

Categoría: Diagnóstico y tratamiento de cáncer en niños
Enfermedad (CIE 10): C92.1 Leucemia mieloide crónica (M 98633)

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
<p>EVLUACION DIAGNOSTICA</p>	<p>Estudios de laboratorio y gabinete</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biometría hemática completa ▪ Grupo sanguíneo ABO y factor RH ▪ Química sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> - Glucosa,(Glc) - Urea - Ácido úrico - Creatinina - Depuración de creatinina en 24 horas - PFH - DHL - Amilasa pancreática (opcional) ▪ Pruebas de Coagulación: <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de protrombina (TP) - Tiempo de tromboplastina parcial (TTP) ▪ Examen general de orina ▪ Aspirado y biopsia de médula ósea, con estudio citogenético (cariotipo, cromosoma filadelfia) y de biología molecular (transcritos de BCR- ABL por PCR) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laboratorio y equipo específico para cada prueba incluyendo. ▪ Material y equipo para toma de médula ósea y líquido cefalorraquídeo. ▪ Anticuerpos monoclonales para inmunoclasificación solo si presenta crisis blástica. ▪ Equipo de ecocardiografía con transductores apropiados. ▪ Equipo de Rayos X.

Categoría: Diagnóstico y tratamiento de cáncer en niños
Enfermedad (CIE 10): C92.1 Leucemia mieloide crónica (M 98633)

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
	<p>cuantitativa.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Citoquímico de líquido, ceforraquídeo (sólo cuando el paciente debute con fase blástica). ▪ Si al diagnóstico se encuentra en fase blástica buscar mutaciones en BCR- ABL (T315I, V299L, F317L, Y235H, E255K/V). ▪ Ecocardiograma con Fracción de eyección ventricular. ▪ Electrocardiograma. ▪ Radiografía de tórax PA y lateral. ▪ Ultrasonido Abdominal (opcional). ▪ Inmunofenotipo solo si se presenta en crisis blástica) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laboratorio y equipo específico para la identificación de mutaciones, propio o subrogado

Categoría: Diagnóstico y tratamiento de cáncer en niños
Enfermedad (CIE 10): C92.1 Leucemia mieloide crónica (M 98633)

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
TRATAMIENTO:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quimioterapia. ▪ Leucoféresis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia de Citorreducción ▪ Hidroxicarbamida (Hidroxiurea), 25- 50 mg/m²/día V.O., ajustar la dosis de acuerdo a respuesta hematológica y a toxicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Materiales y equipo para la administración de la quimioterapia. ▪ Equipo de leucoféresis
FASE CRÓNICA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trasplante de medula ósea o de células progenitoras hematopoyéticas (ver protocolo específico). ▪ <u>Criterios de respuesta al tratamiento:</u> ▪ Respuesta Hematológica Completa (HR) <ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas <450 x 10⁹/dL - Leucocitos <10 x 10⁹/dL - Diferencial: sin granulocitos inmaduros y con <5% de basófilos ▪ Respuesta Citogenética Completa (CyR) Metafases Ph⁺ <ul style="list-style-type: none"> - Completa (CCyR) 0% - Parcial (PCyR) 1-35% - Menor 36-65% - Mínima 66-95% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroxicarbamida (Hidroxiurea), 25- 50 mg/m²/día V.O., ajustar la dosis de acuerdo a respuesta hematológica y a toxicidad. ▪ Imatinib mesilato 340 mg/m²/día V.O. una vez que se confirma BCR- ABL por FISH o PCR por no menos de 3 meses y valorar el tiempo a seguir de acuerdo a posibilidad de tratamiento definitivo. ▪ Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta. ▪ Alopurinol 10mg/Kg/dosis ó 100mg/m²/dosis cada 8 horas hasta 300mg/m²/día 	

Categoría: Diagnóstico y tratamiento de cáncer en niños
Enfermedad (CIE 10): C92.1 Leucemia mieloide crónica (M 98633)

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Respuesta molecular completa: sin Transcriptos detectables por RQ-PCR - Mayor: <0.1% ▪ Ver criterios de respuesta ⁱ tirosina cinasa. ▪ Continuar Imatinib de manera indefinida o hasta trasplante. ▪ Suspensión transitoria del inhibidor de tirosina cinasa: Se debe suspender el inhibidor de tirosina cinasa (no reducir la dosis) si la cuenta de neutrófilos absolutos es menor de 750/μL o si las plaquetas se encuentran por debajo de 50 000/μL. ▪ Si la neutropenia no recupera en 2-4 semanas, iniciar Filgrastim 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Filgrastim 5 -10 mcg/kg/día por 10 días. 	
FASE ACELERADA		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dasatinib 80mg/m²/día dividida en dos dosis. 	

Categoría: Diagnóstico y tratamiento de cáncer en niños
Enfermedad (CIE 10): C92.1 Leucemia mieloide crónica (M 98633)

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Búsqueda de donador para trasplante alogénico y pasa a protocolo de trasplante mieloablativo 	
CRISIS BLÁSTICA		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dasatinib 80mg/m²/día más régimen anti leucémico correspondiente. ▪ Búsqueda de donador para trasplante alogénico y pasa a protocolo de trasplante mieloablativo. 	
<p>MANTENIMIENTO</p> <p>Cambio de tratamiento de acuerdo a mutaciones encontradas</p> <p>Falla a tratamiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reiniciar el inhibidor de tirosina cinasa una vez que los neutrófilos sean mayores de 1000/μL y disminuir Filgrastim hasta suspender. ▪ Mutaciones Y235H y E255K/V indicar Dasatinib. ▪ Mutaciones V299L y F317L considerar Nilotinib sobre Dasatinib ▪ T315I trasplante de Células progenitoras 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dasatinib 80mg/m²/día más régimen anti leucémico correspondiente. 	
MANTENIMIENTO: MONITORIZACIÓN	<p>Estudios de laboratorio y gabinete:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biometría Hemática Completa: 		

Categoría: Diagnóstico y tratamiento de cáncer en niños
Enfermedad (CIE 10): C92.1 Leucemia mieloide crónica (M 98633)

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Método: Transcritos de BCR-ABL: - RQ-PCR tiene una sensibilidad de 1 en 105 o en 106 - FISH tiene poca utilidad una vez que el paciente alcanza Remisión Citogenética ▪ Frecuencia - En un paciente que responde, se recomienda medir los niveles de los transcritos de BCR-ABL a intervalos de 3 meses hasta CCyR. - Después al menos cada año ▪ Incremento en los niveles (0.5 a 1.0 log) - Buscar mutaciones en la muestra en que se realizó RQ-PCR - Examinar MO en búsqueda de células Ph+ y evolución clonal 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina - Hematocrito - Leucocitos totales - Cuenta diferencial y - Plaquetas Semanalmente el primer mes y hasta obtener remisión hematológica completa, posteriormente cada 2 semanas si el pacientes y sus exámenes de laboratorio se mantienen estables ▪ Evaluación de la función cardiaca al diagnóstico, a los 6 y 12 meses ▪ Pruebas de función hepática: - Bilirrubinas totales - Proteínas totales - Albumina, - DHL - ALT (TGP) - Creatinina - BUN - Ácido úrico ▪ Electrolitos Séricos - Sodio - Potasio - Calcio 		

Categoría: Diagnóstico y tratamiento de cáncer en niños
Enfermedad (CIE 10): C92.1 Leucemia mieloide crónica (M 98633)

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
	<ul style="list-style-type: none"> - Fósforo - Magnesio <p>al diagnóstico y las veces que sea necesario si el paciente llegara a desarrollar lisis tumoral, después cada mes.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biopsia y aspirado de médula ósea: al mes, a los 3, 6, 9 y 12 meses y cuando se presente neutropenia Grado IV (NT < 500/μl). ▪ Si la neutropenia no resuelve, después de 3 días de suspender Imatinib, se deben realizar aspirados semanales mientras persista hipocelularidad. ▪ Cariotipo en MO: a los 3, 6, 9 y 12 meses. Si se obtiene respuesta citogenética completa, se debe también realizar PCR para BCR-ABL al momento de cada una de estas evaluaciones. ▪ Se deben buscar mutaciones en BCR-ABL si se incrementan los transcritos de BCR-ABL o cuando hay pérdida de la respuesta hematológica 		

Categoría: Diagnóstico y tratamiento de cáncer en niños
Enfermedad (CIE 10): C92.1 Leucemia mieloide crónica (M 98633)

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Guía para monitorización de la actividad de la enfermedad por laboratorio ver anexoⁱⁱ 		

ⁱ **Criterios de Respuesta a Inhibidores de Tirosina Cinas**

	FALLA	RESPUESTA SUBÓPTIMA	PRECAUCIONES
Diagnóstico	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> - Factores de Alto Riesgo - Del (9q+) - Alteraciones Cromosómicas adicionales en las células. Ph⁺
3 meses	Sin respuesta hematológica Enfermedad Estable o Progresión	- Respuesta Hematológica menor que completa	
6 meses	Sin respuesta citogenética (Ph ⁺ >95%)	- Respuesta Citogenética: menor a parcial (Ph ⁺ >35%)	
12 meses	Respuesta Citogenética menor a parcial (Ph ⁺ >35%)	- Respuesta Citogenética menor que completa	- Respuesta Molecular menor que 0.1%
18 meses	- Respuesta Citogenética menor que completa	- Respuesta Molecular menor que 0.1%	
Cualquier momento	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de HR - Pérdida de CCyR - Mutación (T315I) 	<ul style="list-style-type: none"> - ACA en células Ph⁺ - Pérdida de la Respuesta Molecular - Mutaciones 	<ul style="list-style-type: none"> - Cualquier incremento en el nivel de transcritos. - Otras alteraciones cromosómicas en cels. Ph⁻

Categoría: Diagnóstico y tratamiento de cáncer en niños
Enfermedad (CIE 10): C92.1 Leucemia mieloide crónica (M 98633)

ⁱⁱ **Guía para monitorización de la actividad de la enfermedad por laboratorio**

BHC con diferencial	Cada mes
Médula ósea para cariotipo/FISH	Cada 3 meses hasta obtener CcyR
PCR cuantitativa en sangre periférica para BCR-ABL	Cada 3 meses hasta MMR, después cada 6 meses
Análisis de mutaciones	Cualquier medición de respuesta subóptima, falla para alcanzar o mantener RHC, CCyR, o MMR; incremento en PCR cuantitativa después de MMR; o incremento en metafases con cromosomas Ph+ si no se hubiera obtenido aun CCyR.

Un incremento de 5 a 10 veces obliga a cambiar tratamiento. Si el incremento en los niveles de transcritos es menor de 5 veces se debe repetir la PCR cuantitativa en 1 a 3 meses, sin modificar la terapia