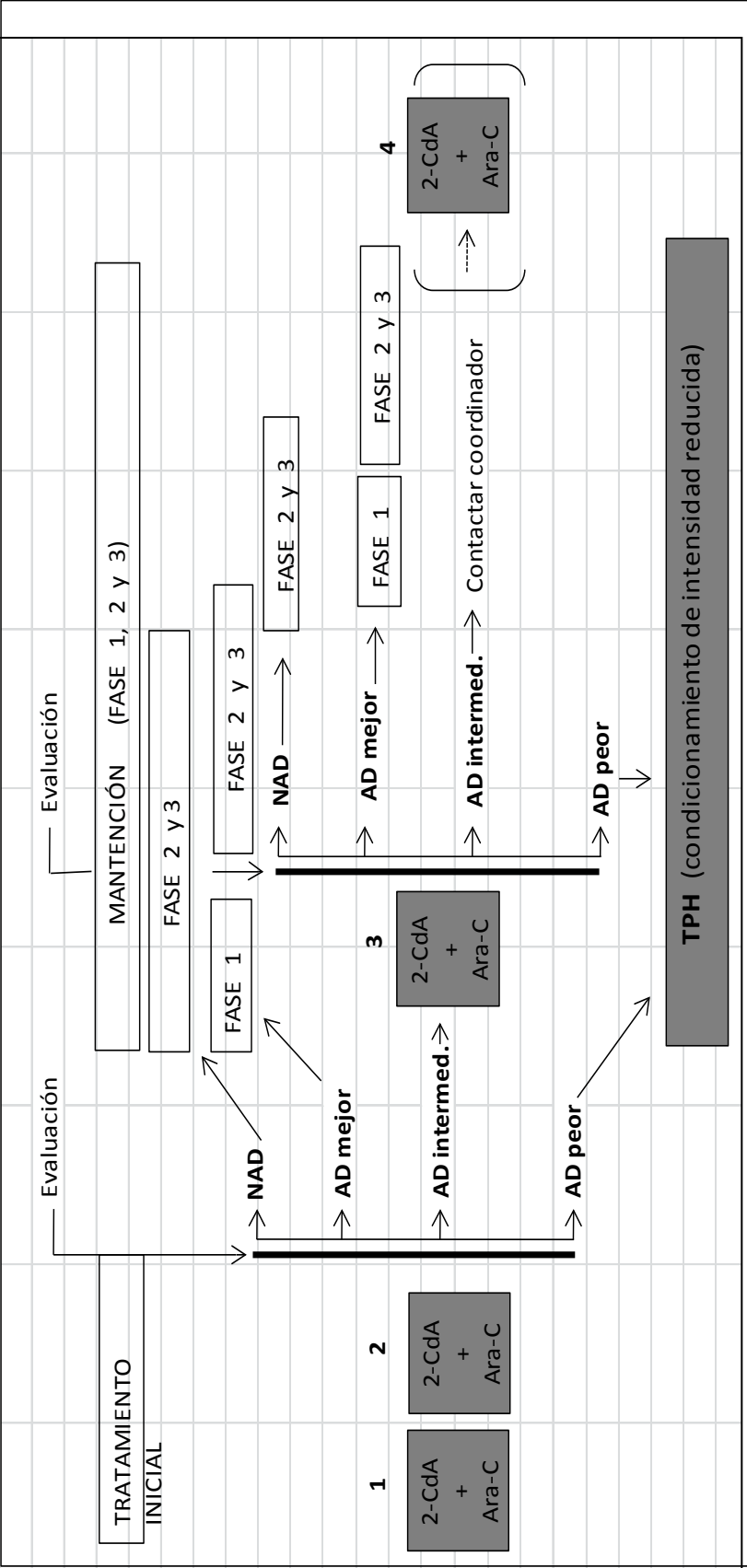
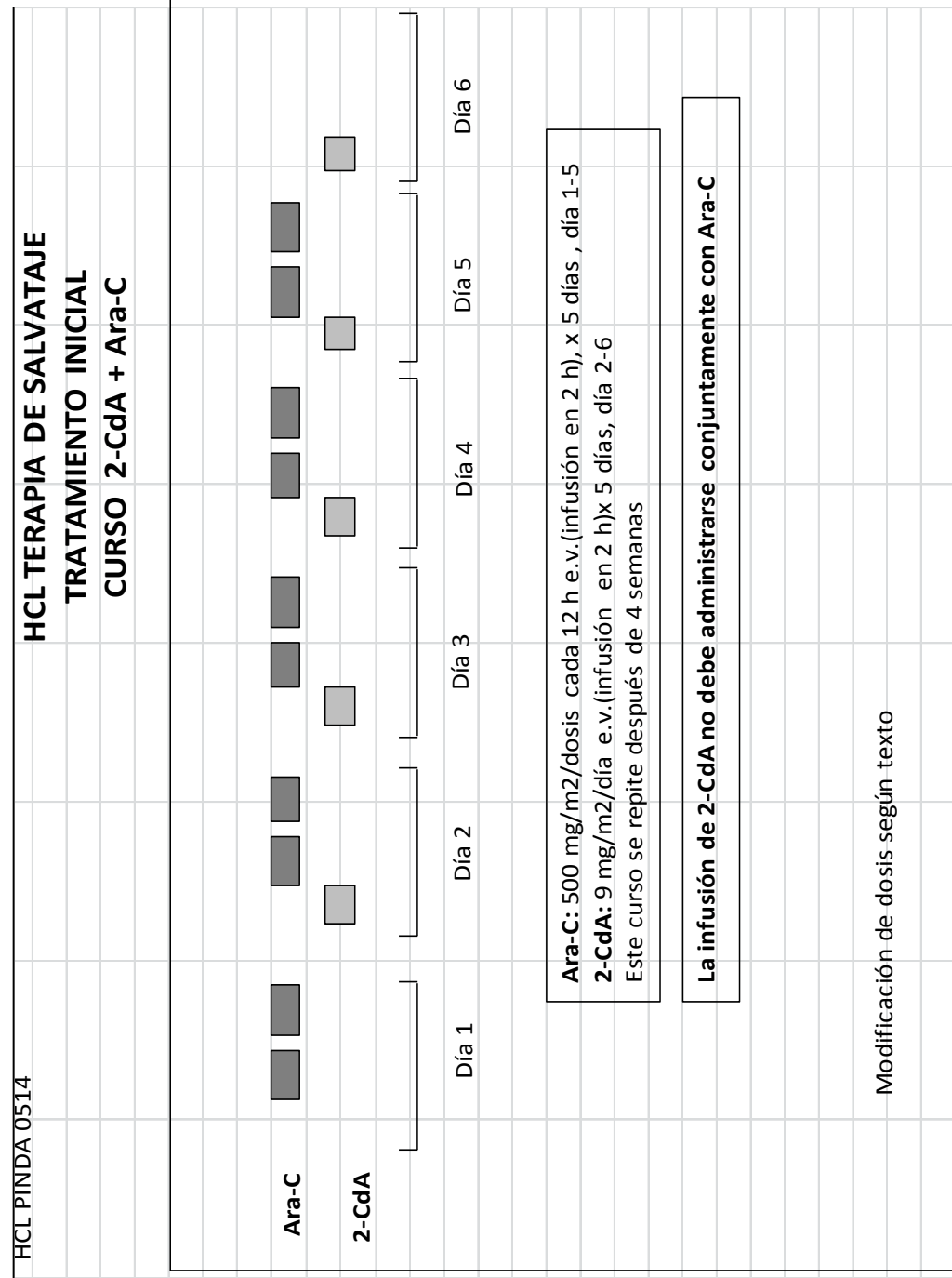


Figura 12

Figura 13



HCL TERAPIA DE SALVATAJE
TRATAMIENTO DE MANTENCIÓN

Figura 14

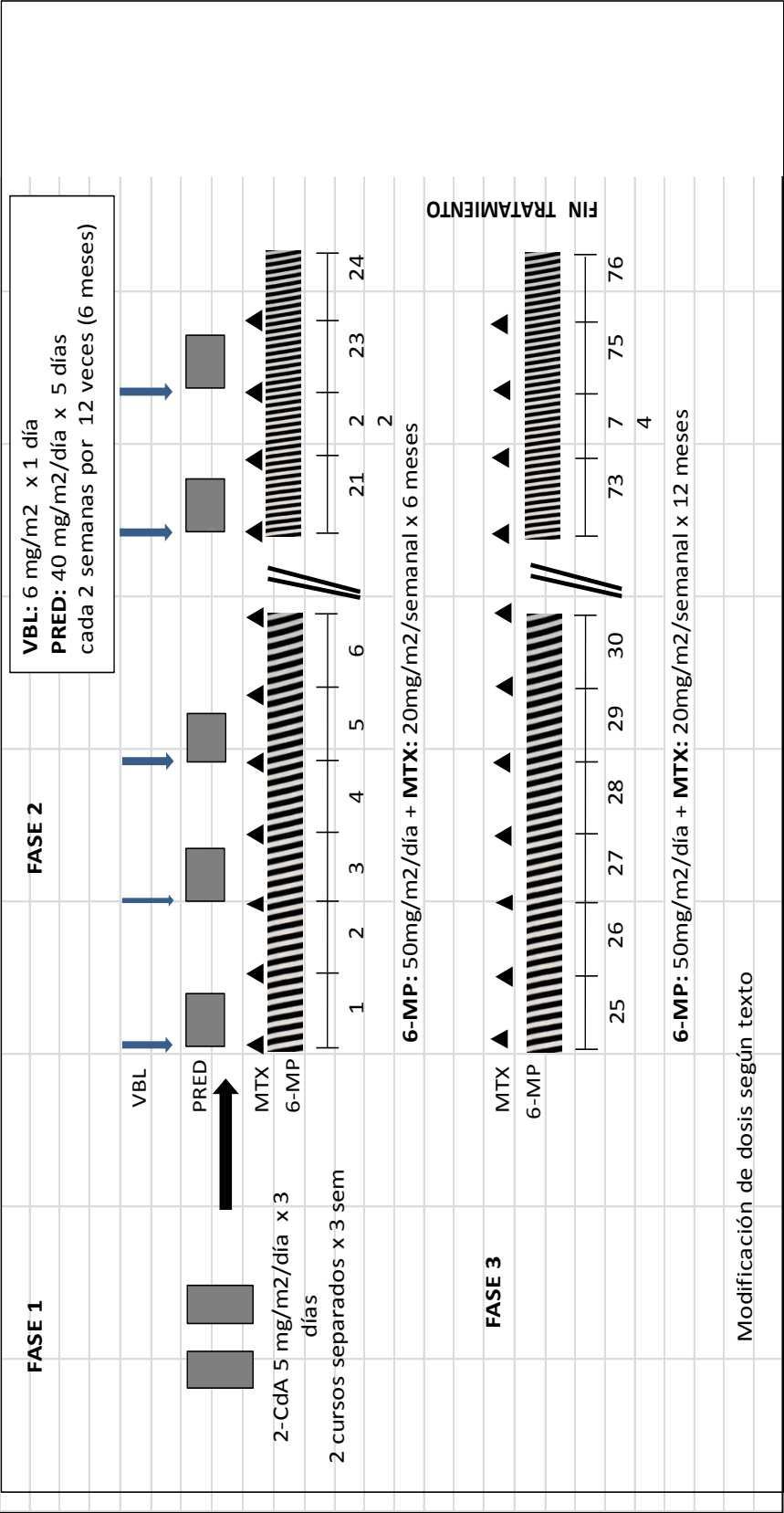


Figura 15

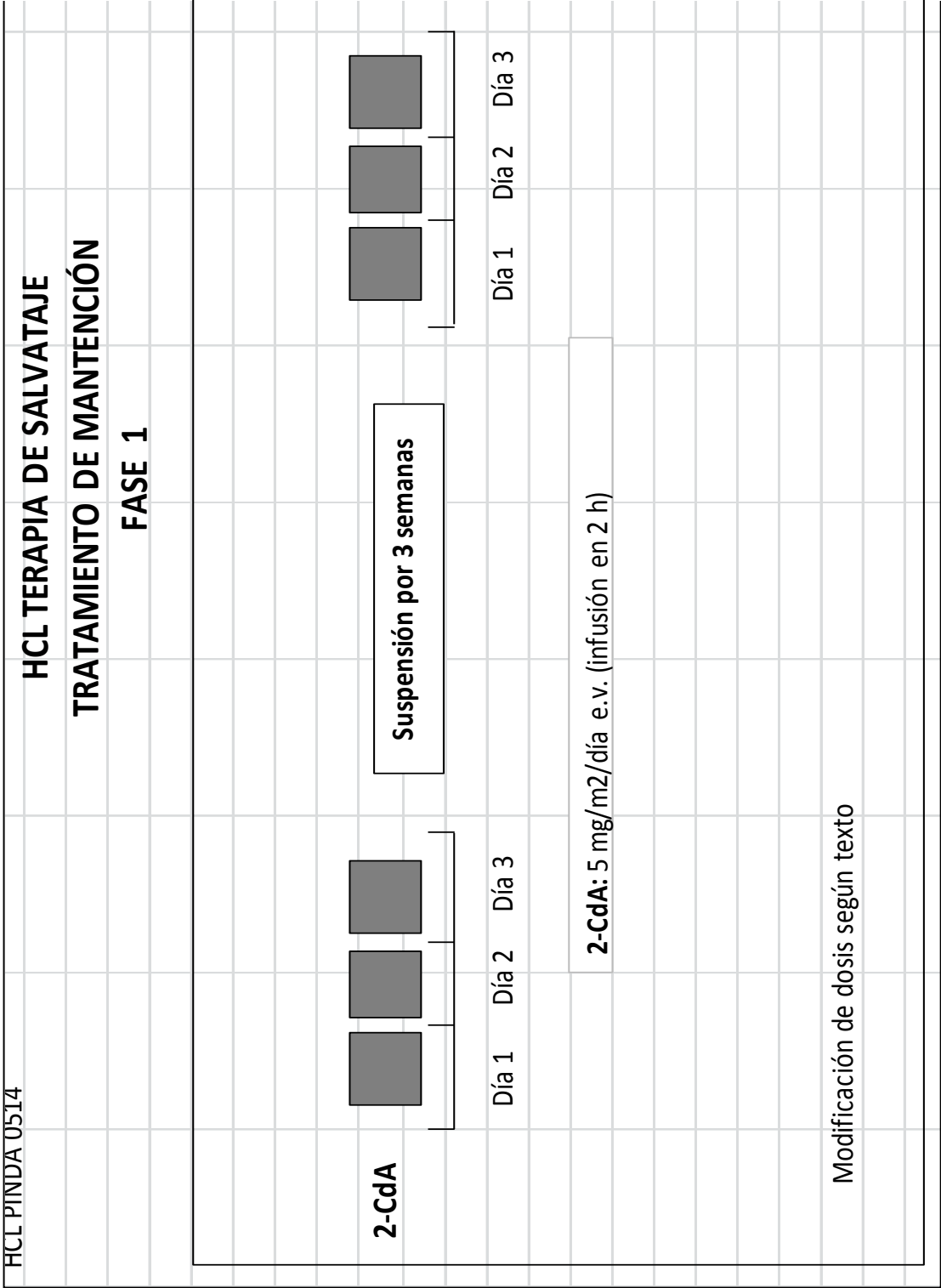
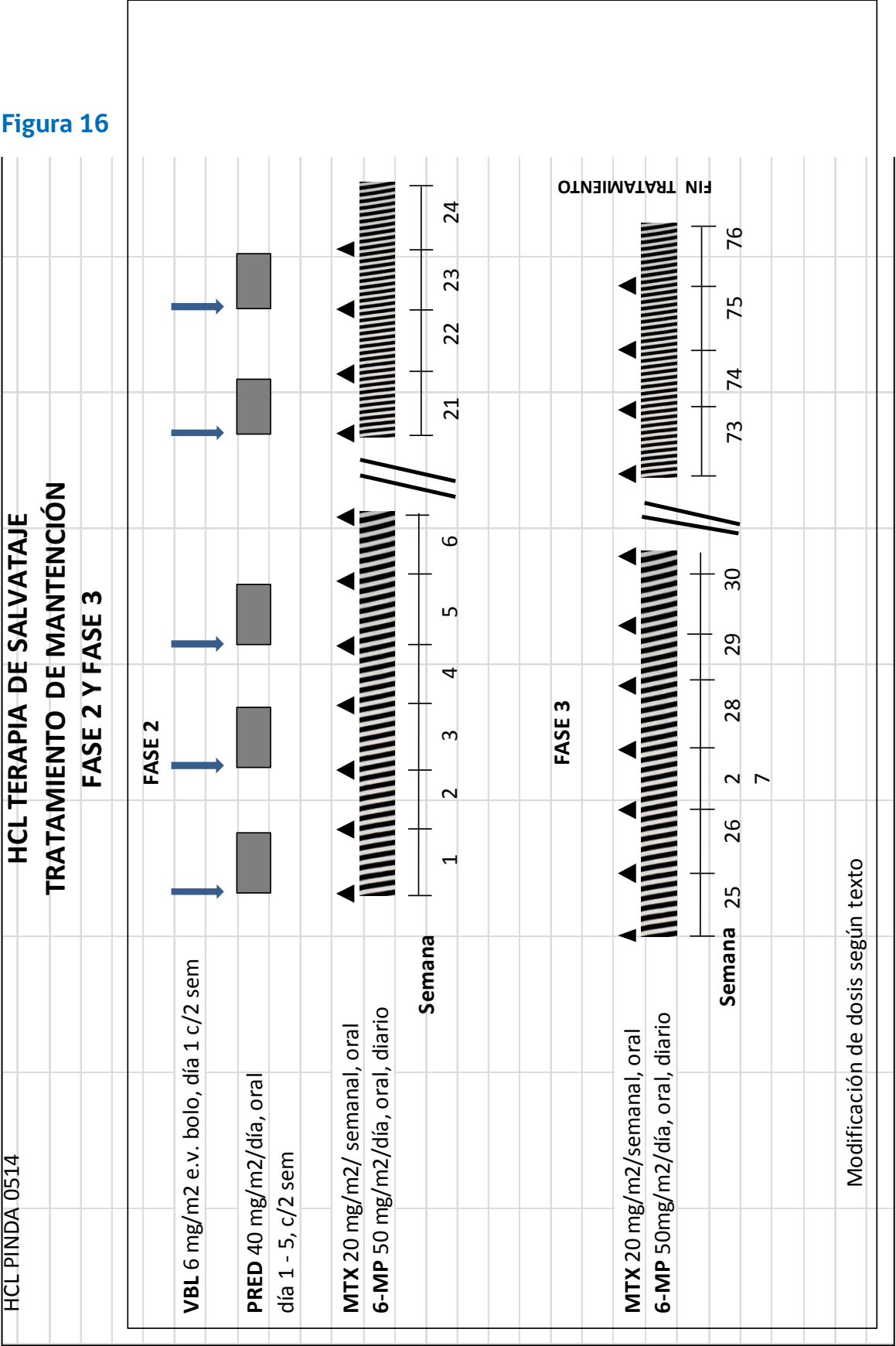


Figura 16



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA HCL

Yo, nosotrospadre, madre, (representante legal), declaro que he(mos) sido informado (s) que nuestro hijo/a.....padece de una enfermedad llamada HISTIOCIOSIS A CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL), comprobada histológicamente con biopsia.

La HCL es una enfermedad que requiere de tratamiento con quimioterapia en determinadas ocasiones, dependiendo de la localización, extensión de la enfermedad y compromiso de órganos de riesgo (hematológico, esplénico y hepático) que presenten. Si existe compromiso de órgano de riesgo puede ser mortal si no se trata oportunamente.

El médico.....representante del equipo tratante nos han comunicado los detalles referente al diagnóstico, tratamiento médico y/o quirúrgico, evolución de la enfermedad, posibilidad de curación, así como las posibles complicaciones que pueden aparecer tanto a consecuencia de la enfermedad, como de los procedimientos diagnósticos y/o del tratamiento.

Se nos explicó que para tratar esta enfermedad se necesita realizar una serie de exámenes de sangre, orina, radiografías corrientes y especiales (ecografías, cintigrama, tomografía, RNM, etc). En ocasiones se requiere efectuar nuevas biopsias, colocación de catéter venoso central, punción de médula ósea (mielograma) y transfusiones de sangre. Hemos sido informados que estos procedimientos son indispensables, pero pueden en raras ocasiones producir lesiones transitorias o permanentes.

Se nos informó que el protocolo que se aplicará a nuestro hijo/a corresponde al V protocolo nacional HCL PINDA 0514, que está basado en tratamientos que han sido probados previamente en otros países y han demostrado su utilidad. Este tratamiento se aplica en todos los centros oncológicos del país (centros PINDA).

Hemos comprendido que hasta ahora la HCL no se cura en un 100 %, y que a pesar del tratamiento se pueden presentar recaídas. En esa situación se discutirá con nosotros otras alternativas de tratamiento. También se nos ha explicado que aún en los mejores centros del extranjero hay fracasos en el tratamiento

El tratamiento consiste en administrar quimioterápicos, algunos orales, otros endovenosos. Hemos sido informados que desafortunadamente los quimioterápicos producen efectos secundarios no deseables. Se puede producir falla de la médula ósea transitoria. Como consecuencia, se produce una disminución de los glóbulos rojos (anemia), que causa palidez y cansancio y puede necesitar transfusión de glóbulos rojos. Al disminuir los glóbulos blancos, bajan las defensas contra las infecciones y su hijo/a puede presentar infecciones graves y requerirá de **tratamiento antibiótico inmediato hospitalizado**. Si disminuyen las plaquetas su hijo puede presentar sangramiento y requerirá transfusión de plaquetas. Además algunos quimioterápicos producen caída del cabello (alopecia), lesiones de la mucosa bucal e intestinal, vómitos, diarrea, constipación, dolor abdominal. En algunos casos se puede efectos tóxicos en hígado o sistema nervioso. Muy rara vez se pueden producir reacciones anafilácticas (alérgicas) con riesgo de vida. Frente a cualquiera complicación

debe consultar de inmediato y puede ser necesario hospitalizarlo. Existen protocolos de manejo de las complicaciones que serán aplicados oportunamente a su hijo/a lo necesitara. Excepcionalmente como consecuencia de la quimioterapia se puede producir la muerte.

El equipo tratante nos ha dado la seguridad de que se nos explicará las etapas del tratamiento, procedimientos necesarios, se nos resolverán las dudas, se adoptarán todas las medidas de prevención para evitar o disminuir las complicaciones o los accidentes durante el tratamiento y que se realizarán todos los esfuerzos para lograr la curación de nuestro hijo/a.

En caso de cualquier duda acerca del tratamiento de su hijo/a por la participación en este protocolo puede contactarse por teléfonocon el Doctor..... fono.....

Después de haber realizado todas las preguntas que me parecen necesarias y de haber leído cuidadosamente el presente documento doy mi consentimiento a que se aplique el V Protocolo Nacional HCL PINDA 0514 a hijo/a..... en el Hospital

Me comprometo a seguir las instrucciones del equipo tratante ya que estoy consciente que todas las acciones, tanto del equipo médico como nuestras deben estar dirigidas al bienestar de nuestro hijo/a.

Firma del padre o tutor:

RUT: - _____

Firma de la madre:

RUT: - _____

Nombre y firma del médico:

RUT: - _____

Fecha _____

Si usted no acepta este consentimiento, debe rechazarlo por escrito en este documento. En esta situación usted debe consultar otra opinión calificada (oncólogo infantil) y en ningún caso dejar a su hijo/a sin tratamiento.

Si usted decide no continuar el tratamiento debe también hacerlo por escrito. El curso que siga la enfermedad y el sufrimiento de su hijo/a será de su responsabilidad.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA HCL

Yo, nosotros..... padre, madre, (representante legal), declaro que he(mos) sido informado (s) que nuestro hijo/a presenta una REACTIVACIÓN DE HISTIOCIOSIS A CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL).

Frente a una reactivación de la HCL se requiere de un tratamiento con quimioterapia de segunda línea que incorpora otros quimioterápicos.

El médico.....representante del equipo tratante nos han comunicado los detalles referente a la reactivación de la HCL, tratamiento médico y/o quirúrgico, evolución de la enfermedad, posibilidad de curación, así como las posibles complicaciones que pueden aparecer tanto a consecuencia de la enfermedad, como de los procedimientos diagnósticos y/o del tratamiento.

Se nos explicó que para tratar esta reactivación se necesita realizar una serie de exámenes de sangre, orina, radiografías corrientes y especiales (ecografías, cintigrama, tomografía, RNM, etc). En ocasiones se requiere efectuar nuevas biopsias, colocación de catéter venoso central, punción de médula ósea (mielograma) y transfusiones de sangre. Hemos sido informados que estos procedimientos son indispensables, pero pueden en raras ocasiones producir lesiones transitorias o permanentes.

Se nos informó que el protocolo que se aplicará a nuestro hijo/a corresponde al V protocolo nacional HCL PINDA 0514, terapia de segunda línea, que está basado en tratamientos que han sido probados previamente en otros países y han demostrado su utilidad. Este tratamiento se aplica en todos los centros oncológicos del país (centros PINDA).

Hemos comprendido que hasta ahora la HCL no se cura en un 100 %, y que a pesar del tratamiento se pueden presentar nuevas recaídas o reactivaciones. En esa situación se discutirá con nosotros otras alternativas de tratamiento. También se nos ha explicado que aún en los mejores centros del extranjero hay fracasos en el tratamiento

El tratamiento consiste en administrar quimioterápicos, algunos orales, otros endovenosos. Hemos sido informados que desafortunadamente los quimioterápicos producen efectos secundarios no deseables. Se puede producir falla de la médula ósea transitoria. Como consecuencia, se produce una disminución de los glóbulos rojos (anemia), que causa palidez y cansancio y puede necesitar transfusión de glóbulos rojos. Al disminuir los glóbulos blancos, bajan las defensas contra las infecciones y su hijo/a puede presentar infecciones graves y requerirá de **tratamiento antibiótico inmediato hospitalizado**. Si disminuyen las plaquetas su hijo puede presentar sangramiento y requerirá transfusión de plaquetas. Además algunos quimioterápicos producen caída del cabello (alopecia), lesiones de la mucosa bucal e intestinal, vómitos, diarrea, constipación, dolor abdominal. En algunos casos se puede efectos tóxicos en hígado o sistema nervioso. Muy rara vez se pueden producir reacciones anafilácticas (alérgicas) con riesgo de vida. Frente a cualquiera complicación debe consultar de inmediato y puede ser necesario hospitalizarlo. Existen protocolos de manejo de las complicaciones que serán aplicados oportunamente a su hijo/a lo necesitara. Excepcionalmente como consecuencia de la quimioterapia se puede producir la muerte.

El equipo tratante nos ha dado la seguridad de que se nos explicará las etapas del tratamiento, procedimientos necesarios, se nos resolverán las dudas, se adoptarán todas las medidas de prevención para evitar o disminuir las complicaciones o los accidentes durante el tratamiento y que se realizarán todos los esfuerzos para lograr la curación de nuestro hijo/a.

En caso de cualquier duda acerca del tratamiento de su hijo/a por la participación en este protocolo puede contactarse por teléfonocon el Doctor..... fono.....

Después de haber realizado todas las preguntas que me parecen necesarias y de haber leído cuidadosamente el presente documento doy mi consentimiento a que se aplique el V Protocolo Nacional HCL PINDA 0514 , terapia de segunda línea a hijo/a..... en el Hospital

Me comprometo a seguir las instrucciones del equipo tratante ya que estoy consciente que todas las acciones, tanto del equipo médico como nuestras deben estar dirigidas al bienestar de nuestro hijo/a.

Firma del padre o tutor:

RUT: - _____

Firma de la madre:

RUT: - _____

Nombre y firma del médico:

RUT: - _____

Fecha _____

Si usted no acepta este consentimiento, debe rechazarlo por escrito en este documento. En esta situación usted debe consultar otra opinión calificada (oncólogo infantil) y en ningún caso dejar a su hijo/a sin tratamiento.

Si usted decide no continuar el tratamiento debe también hacerlo por escrito. El curso que siga la enfermedad y el sufrimiento de su hijo/a será de su responsabilidad.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TERAPIA DE SALVATAJE HCL

Yo, nosotrospadre, madre, (representante legal), declaro que he(mos) sido informado (s) que nuestro hijo/a presenta una HISTIOCIOSIS A CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL) CON COMPROMISO DE ÓRGANO DE RIESGO Y REFRACTARIEDAD AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA.

Esta condición se asocia a muy mal pronóstico con alta mortalidad con la terapia convencional. La terapia de salvataje persigue rescatar a estos pacientes con refractariedad al tratamiento de primera línea.

El médico.....representante del equipo tratante nos han comunicado los detalles referente a esta **refractariedad de la HCL con compromiso de órgano de riesgo**. Nos ha explicado el tratamiento médico y/o quirúrgico, evolución de la enfermedad, posibilidad de curación, así como las posibles complicaciones que pueden aparecer tanto a consecuencia de la enfermedad, como de los procedimientos y/o del tratamiento.

Se nos explicó que para tratar esta HCL refractaria se necesita realizar una serie de exámenes de sangre, orina, radiografías corrientes y especiales (ecografías, cintigrama, tomografía, RNM, etc), estudio de histocompatibilidad, nuevas biopsias, colocación de catéter venoso central, punción de médula ósea (mielograma) y transfusiones de sangre. Hemos sido informados que estos procedimientos son indispensables, pero pueden en raras ocasiones producir lesiones transitorias o permanentes.

Se nos informó que el protocolo que se aplicará a nuestro hijo/a corresponde al V protocolo nacional HCL PINDA 0514 rama terapia de salvataje. Esta terapia se asocia a mayor riesgo de toxicidad que el protocolo de HCL de primera línea, lo cual se justifica debido al mal pronóstico de esta condición. Este protocolo de salvataje está basado en el IV protocolo HCL del grupo colaborativo internacional para el tratamiento de HCL del niño y adolescente (Abril 2011), que ha sido probado previamente en otros países y ha demostrado su utilidad. Este tratamiento se aplicará en todos los centros oncológicos del país (centros PINDA).

Hemos comprendido que la HCL refractaria, a pesar del tratamiento puede presentar nuevas recaídas o reactivaciones. También se nos ha explicado que aún en los mejores centros del extranjero hay fracasos en el tratamiento.

El tratamiento consiste en administrar quimioterápicos endovenosos: 2-clorodeoxiadenosina (2-CdA), citosina arabinósido (Aracytin) y vinblastina; algunos orales: prednisona, mercaptopurina y metotrexato.

Hemos sido informados que desafortunadamente los quimioterápicos producen efectos secundarios no deseables. Se puede producir falla de la médula ósea transitoria. Como consecuencia, se produce una disminución de los glóbulos rojos (anemia), que causa palidez y cansancio y puede necesitar transfusión de glóbulos rojos. Al disminuir los glóbulos blancos, bajan las defensas contra las infecciones y su hijo/a puede presentar infecciones graves y requerirá de **tratamiento antibiótico inmediato hospitalizado**. Si disminuyen las plaquetas su hijo puede presentar sangramiento y requerirá transfusión de plaquetas. Además algunos quimioterápicos producen caída del cabello

(alopecía), lesiones de la mucosa bucal e intestinal, vómitos, diarrea, constipación, dolor abdominal. En algunos casos se puede efectos tóxicos en hígado o sistema nervioso. Muy rara vez se pueden producir reacciones anafilácticas (alérgicas) con riesgo de vida. Frente a cualquiera complicación debe consultar de inmediato y puede ser necesario hospitalizarlo. Existen protocolos de manejo de las complicaciones que serán aplicados oportunamente a su hijo/a lo necesitara. Excepcionalmente como consecuencia de la quimioterapia se puede producir la muerte.

El equipo tratante nos ha dado la seguridad de que se nos explicará las etapas del tratamiento, procedimientos necesarios, se nos resolverán las dudas, se adoptarán todas las medidas de prevención para evitar o disminuir las complicaciones o los accidentes durante el tratamiento y que se realizarán todos los esfuerzos para lograr la curación de nuestro hijo/a.

En caso de cualquier duda acerca del tratamiento de su hijo/a por la participación en este protocolo puede contactarse por teléfonocon el Doctor..... fono.....

Después de haber realizado todas las preguntas que me parecen necesarias y de haber leído cuidadosamente el presente documento doy mi consentimiento a que se aplique el V Protocolo Nacional HCL PINDA 0514 , terapia de segunda línea a hijo/a..... en el Hospital

Me comprometo a seguir las instrucciones del equipo tratante ya que estoy consciente que todas las acciones, tanto del equipo médico como nuestras deben estar dirigidas al bienestar de nuestro hijo/a.

Firma del padre o tutor:

RUT: - _____

Firma de la madre:

RUT: - _____

Nombre y firma del médico:

RUT: - _____

Fecha _____

Si usted no acepta este consentimiento, debe rechazarlo por escrito en este documento. En esta situación usted debe consultar otra opinión calificada (oncólogo infantil) y en ningún caso dejar a su hijo/a sin tratamiento.

Si usted decide no continuar el tratamiento debe también hacerlo por escrito. El curso que siga la enfermedad y el sufrimiento de su hijo/a será de su responsabilidad.

ASENTIMIENTO INFORMADO PARA TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA HCL

(para pacientes entre 12-15 años)

Yo,he sido informado que padezco una enfermedad llamada Histiocitosis a Células de Langerhans.

Introducción

Aunque tú no tienes edad suficiente para dar consentimiento legal, a los doctores nos gustaría explicarte el tratamiento que tú necesitas para poder mejorarte. Tú leerás este documento que contiene información útil acerca de tu tratamiento y lo conversarás con tus padres o tutor. Si hay algo que te inquieta o no comprendes, no tengas temor en preguntarle a tu equipo tratante. Ellos te explicarán que tú tienes una enfermedad llamada Histiocitosis a Células de Langerhans, que requiere de tratamiento con quimioterapia (medicamentos endovenosos u orales) en algunas ocasiones, dependiendo de dónde está localizada tu enfermedad y si compromete algún órgano como el hígado, bazo y sistema hematopoyético (sangre o médula ósea).

En Chile se han llevado a cabo previamente cuatro protocolos de tratamiento para lo que tú tienes con resultados satisfactorios.

Protocolo HCL 05-14

Tu recibirás bloques de quimioterapia, que serán en general ambulatorios y constan de medicamentos endovenosos y orales. En caso necesario habrá que hospitalizarte. El tratamiento en general dura 1 año. Se realizarán exámenes cada cierto tiempo para detectar si desaparecen, persisten o aparecen lesiones nuevas para así adecuar el tratamiento.

Después de conversar con tus padres y el equipo de salud, nos gustaría que tú participaras en la decisión de efectuar este tratamiento.

Toda la información que se obtenga de tu participación en este tratamiento se utilizará para analizar los resultados obtenidos y así elegir el mejor tratamiento para otros niños que tengan tu misma enfermedad.

Los doctores te darán a conocer los efectos adversos que pueden aparecer y la forma de manejarlos, como reacción a medicamentos, cuadros infecciosos secundarios a la baja de defensas u otros.

Es importante señalar que toda duda o inquietud debes conversarla con tus padres o tutor y con tus médicos tratantes, quienes siempre te escucharán y te ayudarán a resolverlas.

Nombre del paciente:

RUT: - _____

Nombre y firma del médico oncólogo:

RUT: - _____

Fecha _____

ASENTIMIENTO INFORMADO PARA TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA HCL

(para pacientes entre 12-15 años)

Yo,he sido informado que padezco una enfermedad llamada Histiocitosis a Células de Langerhans, que no ha tenido buena respuesta al tratamiento de primera línea.

Introducción

Aunque tú no tienes edad suficiente para dar consentimiento legal, a los doctores nos gustaría explicarte el tratamiento que tú necesitas para poder mejorarte. Tú leerás este documento que contiene información útil acerca de tu tratamiento y lo conversarás con tus padres o tutor. Si hay algo que te inquieta o no comprendes, no tengas temor en preguntarle a tu equipo tratante. Ellos te explicarán que tú tienes una enfermedad llamada Histiocitosis a Células de Langerhans, que no ha respondido en forma adecuada al tratamiento de primera línea. Por este motivo, se requiere de tratamiento con quimioterapia (medicamentos endovenosos u orales) diferente al de primera línea.

En el extranjero se ha llevado a cabo previamente este protocolo de tratamiento para lo que tú tienes con resultados satisfactorios, por lo cual te lo estamos ofreciendo a ti.

Protocolo HCL 05-14 de segunda línea

Tu recibirás bloques de quimioterapia cada 3 semanas, que serán en general ambulatorios y constan de medicamentos endovenosos y/o subcutáneos y orales. En caso necesario habrá que hospitalizarte. El tratamiento en general dura 2 años. Se realizarán exámenes cada cierto tiempo para detectar si desaparecen, persisten o aparecen lesiones nuevas para así adecuar el tratamiento.

Después de conversar con tus padres y el equipo de salud, nos gustaría que tú participaras en la decisión de efectuar este tratamiento.

Toda la información que se obtenga de tu participación en este tratamiento se utilizará para analizar los resultados obtenidos y así elegir el mejor tratamiento para otros niños que tengan tu misma enfermedad.

Los doctores te darán a conocer los efectos adversos que pueden aparecer y la forma de manejarlos, como reacción a medicamentos, cuadros infecciosos secundarios a la baja de defensas u otros.

Es importante señalar que toda duda o inquietud debes conversarla con tus padres o tutor y con tus médicos tratantes, quienes siempre te escucharán y te ayudarán a resolverlas.

Nombre del paciente:

RUT: - _____

Nombre y firma del médico:

RUT: - _____

Fecha _____

ASENTIMIENTO INFORMADO PARA TERAPIA DE SALVATAJE HCL

(para pacientes entre 12-15 años)

Yo,he sido informado que padezco una enfermedad llamada Histiocitosis a Células de Langerhans, que no ha tenido buena respuesta al tratamiento de primera o segunda línea.

Introducción

Aunque tú no tienes edad suficiente para dar consentimiento legal, a los doctores nos gustaría explicarte el tratamiento que tú necesitas para poder mejorarte. Tú leerás este documento que contiene información útil acerca de tu tratamiento y lo conversarás con tus padres o tutor. Si hay algo que te inquieta o no comprendes, no tengas temor en preguntarle a tu equipo tratante. Ellos te explicarán que tú tienes una enfermedad llamada Histiocitosis a Células de Langerhans, que ha respondido mal al tratamiento de primera o segunda línea. Por este motivo, se requiere de tratamiento con quimioterapia (medicamentos endovenosos) diferente al de primera y segunda línea y de mayor intensidad. En el extranjero se ha llevado a cabo previamente este protocolo de tratamiento para lo que tú tienes, por lo cual te lo estamos ofreciendo a ti.

Protocolo HCL 05-14 de salvataje

Tu recibirás bloques de quimioterapia cada 4 semanas, que serán siempre hospitalizados y constan de medicamentos endovenosos. El tratamiento en general dura 2 años. Se realizarán exámenes cada cierto tiempo para detectar si desaparecen, persisten o aparecen lesiones nuevas para así adecuar el tratamiento. De acuerdo a la evolución de tu enfermedad, en algunos casos muy graves, con mala respuesta, se planteará efectuar trasplante de médula. Esto significa que una persona de tu familia o no relacionada o bien sangre de cordón umbilical, que sean compatibles contigo, te donarán células hematopoyéticas normales.

Después de conversar con tus padres y el equipo de salud, nos gustaría que tú participaras en la decisión de efectuar este tratamiento.

Toda la información que se obtenga de tu participación en este tratamiento se utilizará para analizar los resultados obtenidos y así elegir el mejor tratamiento para otros niños que tengan tu misma enfermedad.

Los doctores te darán a conocer los efectos adversos que pueden aparecer y la forma de manejarlos, como reacción a medicamentos, cuadros infecciosos secundarios a la baja de defensas u otros.

Es importante señalar que toda duda o inquietud debes conversarla con tus padres o tutor y con tus médicos tratantes, quienes siempre te escucharán y te ayudarán a resolverlas.

Nombre del paciente:

RUT: - _____

Nombre y firma del médico:

RUT: - _____

Fecha _____

NOTIFICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS SEVEROS PROTOCOLO HCL 0514

Registro de eventos adversos HCL 0514

Este formulario debe ser llenado en todos los pacientes al finalizar cada etapa de tratamiento.

Nombre del paciente _____

Fecha de nacimiento _____

Grupo 1 _____

Segunda línea _____

Salvataje _____

Grupo 2 _____

tratamiento inicial _____

tratamiento inicial _____

curso inicial 1 _____

mantención _____

mantención _____

curso inicial 2 _____

mantención _____

Fecha inicio etapa de tratamiento _____

Evento	Sí/ No	Fecha	Notificación SAE /AE Sí / No
Infección			
Trombosis			
Gastrointestinal			
Hepatobiliar			
Pancreas			
Metabólico /endocrino			
Cardíaco			
Pulmonar			
Renal			
Esqueleto			
Dermatológico			
Neurológico			
Otros			

Nombre _____ Firma _____

Fecha _____

FORMULARIO DE EVENTOS ADVERSOS SEVEROS SAE PROTOCOLO HCL 0514

Registro de eventos adversos severos HCL 0514

Este formulario debe ser enviado dentro de 48 horas de ocurrido el evento.

Nombre del paciente

Fecha de nacimiento

Nombre del paciente _____

Fecha de nacimiento _____

Grupo 1 _____

Segunda línea _____

Salvataje _____

Grupo 2 _____

tratamiento inicial _____

tratamiento inicial _____

curso inicial 1 _____

mantención _____

mantención _____

curso inicial 2 _____

mantención _____

Fecha inicio etapa de tratamiento _____

SAE	Sí / No
Muerte del paciente	
Evento que amenaza la vida	
Detención del tratamiento y/o hospitalización prolongada	
Causó incapacidad permanente	
Otros hechos médicos relevantes (describir)	

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN EVENTOS ADVERSOS SEVEROS (SAE) HCL 0514

Nombre paciente: _____

Fecha de inicio de fase de tratamiento: ____ / ____ / ____

Se deben informar al coordinador del protocolo al finalizar el evento SAE (anabeckerk@yahoo.com)

Definición de los criterios SAE: cualquier suceso médico desfavorable

- Que resulta en la muerte del paciente.
- Está en peligro la vida, el paciente está en riesgo de muerte en el momento del evento. (No se refieren a un acontecimiento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si fuera más grave)
- Requiere hospitalización prolongada
- Ocasiona una discapacidad persistente o significativa / incapacidad
- Provoca una anomalía congénita / defecto de nacimiento en los hijos
- Es un evento médico importante que puede no ser inmediatamente peligroso para la vida pero que en base al juicio médico y científico puede poner en peligro la vida del paciente.

Los eventos más comunes que amenazan la vida como los definidos anteriormente son:

- Circulatorio / insuficiencia cardíaca que requiere catecolaminas / inótrópos ositivos
- Insuficiencia respiratoria que requirió intubación / ventilación
- Otras situaciones clínicas graves que requieren una intervención inmediata
 - Hemorragia gastrointestinal o perforación que requiere cirugía inmediata
 - Absceso cerebral / sangrado que requirió intervención neuroquirúrgica inmediata.

Un evento que requiera una intervención para la prevención de una situación que amenaza la vida, no está en peligro la vida por definición (por ejemplo, diálisis por insuficiencia renal aguda)

Eventos adversos

1. Infeccioso

- ☐ Infecciones que amenazan la vida
- ☐ Infección fúngica comprobada, probable o posible (criterios EORTC)
- ☐ Infección del sistema nervioso central

2. Trombosis

- ☐ Trombosis venosa profunda relacionada o no con CVC
- ☐ Trombosis del seno venoso
- ☐ Otra trombosis Grado 4 (e, g, embolia pulmonar)

3. Gastrointestinal

- ☐ Hemorragia gastrointestinal
- ☐ Úlcera gastrointestinal (≥ grado 3)
- ☐ Perforación intestinal
- ☐ Enterocolitis necrotizante

4. Hepato-biliar

- ☐ Insuficiencia hepática grave
☐ Enfermedad veno-oclusiva (VOD)

5. Pancreática

- ☐ Pancreatitis aguda

6. Metabólico / endocrino

- ☐ SIADH sintomáticos (Na <120 mmol / l y síntomas neurológicos como letargia, desorientación o convulsiones).
☐ Diabetes mellitus

7. Cardíaco

- ☐ fallo cardiovascular que requiere tratamiento/medicamentos ($\geq$ grado 3)
☐ arritmias cardíacas que requieren tratamiento/medicamentos ($\geq$ grado 3)

8. Renal

- ☐ Insuficiencia renal aguda (que requiere diálisis)

9. Neurológico

- ☐ Alteración de la conciencia ($\geq$ grado 3)
☐ Accidente vascular cerebral
☐ Hemorragia cerebral)

10. Reacción adversa relacionada a drogas

- ☐ Reacción anafiláctica con síntomas de shock

Otros no clasificados: describir el evento

- Se sospecha que el evento es causado por la enfermedad subyacente?

☐ no ☐ sí

- Se sospecha que el evento está relacionado con el medicamento que se utiliza?

☐ no ☐ sí

- **Resultados de SAE en el paciente**

☐ SAE no confirmado

☐ estable

☐ mejora

☐ peor

☐ SAE terminado

☐ sin efectos posteriores ☐ con efectos secundarios ☐ consecuencias aún poco claras

☐ Muerte por SAE

Autopsia realizada ☐ no ☐ sí (por favor incluya el informe)

☐ Muerte no relacionada con SAE

Fecha de fallecimiento: ____ / ____ / ____

Nombre _____ Fecha _____ Firma _____

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN EVENTOS ADVERSOS (AE) HCL 0514

Se deben informar a la oficina central del estudio al fin de cada fase de tratamiento.

Nombre paciente: _____

Fecha de inicio de fase de tratamiento: ____ / ____ / ____

Eventos adversos

1. Infeccioso

- ☐ Infecciones que amenazan la vida
- ☐ Infección fúngica comprobada, probable o posible (criterios EORTC)
- ☐ Infección del sistema nervioso central
- ☐ Infecciones locales graves:
 - ☐ Infecciones de tejidos blandos (incluyendo celulitis perianal)
 - ☐ Tunelitis CVC

2. Trombosis

- ☐ Trombosis venosa profunda relacionada o no con CVC
- ☐ Trombosis del seno venoso
- ☐ Otra trombosis Grado 4 (e, g, embolia pulmonar)

3. Gastrointestinal

- ☐ Hemorragia gastrointestinal
- ☐ Úlcera gastrointestinal ($\geq$ grado 3)
- ☐ Perforación intestinal
- ☐ Enterocolitis necrotizante
- ☐ Otras complicaciones gastrointestinales que requieren cirugía

4. Hepato-biliar

- ☐ Insuficiencia hepática grave con ictericia, hiperamonemia, acidosis metabólica
- ☐ Elevación de las transaminasas y / o bilirrubina (sólo grado 4)
- ☐ Enfermedad veno-oclusiva (VOD)

5. Pancreática

- ☐ Pancreatitis aguda (dolor abdominal $>$ 72 horas y elevación amilasa / lipasa $\geq$ grado 3 $\geq$ (valor normal alto x2)
- ☐ Litiasis pancreática (si se requiere cirugía)

6. Metabólico / endocrino

- ☐ SIADH sintomáticos (Na $<$ 120 mmol / l y síntomas neurológicos como letargia, desorientación o convulsiones).
- ☐ Diabetes mellitus inducida por fármacos (disminución o ausencia de secreción de insulina o intolerancia a la glucosa con hiperinsulinismo) con necesidad de terapia sustitutiva de insulina durante más de 1 semana

7. Cardíaco

- ☐ Fallo cardiovascular que requiere tratamiento/medicamentos ($\geq$ grado 3)
- ☐ Arritmias cardíacas que requieren tratamiento/medicamentos ($\geq$ grado 3)

8. Renal

- ☐ Insuficiencia renal aguda (que requiere diálisis)
- ☐ Insuficiencia renal crónica (reducción de la tasa de filtración glomerular en $\geq 50\%$)
- ☐ Litiasis renal (si requiere cirugía)

9. Esquelético

- ☐ Osteonecrosis
- ☐ Fractura

10. Dermatología

- ☐ Dermatitis exfoliativa generalizada

11. Neurológico

- ☐ Convulsiones
- ☐ Paresia o parálisis
- ☐ Alteración de la conciencia ($\geq$ grado 3)
- ☐ Psicosis severa que requiere medicamentos
- ☐ Accidente vascular cerebral
- ☐ Hemorragia cerebral
- ☐ Signos de (leuco) encefalopatía en RMN (incluyendo posterior reversible PRES)

12. Reacción adversa relacionada a drogas

- ☐ Reacción anafiláctica con síntomas de shock
- ☐ Reacción anafiláctica sin síntomas de shock
- ☐ Reacción local a la L-Asp
- ☐ Severo deterioro de la excreción de metotrexato (MTX nivel $> 10\mu\text{mol/l}$ a la h 36 y/o $> 5\mu\text{mol/l}$ a la hora 42 y/o $> 3\mu\text{mol/l}$ a la hora 48)

13. Otros no clasificados:

describir el evento

- Se sospecha que el evento es causado por la enfermedad subyacente?
☐ no ☐ sí
- Se sospecha que el evento está relacionado con el medicamento que se utiliza?
☐ no ☐ sí

Nombre _____ Fecha _____ Firma _____

QUIMIOTERÁPICOS: INFORMACIÓN BÁSICA

PREDNISONA

Esteroides que se usa utiliza en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer y HCL.

Toxicidad: obesidad, hirsutismo, retención de líquidos y sal, hipertensión arterial, irritabilidad, glucosuria e hiperglicemia, pancreatitis, convulsiones e inestabilidad mental.

Administración: oral

Presentación : tabletas 5 mg- 20 mg y jarabe 20 mg/5cc

VINBLASTINA

Alcaloide de la Vinca que actúa como agente antimicrotubular bloqueando mitosis celular en la metafase, es fase ciclo celular específica para la fase M y S.

Toxicidad: neuropatía periférica, paresias, miopatías, dolor neurálgico, constipación, íleo paralítico, síndrome de secreción inadecuada de ADH, mielosupresión, alopecia, fotosensibilidad; vesicantes en caso de extravasación.

Administración: EV

Presentación: ampollas 10 mg

6-MERCAPTOPURINA (PURINETOL)

Antimetabolito de uso oral, inhibe síntesis de purinas y la incorporación al DNA, su citotoxicidad es a nivel de la fase S del ciclo celular.

Toxicidad: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, mielosupresión, mucositis, elevación de transaminasas y bilirrubina, rash, hiperuricemia.

Administración: oral

Presentación : tabletas 50 mg

METOTREXATO

Actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa bloqueando la síntesis de tetrahidrofolato, depleción de los precursores nucleótidos e inhibición del ADN, ARN y síntesis proteica; fase S celular específico.

Interacción: con aumento del efecto por antirreumáticos no esteroideos, fenitoína, barbitúricos, vitamina A y C, teofilina, Asparaginasa, salicilatos; con disminución del efecto: ácido fólico, allopurinol, glucocorticoides, penicilina G, alcaloides de la Vinca

Toxicidad: Neurotoxicidad, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, mielosupresión, mucositis, elevación de transaminasas y bilirrubina, falla renal.

Administración: oral o EV

Presentación: Frascos 50 mg y 500 mg ; comprimidos 2.5 mg

VINCRIPTINA

Alcaloide de la Vinca que actúa como agente antimicrotubular bloqueando mitosis celular en la metafase, es fase ciclo celular específica para la fase M y S.

Toxicidad: neuropatía periférica, parestias, miopatías, fiebre, dolor neurálgico, constipación, ileo paralítico, síndrome de secreción inadecuada de ADH, convulsiones, mielosupresión, alopecia, complicaciones cardiovasculares, fotosensibilidad, cefalea, disfagia, poliuria, disfunción de nervios craneales; vesicantes en caso de extravasación.

Administración: EV

Presentación: ampollas 1 mg

CITARABINA (ARACYTIN)

Antimetabolito que produce daño del DNA inhibiendo la alfa-polimerasa, bloqueando la reparación a través de la beta-polimerasa y su incorporación al DNA; es altamente específica en la fase S del ciclo celular.

Toxicidad: mielosupresión, inflamación de mucosas, náuseas, dolor abdominal, vómitos, ulceración oral, fiebre, artralgias, diarrea, alopecia, síndrome gripal, conjuntivitis; hepatotoxicidad, edema pulmonar o síndrome de distress respiratorio con dosis altas; puede además en dosis altas provocar toxicidad neurológica cerebelosa y convulsiones; citarabina intratecal puede causar aracnoiditis, náuseas, vómitos, cefalea.

Administración: EV

Presentación: frasco ampolla 100 mg, 500 mg y ampollas 1000 mg

2- CLORODEOXIADENOSINA (2-CdA, Cladribin®, Leustatin®)

Pro droga análoga de nucleosídico de purina, que se activa por fosforilación por medio de la deoxicitidina quinasa en el intracelular. El producto activo tiene actividad citotóxica tanto en las células en estado proliferativo como quiescente, mediante la inducción de mecanismos de apoptosis.

Toxicidad: mielosupresión, pancitopenia, linfopenia prologada, cefalea, mareos, insomnio, ansiedad, hipotensión arterial, infiltrados intestinales pulmonares, mucositis, náuseas, vómitos, constipación o diarrea, reacciones cutáneas, mialgias, artritis, dolores óseos, fiebre, malestar, alteración de pruebas hepáticas reversible.

Administración: EV (administrar 2 horas antes del Ara-C, no simultáneamente)

Presentación: amp 10 mg (1mg/ml)

FORMULARIO DE REGISTRO HCL 0514

Terapia de Primera Línea

1. Centro: _____ Residencia: _____
 Nombre paciente: _____ RUT: _____
 Edad al diagnóstico: ____ / ____ / ____ fecha nac.: ____ / ____ / ____ sexo: _____

2. Métodos diagnósticos

Tipo muestra

Histología () *Inmunohistoquímica (cd1a) ()

3. Estadío clínico. breve resumen historia clínica:

* Localización: sistema: -único () - múltiple ()

Especificar:

• Compromiso órgano de riesgo:

	no	sí	(ex.que fundamenten)
* Hematología:	()	()	_____
- Médula ósea	()	()	_____
- Bazo (>2 cm)	()	()	_____
* Hepático (>3 cm)	()	()	_____

4. Diagnóstico de etapificación

GRUPO 1, HCL -multisistémico _____

GRUPO 2, HCL-sistema único _____

5a. Terapia de primera línea

GRUPO 1

	Fecha inicio	Fecha término
Curso inicial 1	_____	_____
Curso inicial 2	_____	_____
Mantención	_____	_____
Evaluación post curso inicial 1 (sem 7)		
- NAD		→ mantención
- AD mejor, OR (-)		→ curso inicial 2
- AD intermedio, OR(-)		→ curso inicial 2
- AD mejor,OR (+)		→ curso inicial 2
- AD peor, OR(-)		→ 2ª línea
- AD intermedio, OR(+)		→ salvataje
- AD peor, OR (+)		→ salvataje
Evaluación post curso inicial 2 (sem 13)		
- NAD		→ mantención
- AD mejor , OR (-)		→ mantención
- AD Intermedio, OR (-)		→ 2ª línea
- AD peor, OR (-)		→ 2ª línea
- AD mejor,OR (+)		→ 2ª línea
- AD intermedio, OR(+)		→ salvataje
- AD peor, OR (+)		→ salvataje
Evaluación final mantención (grupo 1)		
- NAD		→ fin tratamiento
- AD mejor, OR (-)		→ conducta expectante
- AD Intermedio, OR (-)		→ 2ª línea
- AD peor, OR (-)		→ 2ª línea
- AD mejor,OR (+)		→ 2ª línea
- AD intermedio, OR(+)		→ coordinador
- AD peor, OR (+)		→ coordinador

• **GRUPO 2**

	Fecha inicio	Fecha término
Curso inicial 1	_____	_____
Curso inicial 2	_____	_____
Mantención	_____	_____

Evaluación post curso inicial 1 (sem 7) - NAD → mantención

- AD mejor, OR (-) → curso inicial 2
- AD intermedio, OR(-) → curso inicial 2
- AD peor, OR(-) → 2ª línea

Evaluación post curso inicial 2 (sem 13) - NAD → mantención

- AD mejor , OR (-) → mantención
- AD Intermedio, OR (-) → 2ª línea
- AD peor, OR (-) → 2ª línea

Evaluación final mantención (grupo 2) - NAD → fin tratamiento

- AD mejor, OR (-) → conducta expectante
- AD Intermedio, OR (-) → 2ª línea
- AD peor, OR (-) → 2ª línea

5b. Terapia de segunda línea

	Fecha inicio	Fecha término
Tratamiento inicial	_____	_____
Mantención	_____	_____

Evaluación sem 13 - Progresión inequívoca, OR(+) à salvataje

Evaluación sem 24 (término trat. inicial de segunda línea)

- NAD → mantención
- AD mejor , OR (-) → mantención
- AD mejor, OR (+) → mantención
- AD Intermedio, OR (-) → mantención
- AD intermedio, OR(+) → coordinador
- AD peor, OR (-) → coordinador
- AD peor, OR (+) → salvataje

Evaluación final mantención

- NAD → fin tratamiento
- AD mejor, OR (-) → conducta expectante
- AD Intermedio, OR (-) → conducta expectante
- AD peor, OR (-) → coordinador
- AD mejor,OR (+) → coordinador
- AD intermedio, OR(+) → coordinador
- AD peor, OR (+) → coordinador

5c. Terapia de salvataje

	Fecha inicio	Fecha término
Tratamiento inicial	_____	_____
Mantenición	_____	_____

Evaluación sem 9-10 (término trat. Inicial)

- | | |
|-----------------|------------------------------|
| - NAD | → mantención fase 2 y 3 |
| - AD mejor | → mantención fase 1, 2 y 3 |
| - AD Intermedio | → tercer ciclo 2 CdA - Ara C |
| - AD peor | → TPH intensidad reducida |

Evaluación después de tercer 2 CdA - Ara C

- | | |
|-----------------|------------------------------|
| - NAD | → fase 2 y 3 de mantención |
| - AD mejor | → fase 1,2 y 3 de mantención |
| - AD Intermedio | → ¿4º ciclo 2 CdA - Ara C? |
| - AD peor | → TPH intensidad reducida |

6. Toxicidad (grado 3 y 4, especificar)

7. Estado actual _____ Fecha último control: _____

Vivo en tratamiento _____

- NAD
- AD mejor , OR (-)
- AD Intermedio, OR (-)
- AD peor, OR (-)
- AD mejor,OR (+)
- AD intermedio, OR(+)
- AD peor, OR (+)

Vivo sin evidencia de enfermedad fuera de tratamiento _____

Fecha fin tratamiento _____

Recaída: _____ **Fecha:** _____

Localización: _____

Tratamiento recaída: 2ª línea: _____
 Salvataje: _____
 Otro (especificar): _____

Abandono intratratamiento: _____ **Fecha:** _____

Fallecido: _____ **Fecha:** _____

Causa:

Enfermedad progresiva _____

Infección _____

Toxicidad _____

Otra (especificar) _____

Secuelas: _____ **sí ()** **no ()**

- | | | |
|---------------------------------------|-----|-----|
| ▪ Diabetes insípida | () | () |
| ▪ Trastornos de crecimiento | () | () |
| ▪ Secuelas óseas | () | () |
| ▪ Secuelas psicológicas | () | () |
| ▪ Disfunción de órganos (especificar) | () | () |
| _____ | | |
| ▪ Otro (especificar) | () | () |
| _____ | | |

SLE (años, meses) _____ **ST (años, meses)** _____

Médico informante: _____ **Fecha:** _____