


**Leucemia Linfoblástica
Aguda Pediátrica – Actualización**
sobre el tratamiento y el cuidado
de seguimiento

**someday
is today**

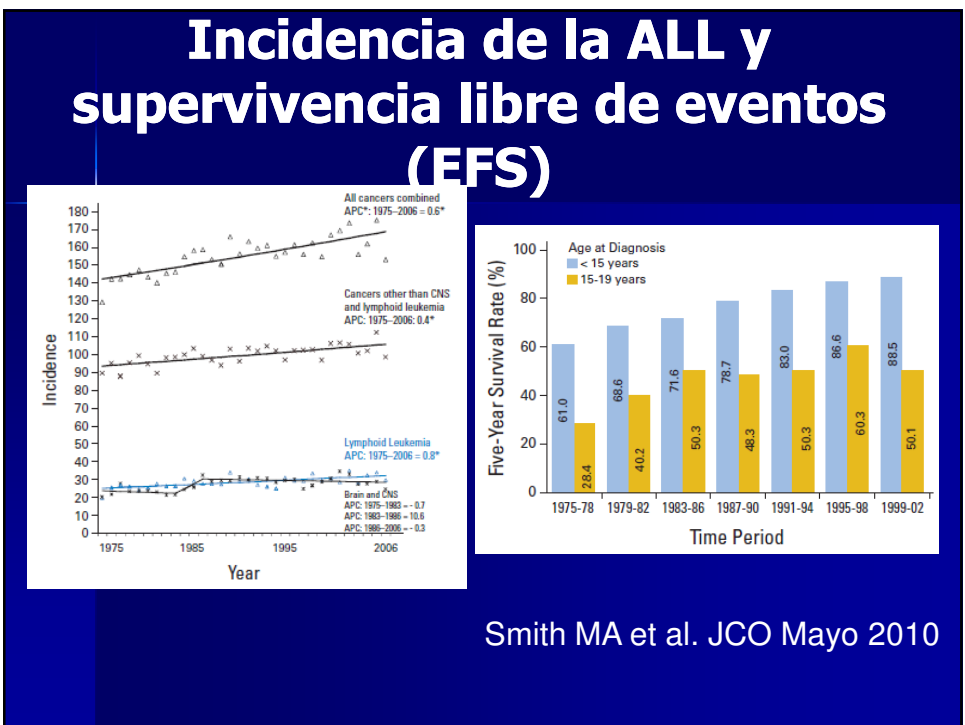
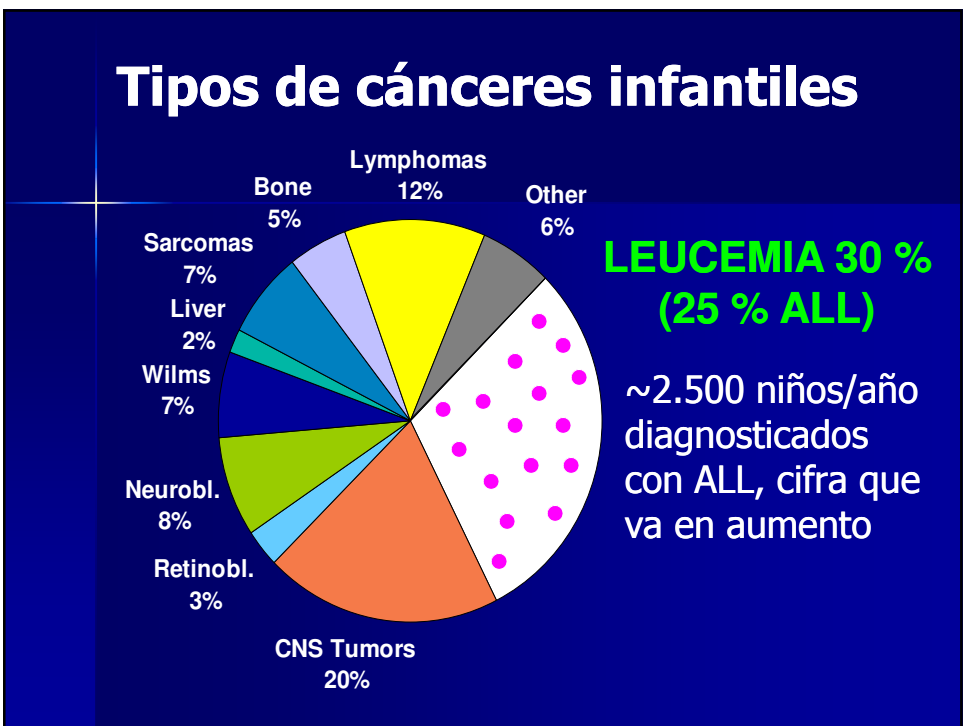


Bienvenida e Introducciones

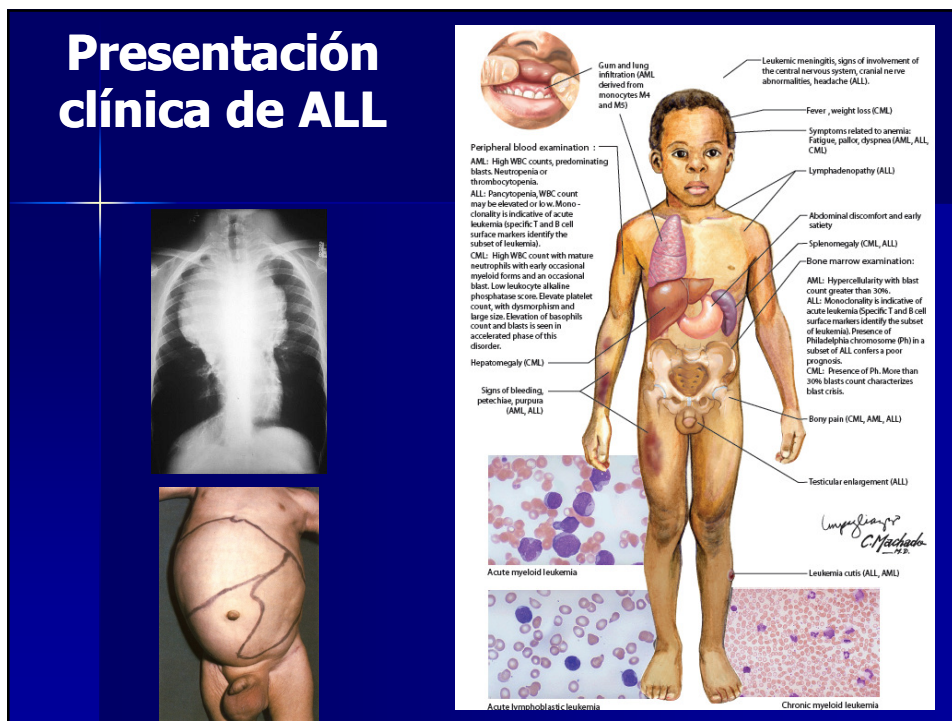
A microscopic image of a blood smear showing various types of white blood cells, including several large, dark purple cells with prominent nuclei, characteristic of acute lymphoblastic leukemia (ALL).

**Leucemia linfocítica aguda
(ALL) pediátrica -
Actualización del tratamiento**

**Susan R. Rheingold, M.D.
23 de octubre de 2013**



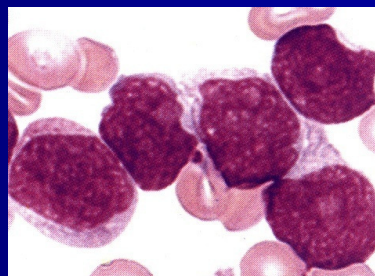
Presentación clínica de ALL



Procedimientos de diagnóstico

- Aspiración y biopsia de la médula ósea
 - Morfología
 - Inmunohistoquímica / Citometría de flujo
 - Citogenética
 - Micromatriz multigénica (SNP)
 - Análisis biológicos
- Punción lumbar– SNC 1 (sin leucemia)
 - SNC 2 (leucemia mínima)
 - SNC 3 (gran cantidad de leucemia)

Bajo el microscopio



Clasificación de riesgo del NCI/Roma para ALL

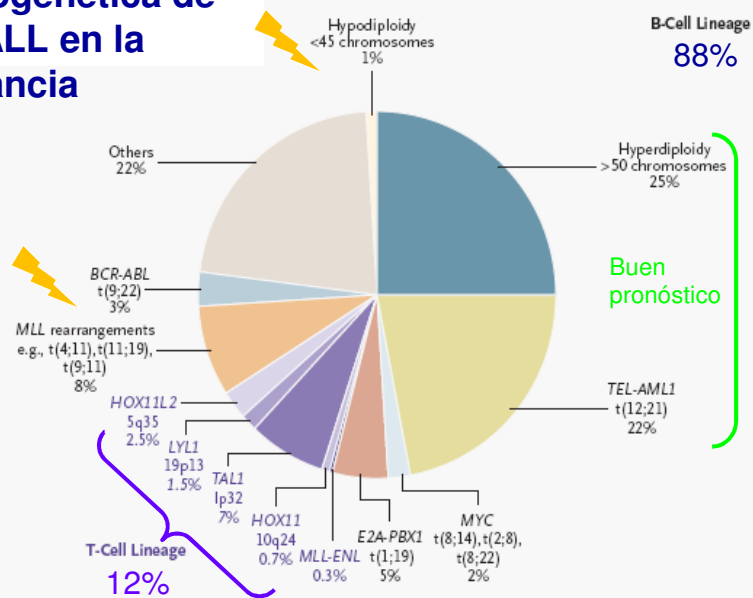
Edad	Leucocitos < 50.000/ μ l	Leucocitos \geq 50.000/ μ l
< 1 año	Niños (3 %)	
1 a 10 años	Riesgo estándar (58 %)	Alto riesgo (39 %)
\geq 10 años		

Imunofenotipado / Flujo

Table 2. Common Markers Used in Flow Cytometric Immunophenotyping*

Antigen	Myelo-blasts	Promyelo-cytes	Maturing Grans	Mono-cytes	Erythroids	Megakar-yocytes	B Lym-phoid	T Lym-phoid	Comments
CD2	-	-	-	-	-	-	-	+	LFA-2; pan T-cell marker
CD3	-	-	-	-	-	-	-	+	OKT3; pan T-cell marker
CD4	-	-	-	-	-	-	-	Sub ^b	MHC-II associated; helper T cells
CD5	-	-	-	-	-	-	-	+	Leu-1; pan T-cell marker
CD7	-	-	-	-	-	-	-	+	Leu-9; pan T-cell marker
CD8	-	-	-	-	-	-	-	Sub	MHC-I associated; cytotoxic T cells
CD19	-	-	-	-	-	-	+	-	Leu-12; pan B-cell marker
CD20	-	-	-	-	-	-	+	-	L26; B-cell marker
CD22	-	-	-	-	-	-	+	-	BL-CAM; pan B-cell marker
CD79a	-	-	-	-	-	-	+	-	MB-1; pan B-cell marker
CD13	+	+	+	+	-	-	-	-	Aminopeptidase N; pan myeloid marker
CD14	-	-	+	++	-	-	-	-	LPS receptor; bright on monocytes
CD15	-	+	+	-	-	-	-	-	LeuM1; maturing granulocytes
CD33	+	+	+	++	+	-	-	-	Sialic acid adhesion molecule; pan myeloid marker
CD36	-	-	-	-	+	+	-	-	GP IIb/IIIa
CD117	+	+	-	+	+	-	-	-	c-kit; bright on mast cells
CD64	-	-	+	+	-	-	-	-	FC-gamma receptor
MPO	Sub	+	+	-/+	-	-	-	-	Myeloperoxidase; definitive myeloid marker
CD71	-	-	-	-	++	-	-	-	Transferrin receptor; dim expression on activated cells
GlyA	-	-	-	-	++	-	-	-	CD235a; carries MN antigens on red cells
CD41	-	-	-	-	-	+	-	-	GP IIb; megakaryocytic
CD61	-	-	-	-	-	+	-	-	GP IIIa; megakaryocytic
CD10	-	-	+	-	-	-	Sub	-	CALLA; also expressed by hematogones
CD38	+	Var ^c	Var	+	-	-	Var	Var	Broadly expressed
CD45	+	+	+	+	-	+	+	+	Leukocyte common antigen
HLA-DR	+	-	-	+	-	-	+	-	Class II MHC component
CD34	+	-	-	-	-	-	Sub	-	Adhesion molecule; marker of immature cells
TdT	-	-	-	-	-	-	Sub	-	Nucleotide transferase; marker of immature cells

Citogenética de la ALL en la infancia



Pui, NEJM (New England Journal of Medicine) 2004

Micromatriz multigénica/SNP

RESULTS

46,XX,t(1;15)(p2?2;q1?5),del(20)(q11.22q13.33),der(21)t(21;22)(q22;q11.2),der(22)?t(9;22;21)(q34;q11.2;q22)[16].ish der(21)(RUNK1+,BCR+),der(22)(RUNK1-,BCR+,ABL1+)/46,XX[1]

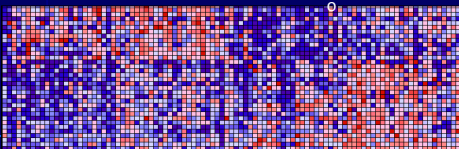
nuc ish 9q34(ABL1x3),22q11.2(BCRx3)(ABL1 con BCRx1)[160/200]
 nuc ish 12p13(ETV6x2),21q22(RUNK1x2)[200/200]
 nuc ish 20ptel(ptelx2),20q12(D20S108x1)[164/200]

The probes used in this study have been developed and/or validated for FISH analysis by the laboratory. The probes have not yet been approved by the FDA for clinical diagnostic testing.

Whole genome SNP array results:

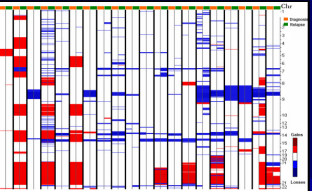
Chromosome/Arm	Start	End	Abnormality/ Notes
2p16.1	57,404,022	57,445,471	Gain/(no genes)
6q21	106,898,421	106,959,155	Htz del
6q23.3	135,366,309	135,437,585	Htz del
7p14.1	38,298,285	38,385,938	Hmz del/TCRB
7p12.2	50,418,242	50,462,935	Htz del/IKAROS
7q11.21	61,970,117	62,458,262	Htz del/(no genes)
7q34	142,340,496	142,474,939	Htz del/TCRB
8p21.3	22,213,283	22,366,642	Gain
11p11.12	50,477,559	51,372,036	Htz del
12p12.2	21,010,048	21,025,445	Htz del
14q11.2	22,895,875	22,921,280	Htz del/TCRA
14q32.33	107,032,603	107,160,654	Htz del/IGVH
16p13.11	16,001,084	21,561,382	CNLOH/ABCC1
16q13	57,221,865	57,336,624	Htz del
17q21.31	44,161,441	44,791,322	Gain
20q11.21q13.33	31,965,966	60,593,396	Htz del
22q11.22	22,504,946	22,521,158	Htz del/IGLV

Recaída



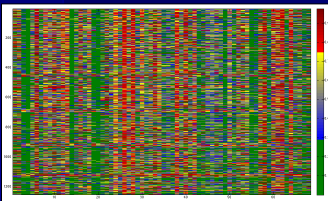
Expresión génica

Diagnóstico

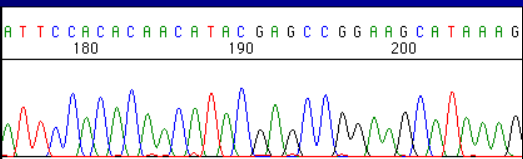


Número de copias

Motivo por el cual la realización del mapa del genoma humano valió el esfuerzo: Análisis de genomas completos para descubrir las rutas de los cánceres



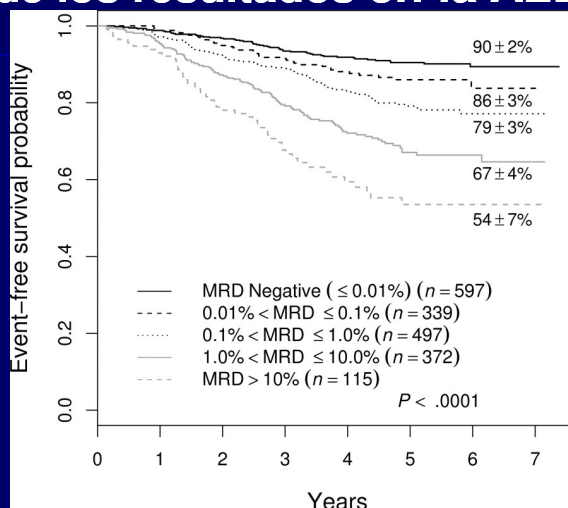
Metilación



Secuenciación

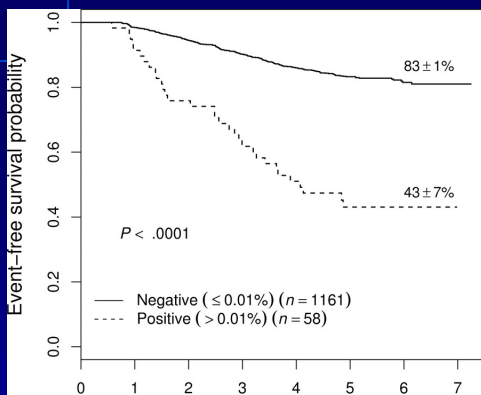
Enfermedad mínima residual (EMR): un factor predisponente más contundente de los resultados en la ALL

Día 29
EMR

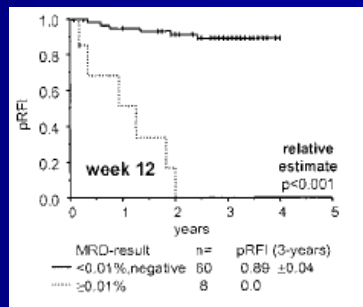


Borowitz, M. J. et al. Blood 2008;111:5477-5485

Más fácil de pronosticar con el tiempo



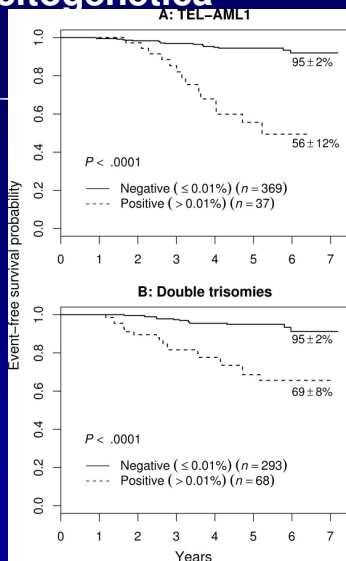
CONSOLIDACIÓN FINAL



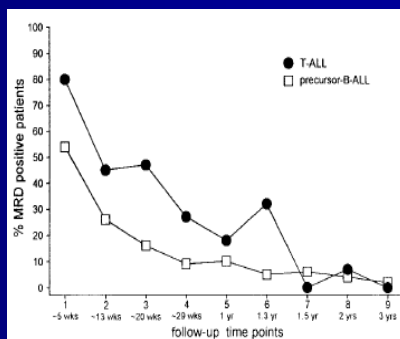
St. Judes
Coustan-Smith, et. al.
Blood 2000

POG 9900 series
Borowitz, M. J. et al.
Blood 2008;111:5477-5485

La EMR prevalece sobre la citogenética



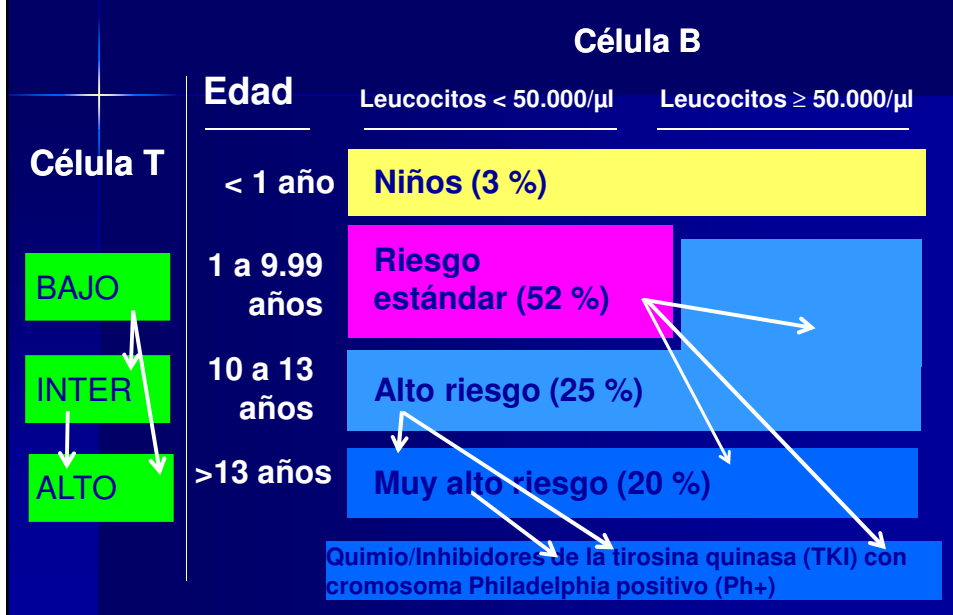
EMR en B vs. T-ALL



Willemse. et al. Blood 2008 (BFM)

Borowitz, M. J. et al. Blood 2008;111:5477-5485

Asignación de tratamiento para la leucemia linfocítica aguda (ALL) del Grupo de Oncología Pediátrica (COG) - 2013



Grupos de riesgo post-inducción de ALL de células B

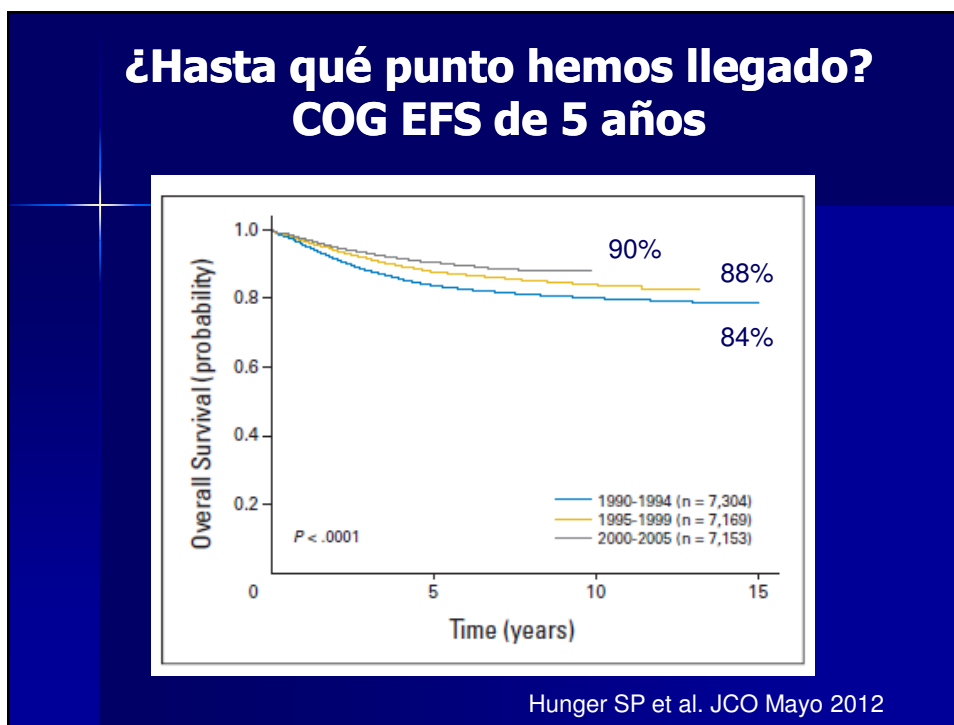
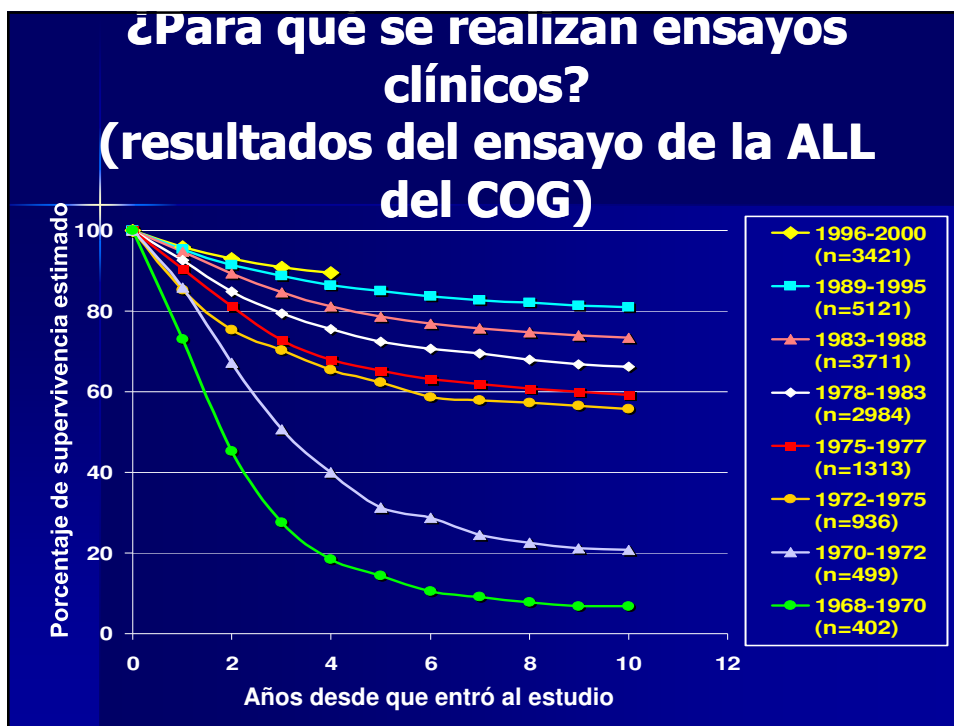
Grupo de riesgo	Bajo	Promedio		Alto			Muy alto	
EFS de 5 años	>95%	90-95%		88-90%			<80%	
Grupo de riesgo del NCI	SR (riesgo estándar)	SR	SR	SR	SR	HR (alto riesgo) <13 años	SR	HR
Genética favorable	Sí	Sí	No	Sí	No	-	No	-
EMR d8 (PB)	<0.01	≥0.01	<1	-	≥1	-	-	-
EMR d29 (BM)	<0.01	<0.01	<0.01	≥0.01	<0.01	<0.01	≥0.01	≥0.01

Terapia y biología

CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP

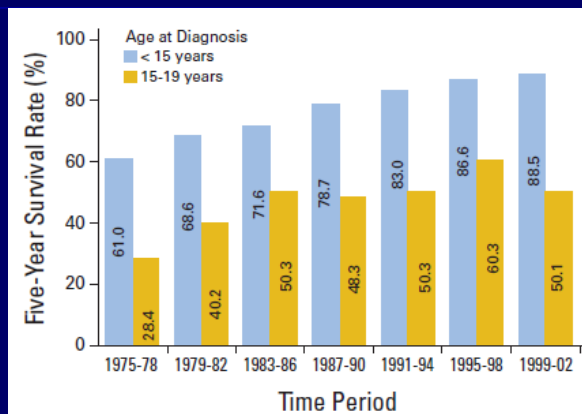
The world's childhood cancer experts





Hunger SP et al. JCO Mayo 2012

¿Por qué las personas entre 15 y 21 años no mejoran?



Terapia más apropiada para los adolescentes (15 a 21 años)

Table 1. Retrospective data for AYAs treated on representative pediatric or adult ALL protocols

Trial	Pediatric	Adult
FRALLE-93/LALA-94 ²⁸	5-y EFS: 67%	5-y EFS: 41%
CALGB/CCG ³⁴	7-y EFS: 63%	7-y EFS: 34%
MRC ALL 97-99/UKALLXII-E2993 ²⁹	5-y EFS: 65%	5-y EFS: 49%
GIMEMA/AIEOP ³⁰	2-y OS: 80%	2-y OS: 71%
HOVON/DCOG ³¹	5-y EFS: 71%	5-y EFS: 38%
Adult ALL Grp/NOPHO-92 ³²	5-y OS: 74%	5-y OS: 39%
Finnish Leukemia/NOPHO ³³	5-y OS: 67%	5-y OS: 60%

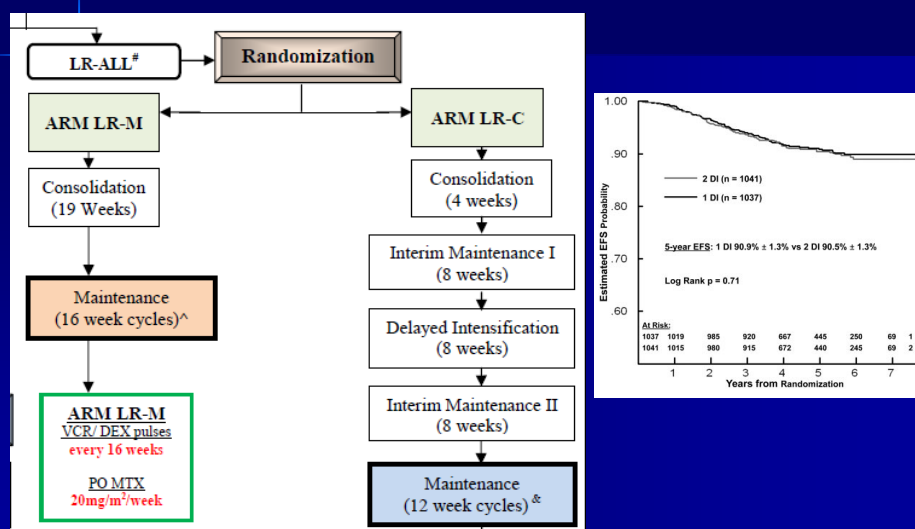
Último ensayo del COG
> 16 años – 79 % EFS de 5 años

Wood, W. Blood 2011

¿Qué buscan los ensayos clínicos para la ALL?

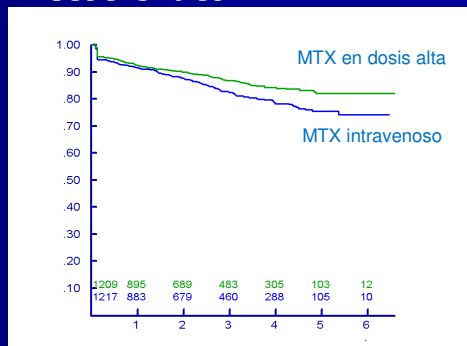
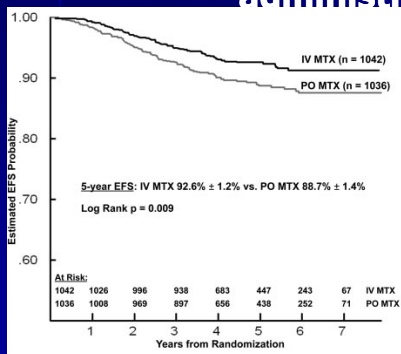
- 1) Preguntas sobre la reducción de la terapia: disminución de la toxicidad y los efectos tardíos
- 2) "Reorganización de la sala":
 variación del fármaco, las dosis, el orden
- 3) Introducción de nuevos agentes:
 ¿Tasas de curación más altas?
 Toxicidad / Tolerabilidad

Reducción de la terapia

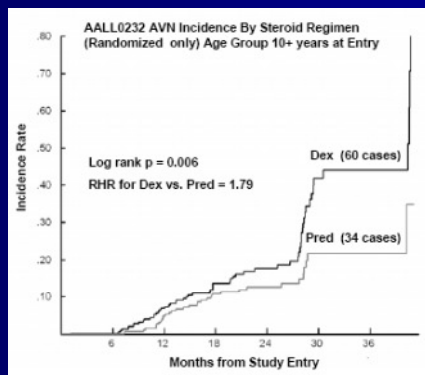
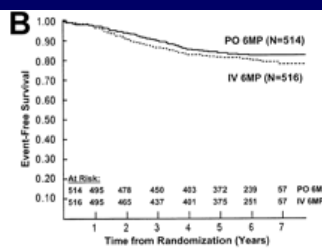
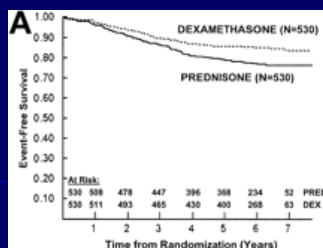


Cambio del fármaco o la dosis

¿Cuál es la forma más conveniente de administrar metotrexato?



AALL0232



Dex x 14 días durante ≤ 10 años

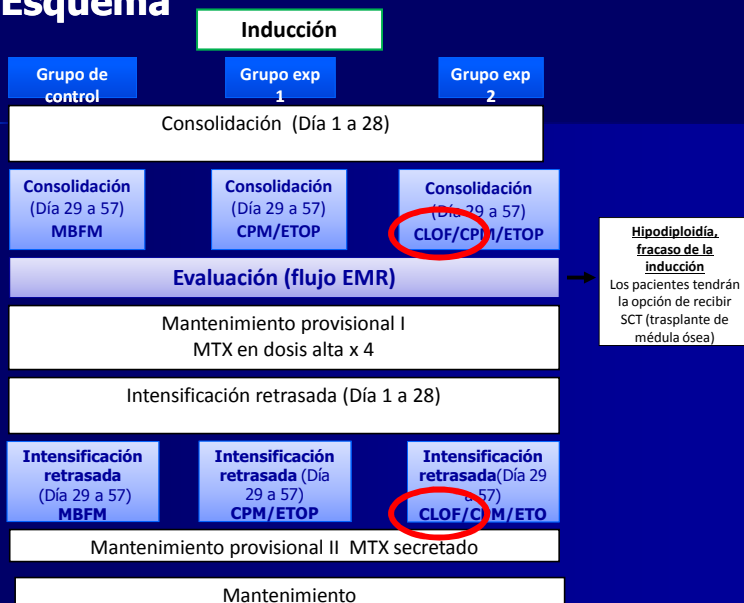
Pred x 28 días durante > 10 años

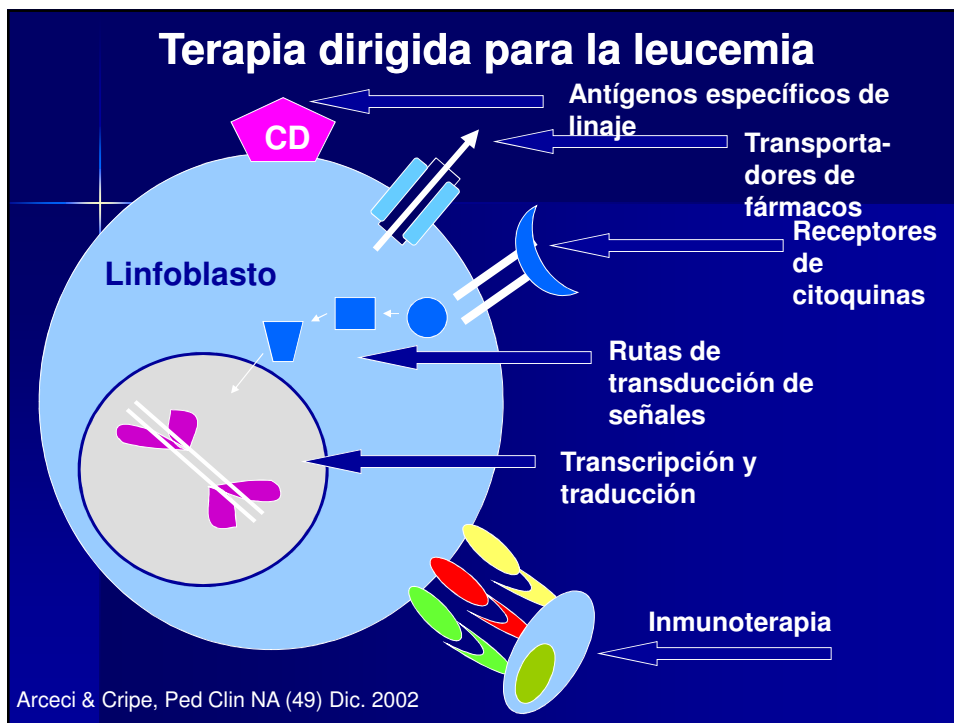
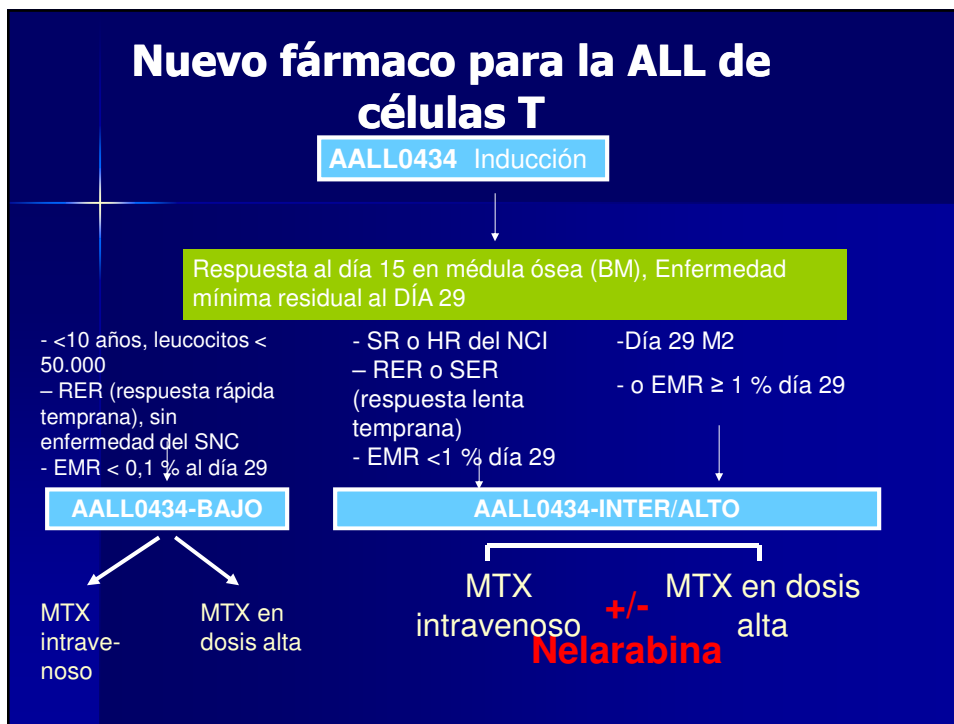
AALL0232

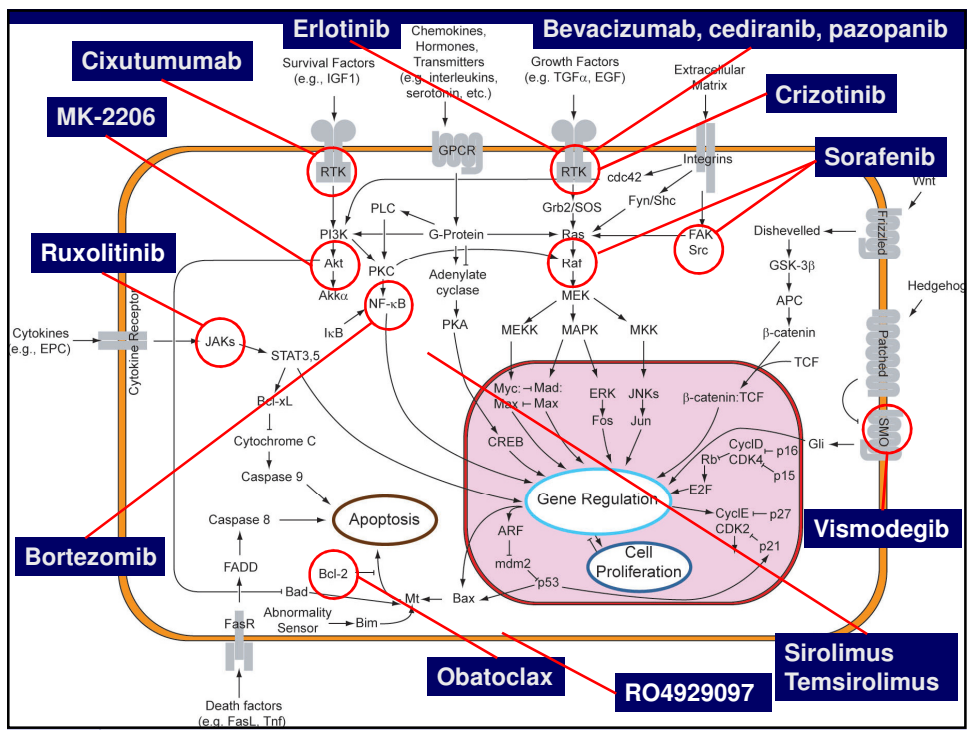
Introducción de nuevos agentes

- Los agentes quimioterapéuticos más recientes
 - Clofarabina
 - Nelarabina: fármaco dirigido a las células T
- Agentes dirigidos
 - Imatinib/Dasatinib
 - Lestaurtinib para MLL
- Inmunoterapia
 - Anticuerpos monoclonales
 - Células T manipuladas genéticamente

Muy alto riesgo (vhr) de ALL - Esquema







El primer fármaco molecularmente dirigido

9

22

bcr

abl

9+

22-

bcr-abl

Proteína de fusión con actividad de la tirosina quinasa

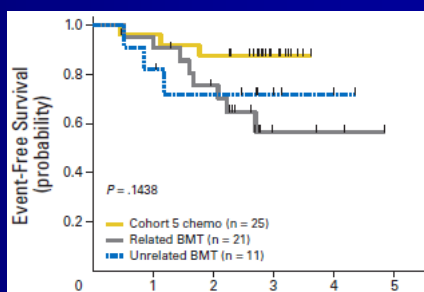
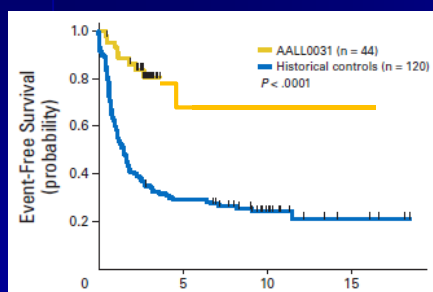
Regulación de ADN al alza, proliferación

Faderl S et al. *Oncology (Huntingt)*.

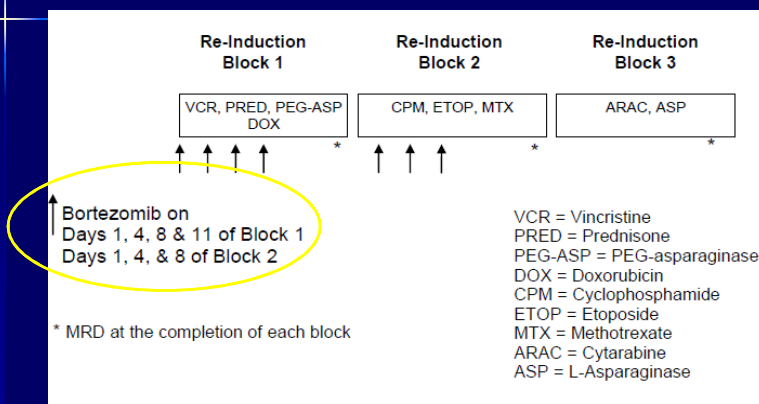
Investigación con fondos de LLS (The Leukemia & Lymphoma Society)

Terapia dirigida: la forma del futuro

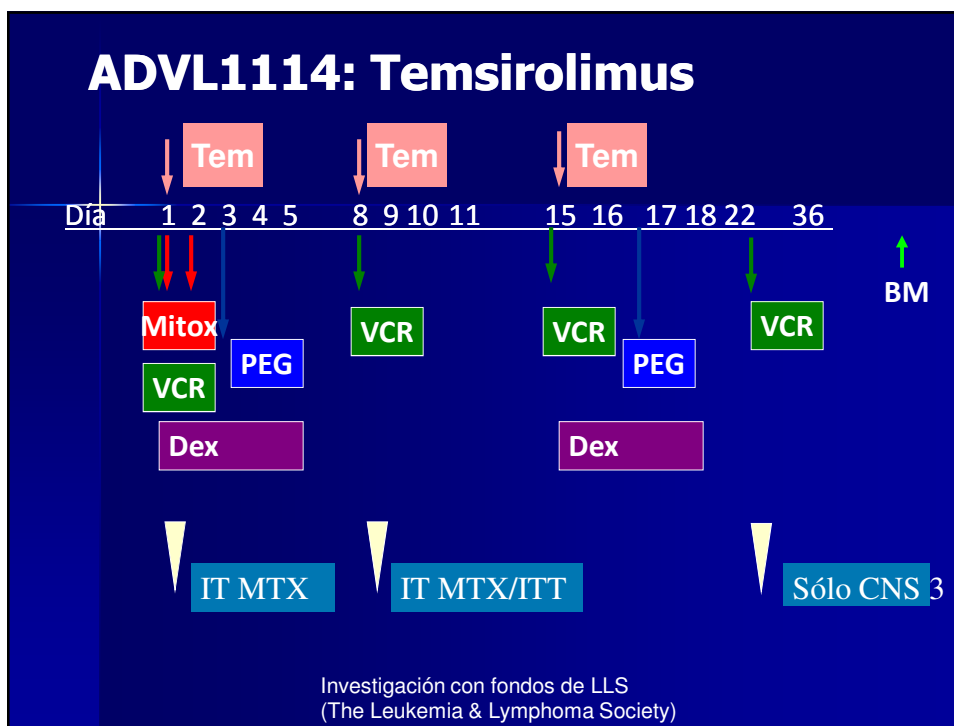
Al agregar un fármaco, imatinib, a la quimioterapia aumentó la supervivencia del 30 % al 70 %



Introducción de nuevos a la terapia: AALL07P1



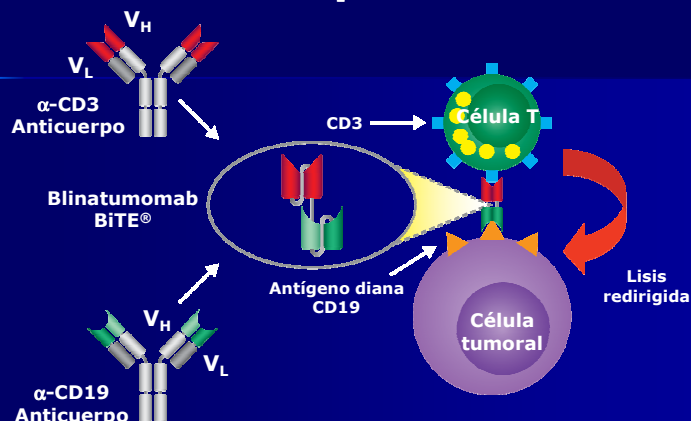
T. Horton, presidenta del estudio



Anticuerpos monoclonales: dirigidos a proteínas específicas relacionadas con el cáncer

Agente	Mecanismo de acción	Diana
Rituximab	anticuerpo anti-CD20	ALL de células B
Epratuzamab	anticuerpo anti-CD22	ALL de células B
Alemtuzumab	anticuerpo anti-CD52	ALL de células B y T
Combotox	anticuerpo anti-CD19 y 22	ALL de células B
Blinatumomab	Unión de las células T CD3 del paciente a CD19	ALL de células B
Moxetumomab	anticuerpo anti-CD22	ALL de células B
Inotuzumab	anticuerpo anti-CD22	ALL de células B

Modo de acción de blinatumomab, anticuerpo BiTE®



- Blinatumomab (MT103) es un anticuerpo captador biespecífico de células T (BiTE®) diseñado para dirigir las células T citotóxicas a las células cancerosas con expresión de CD19

Bargou R., et al. *Science* 2008;321(5891):974-977.

Ensayo de blinatumomab de fase 1 en adultos: mejor respuesta durante los primeros dos ciclos

	Cohorte 1 15 µg/m ² /d (n = 7)	Cohorte 2a 5-15 µg/m ² /d (n = 5)	General (n = 12)
CR/CRh*, n (%)	5 (71)	4 (80)	9 (75)
CR	2 (29)	4 (80)	6 (50)
CRh*	3 (43)	0	3 (25)
Sin respuesta	1 (14)	1 (20)	2 (17)
No disponible	1 (14)	0	1 (8)
Respuesta EMR (<10 ⁻⁴), n (%)			
Respuesta EMR	5 (71)	4 (80)	9 (75)
Sin respuesta o progresión	1 (14)	1 (20)	2 (17)
No disponible	1 (14)	0	1 (8)

CRh*: CR solo con recuperación hematológica parcial: ≤ 5 % blastos en la médula ósea, sin evidencia de blastos en circulación o de enfermedad extramedular, recuperación parcial de los recuentos de sangre periférica.

¿Qué es la inmunoterapia CART-19 (CTL019)?

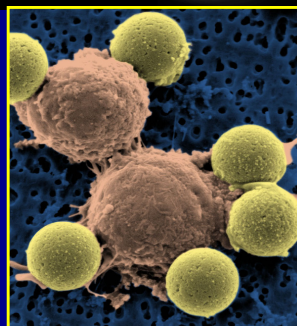
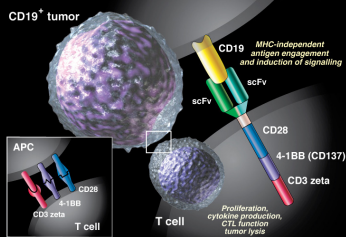
La inmunoterapia reprograma el sistema inmunitario del paciente para combatir el cáncer de mejor forma.

Las células T son los caballos de tiro del sistema inmune. Reconocen las células que no le pertenecen y las atacan. Sin embargo, las células T son ciegas a las células cancerosas, "que vuelan bajo el radar".

Las células T con diseño personalizado se manipulan genéticamente para buscar las células CD 19 y ALL-B en el cuerpo. Estas células T especializadas pueden dirigirse a la leucemia de células B, unirse a su proteína C D19 para luego exterminar la célula de la leucemia .

Investigación con fondos de LLS
(The Leukemia & Lymphoma Society)

CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR)



Actualización clínica sobre pacientes adultos y pediátricos con ALL tratados con

CART19

Cinco niños

- Refractario o 3^{era} o más recaídas
- 3 hasta 8 o más terapias anteriores
- 4 con trasplante de médula ósea anterior por ALL

- 4 CR, 3 vivos y bien hasta 1 año
- 1 recaída con leucemia de CD 19 (-)

Actualmente con infusión, 2 a 3/mes (sobre un total de 16)

- 1 adulto
- 1 CR



Barrett, D et al. AACR 2013

Mensaje para pensar

- 1) Estamos curando más y más niños con ALL
- 2) La quimioterapia convencional no hará gran diferencia
- 3) La terapia dirigida es mucho más específica y a menudo, menos tóxica
- 4) La terapia experimental de hoy (Fase 1) es la cura del mañana
- 5) Los adolescentes y adultos jóvenes deben recibir el mismo tratamiento que los niños (cuando se trata de ALL)



Efectos colaterales de la terapia

Cara L. Simon, Ph.D.

Efectos colaterales del tratamiento

- Pueden producirse después de la quimioterapia, la terapia de radiación o la terapia de cuidados paliativos
- El tipo de cáncer, su ubicación y la edad del niño influirán en la gravedad de los efectos colaterales
- Estos efectos pueden abarcar síntomas de todo el cuerpo



**someday
is today**

La LLS cuenta con recursos de primera línea

CureSearch[®]
for
Children's Cancer

- Curesearch.org también es una excelente referencia pediátrica para los padres y familias de pacientes con diagnóstico reciente, que están en tratamiento, que se encuentran al final del tratamiento e incluso, después de finalizado el tratamiento

Efectos colaterales más comunes del tratamiento de la ALL

- Caída del cabello
- Supresión de la función de la médula ósea
- Alteración del sistema inmune
- Complicaciones del sistema nervioso central
- Complicaciones osteomusculares
- Complicaciones gastrointestinales
- Crecimiento y desarrollo
- Dolor

Caída del cabello

- También se conoce como alopecia
- Algunas quimioterapias causan la caída o pérdida de cabello
- Por lo general comienza 14 días después de iniciado el tratamiento
- El cabello vuelve a crecer cuando finaliza el tratamiento o se hace menos intensivo



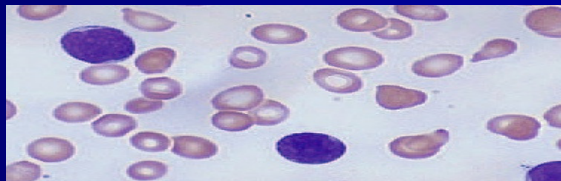
Efectos colaterales del tratamiento

- Supresión de la función de la médula ósea
 - Es el componente más habitual que obliga a restringir las dosis de la terapia contra el cáncer
 - La médula ósea proporciona el entorno para la formación de glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas

Supresión de la función de la médula ósea

Anemia

- También significa bajo recuento de glóbulos rojos
- Los glóbulos rojos transportan oxígeno por todo el cuerpo
- Puede causar disnea, dolor de cabeza, cansancio, taquicardia, palidez



Supresión de la función de la médula ósea

Trombocitopenia

- También significa bajo recuento de plaquetas
- Las plaquetas detienen las hemorragias al formar coágulos
- Existe el riesgo de hemorragia cuando el recuento de plaquetas es bajo
- Signos de recuento bajo de plaquetas: hematoma o petequia, hemorragia, heces negras

Supresión de la función de la médula ósea

Neutropenia

- Reducción de los neutrófilos circulantes
- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)
- La gravedad puede ser leve, moderada o severa
- Puede ser asintomático, se puede presentar fiebre
- Aumenta el riesgo de infecciones graves, el riesgo aumenta con neutropenia prolongada

Efectos colaterales del tratamiento

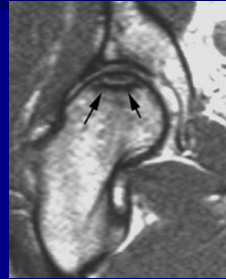
- Alteración del sistema inmune
 - Mayor riesgo de infección
 - PCP tratamiento profiláctico: bactrim, pentamidina, atovacuona
 - Se realizan vacunas de rutina durante el tratamiento y por un tiempo después de que finaliza la terapia
 - Se recomienda la vacuna anual contra la influenza

Sistema nervioso central

- Complicaciones del sistema nervioso central
 - Deficiencias cognitivas
 - Cambios conductuales
 - Dolor neuropático, marcha de pie plano
- Raras ocasiones
 - Convulsiones
 - Derrame cerebral
 - Cambio en el estado mental

Osteomuscular

- Miopatía esteroidea
- Debilidad
- Osteonecrosis
- Osteopenia
- Mayor riesgo de fracturas óseas
- Dolor en los sitios de médula ósea



Gastrointestinal

- Mucositis
- Náuseas/vómitos
- Diarrea/estreñimiento
- Celulitis perirrectal
- Hepatitis química o reactiva
- Pancreatitis
- Enfermedad veno-oclusiva

Efectos colaterales del tratamiento

- Crecimiento y desarrollo
 - Controlar durante todo el tratamiento
 - Intervenir en forma temprana
- Dolor
 - Puede ser agudo y/o crónico
 - Puede ser causado por la enfermedad y/o el tratamiento
 - Tratar la causa subyacente del dolor
 - Tratamiento farmacológico y no farmacológico del dolor

Efectos psicosociales

- Temor
 - Temor a lo desconocido
 - Tratamiento y procedimientos
- Culpa
 - Los padres suelen sentirse culpables por no haber sabido que su hijo estaba enfermo
 - Los hermanos pueden sentirse culpables por estar sanos
 - Algo que hicieron fue la causa

Atención de la LLS para los cuidadores

Efectos psicosociales

- Ira
 - Sentir enojo es una reacción normal
 - Comportamiento por los esteroides
- Depresión
 - Sentir tristeza o melancolía es una reacción normal al diagnóstico y el tratamiento
 - Los cambios en la rutina familiar pueden traer sentimientos de aislamiento social y pérdida

No se estigmatiza por buscar una terapia o apoyo

Calidad de vida (QOL)

- Hay diversos estudios sobre el tratamiento de la ALL y la calidad de vida
 - La calidad de vida se ve alterada durante el tratamiento
 - La calidad de vida se puede ver afectada durante y después de la terapia
 - Los niños y adolescentes con ALL tienen una menor calidad de vida en comparación con los niños normales

Supervivencia

- Se debe realizar seguimiento anual a los pacientes, incluso después que han pasado varios años de la terapia
- Es necesario detectar los efectos tardíos
 - Cardiovascular
 - Crecimiento / desarrollo
 - Rendimiento escolar
 - Función hepática y renal
 - Detección de segundo cáncer en el área de radiación

**Leucemia Linfoblástica
Aguda Pediátrica** – Actualización
sobre el tratamiento y el cuidado
de seguimiento

**someday
is today**

 LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY™
fighting blood cancers

Sesión de Preguntas y Respuestas

Las diapositivas de las conferencistas están
disponibles para descargar en
www.LLS.org/programas

**Leucemia Linfoblástica
Aguda Pediátrica – Actualización
sobre el tratamiento y el cuidado
de seguimiento**

**someday
is today**



Para más información sobre la leucemia linfoblástica aguda pediátrica y otros programas de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS por sus siglas en inglés), por favor póngase en contacto con un especialista en información de LLS.

- **NUMERO DE TELÉFONO GRATUITO: (800) 955-4572**
- **CORREO ELECTRÓNICO: infocenter@LLS.org**