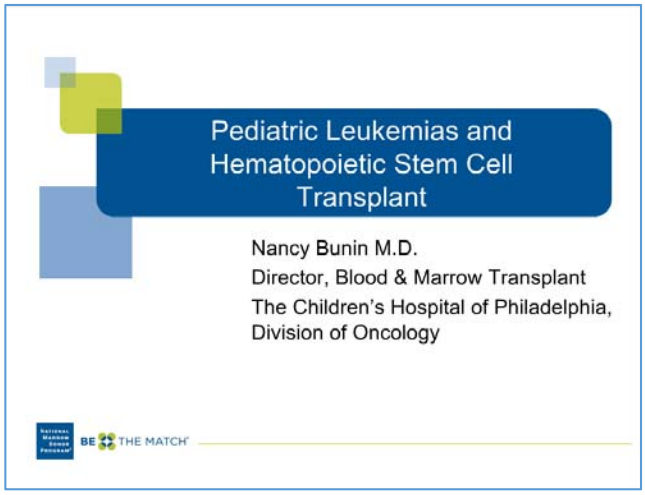
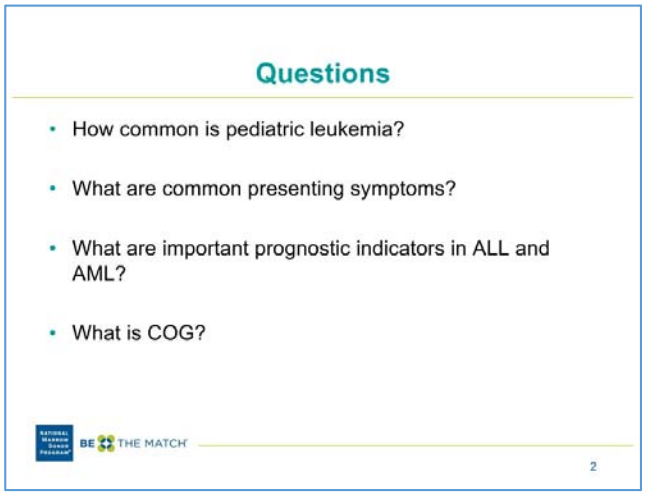
Pediatric Leukemias and Hematopoietic Stem Cell Transplantation

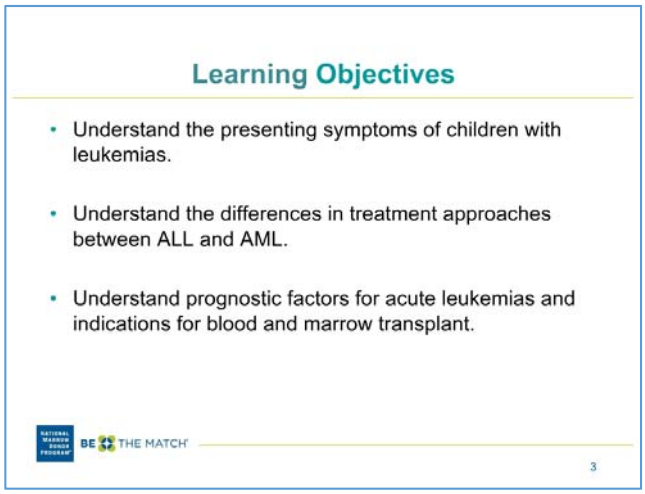
Diapositiva 1
NANCY BUNIN, M.D.: Bien. Me llamo Nancy Bunin. Soy directora de Trasplante de Sangre y Médula Ósea del Hospital de Niños de Filadelfia, dentro de la división de Oncología, y vamos a hablar hoy de la leucemia pediátrica y del trasplante de células madres hematopoyéticas.



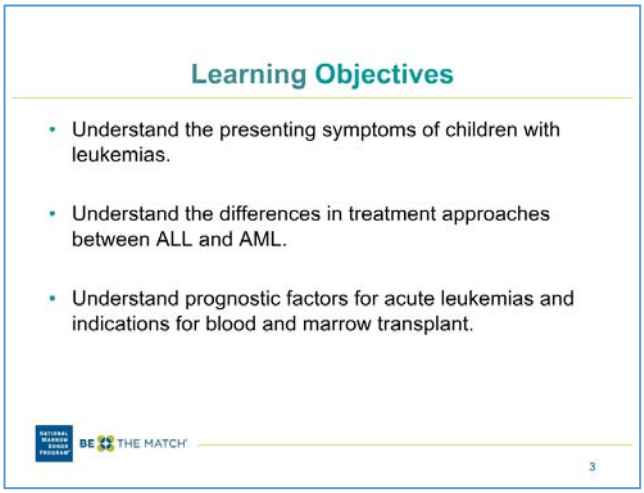
Diapositiva 2
Las preguntas que deberían poder responder al final de esta presentación incluyen: ¿Qué tan frecuente es la leucemia pediátrica? ¿Cuáles son los síntomas de presentación comunes? ¿Cuáles son los indicadores pronóstico importantes en la LAL y la LMA? ¿Qué es COG?



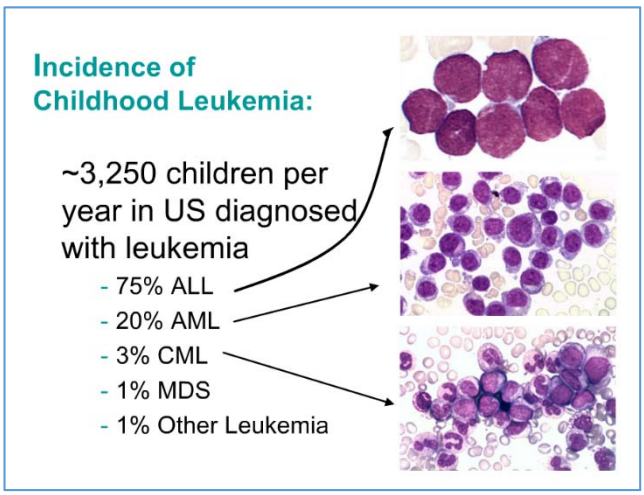
Diapositiva 3
Los objetivos de aprendizaje para esta presentación incluyen: Entender los síntomas de presentación de los niños con leucemias, entender las diferencias en cuanto a las modalidades de tratamiento entre la LAL y la LMA, y entender los factores pronóstico para las leucemias agudas que determinan las indicaciones para el trasplante de células madres hematopoyéticas.



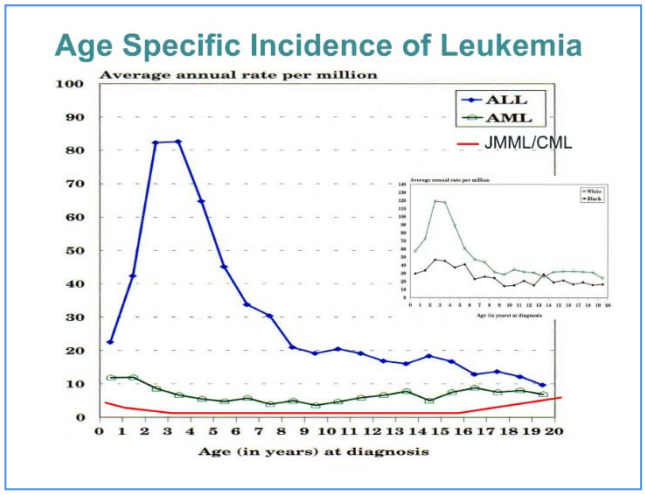
Diapositiva 4
¿Qué tan frecuente es la leucemia pediátrica? Bien, la leucemia pediátrica es el cáncer pediátrico más frecuente. Los tumores cerebrales son el segundo cáncer pediátrico más frecuente. De modo que la leucemia representa un tercio de todas las leucemias pediátricas y la mayoría de las leucemias pediátricas son leucemia linfoblástica aguda. Los linfomas vienen en tercer lugar, y representan aproximadamente el 12% de las leucemias pediátricas.



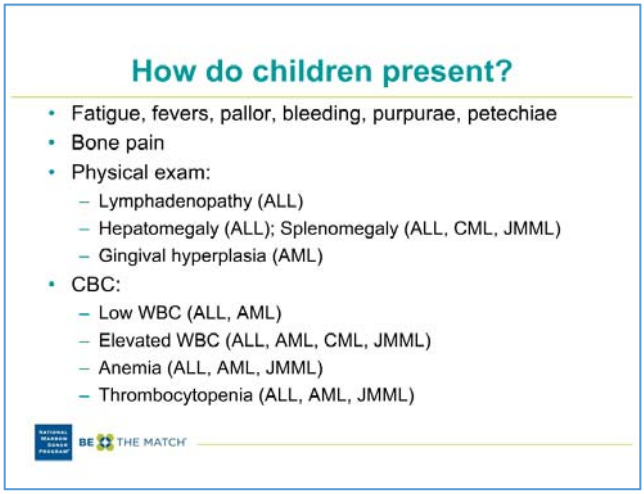
Diapositiva 5
Sin embargo, la leucemia pediátrica es relativamente poco común. Aproximadamente 3200 niños por año en los Estados Unidos reciben un diagnóstico de leucemia, siendo un 75% de los casos leucemia linfoblástica aguda y un 20%, leucemia mielógena aguda. Los otros tipos de leucemia son mucho menos frecuentes.



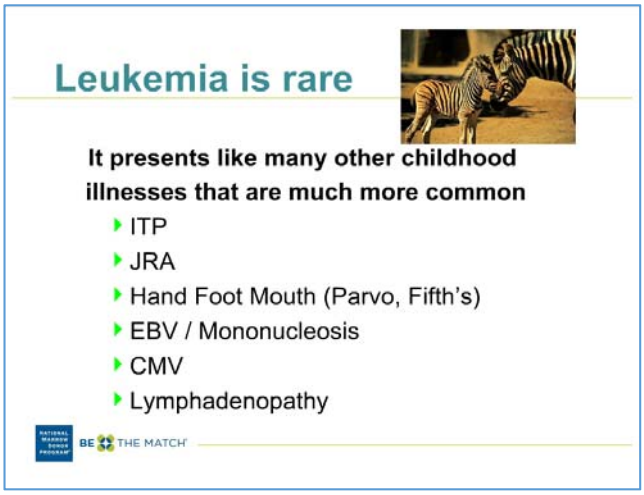
Diapositiva 6
Hay un pico en la incidencia de leucemia linfoblástica aguda entre las edades de 2 y 5, pero esto puede variar según el país. En cambio, la incidencia de leucemia mielógena aguda es bastante constante a lo largo de la niñez. La leucemia mielógena crónica, o LMC, es poco frecuente en los niños, y la leucemia mielomonocítica juvenil generalmente se ve solo en niños menores de 5 años de edad.



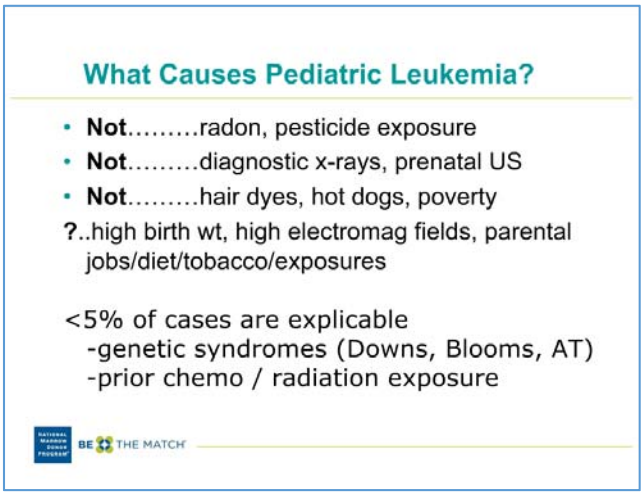
Diapositiva 7
¿Qué síntomas presentan los niños con leucemia? Es muy común que estos niños acudan al pediatra con síntomas bastante vagos que pueden ser comunes a enfermedades comunes de la niñez. Pueden tener cansancio, fiebre, palidez, petequias o púrpura, u otras manifestaciones hemorrágicas. Algunos de ellos se quejan de dolor difuso, que puede ser óseo. En la exploración física, muchos de estos niños presentan linfadenopatía. La hepatoesplenomegalia es más frecuente en los niños con leucemia linfoblástica aguda que en los niños con leucemia mielógena aguda, o LMA. En cuanto al hemograma, podemos ver una cifra baja de glóbulos blancos o una cifra muy alta de glóbulos blancos. La mayoría de estos niños son anémicos y muchos también trombocitopénicos.



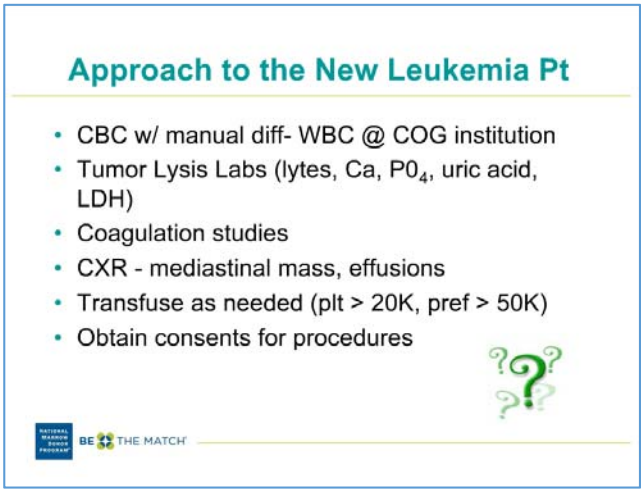
Diapositiva 8
La leucemia es poco frecuente. Se presenta como muchas otras enfermedades de la niñez que son mucho más comunes, como la púrpura trombocitopénica idiopática, la artritis reumatoide juvenil, ciertas infecciones virósicas, el virus de Epstein-Barr, incluso mononucleosis, y linfadenopatía idiopática.



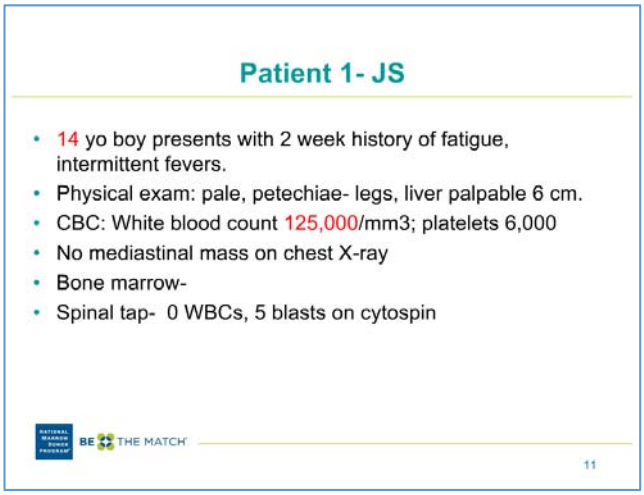
Diapositiva 9
No sabemos qué causa la leucemia pediátrica, y a menudo es una pregunta que los padres se hacen cuando el hijo recibe el diagnóstico. Sabemos que ciertos factores NO están asociados con la leucemia pediátrica, como radiografías o exposición a pesticidas, o comer perritos calientes. Hay ciertas dudas sobre si un peso elevado al nacer, la exposición a campos electromagnéticos altos o el trabajo de los padres podrían estar asociados con la leucemia pediátrica, pero, en general, la causa de la leucemia pediátrica se desconoce. Hay un número muy reducido de casos que pueden explicarse por ciertos síndromes genéticos, incluido el síndrome de Down, la ataxia telangiectasia o una quimioterapia o exposición a radiación anteriores.



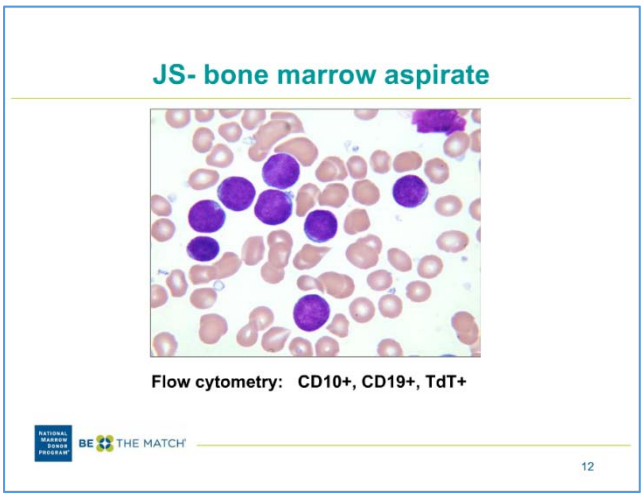
Diapositiva 10
¿Cómo encaramos a un paciente al que se le acaba de diagnosticar leucemia? Se debe hacer un hemograma completo con fórmula leucocítica manual en una institución de oncología infantil. Se deben hacer análisis de detección de lisis tumoral que incluyan electrolitos, calcio, fósforo, ácido úrico y LDH. Estudios de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno. Una radiografía de tórax para ver si hay una masa mediastínica. Se deben hacer transfusiones a los pacientes según sea necesario y el nivel deseado de hemoglobina y plaquetas podrá depender de la institución pero, en general, si se necesita anestesia para un procedimiento como una punción lumbar o de médula ósea, es deseable tener la hemoglobina a más de 8 y las plaquetas a más de 20,000.



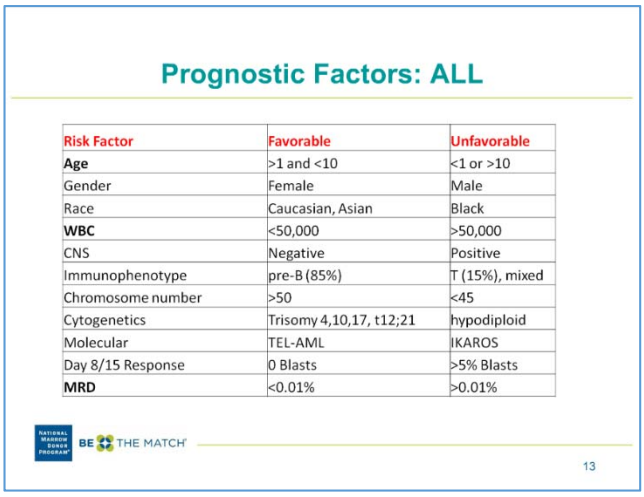
Diapositiva 11
Así que hablemos de un paciente. El paciente es JS, un muchacho de 14 años que presenta antecedentes de dos semanas de cansancio y fiebre intermitente. En el examen físico, está pálido. Tiene petequias, principalmente en las piernas. El hígado es palpable a 6 cm por debajo del borde costal derecho. El hemograma muestra una cifra de leucocitos de 125,000 y de plaquetas de 6,000. También está anémico. En la radiografía de tórax, no hay masa mediastínica. Se realiza una punción de médula ósea y también una lumbar. La punción lumbar no muestra glóbulos blancos pero, en la centrífuga, hay cinco blastos.



Diapositiva 12
Este es el aspirado de médula ósea de JS y pueden ver que los blastos son aproximadamente del tamaño de los glóbulos rojos, quizá un poco más grandes. La cromatina es muy oscura y densa, y hay muy poco citoplasma. En los pacientes con leucemia se hace rutinariamente una citometría de flujo y esta muestra blastos CD10-positivos, CD19-positivos y TdT-positivos. Todo esto es típico para la LAL de precursores de linfocitos B.



Diapositiva 13
De muchos años de ensayos en la LAL, hemos definido y continuamos definiendo factores pronóstico para guiar la intensidad del tratamiento. La edad y la cifra de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico son dos de los primeros factores que se definen y realmente sirven como elementos básicos si no se cuenta con estudios más sofisticados. Otros factores importantes son el inmunofenotipo, teniendo la LAL de precursores de linfocitos B un resultado más favorable que la de linfocitos T o de blastos de linaje mixto. La citogenética se ha vuelto sumamente importante para determinar los grupos de riesgo al momento de la presentación. Sabemos que los pacientes con LAL hipodiploide tienen un pronóstico desfavorable. Y, finalmente, la respuesta al tratamiento se ha vuelto un factor pronóstico sumamente importante que puede suplantar otros factores pronóstico y determinar quién recibirá un trasplante en la primera remisión.

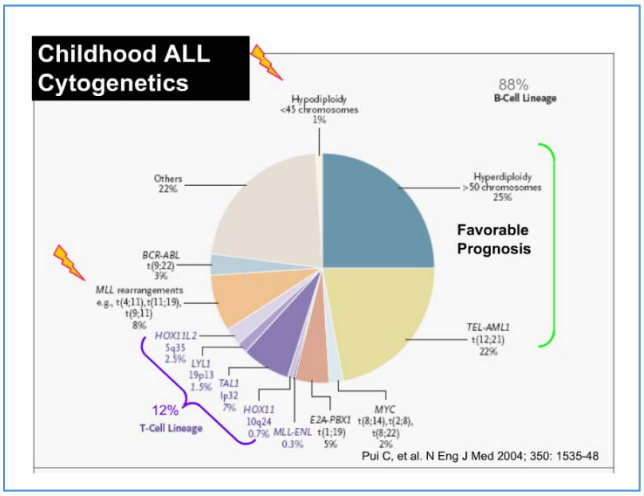


Prognostic Factors: ALL

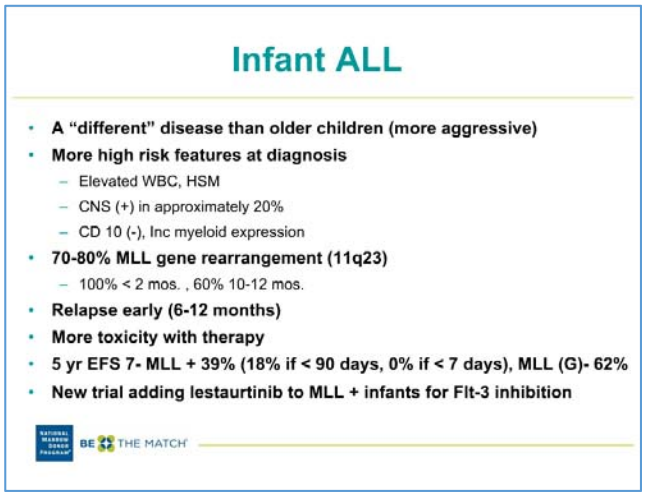
Risk Factor	Favorable	Unfavorable
Age	>1 and <10	<1 or >10
Gender	Female	Male
Race	Caucasian, Asian	Black
WBC	<50,000	>50,000
CNS	Negative	Positive
Immunophenotype	pre-B (85%)	T (15%), mixed
Chromosome number	>50	<45
Cytogenetics	Trisomy 4,10,17, t12;21	hypodiploid
Molecular	TEL-AML	IKAROS
Day 8/15 Response	0 Blasts	>5% Blasts
MRD	<0.01%	>0.01%

BE THE MATCH
13

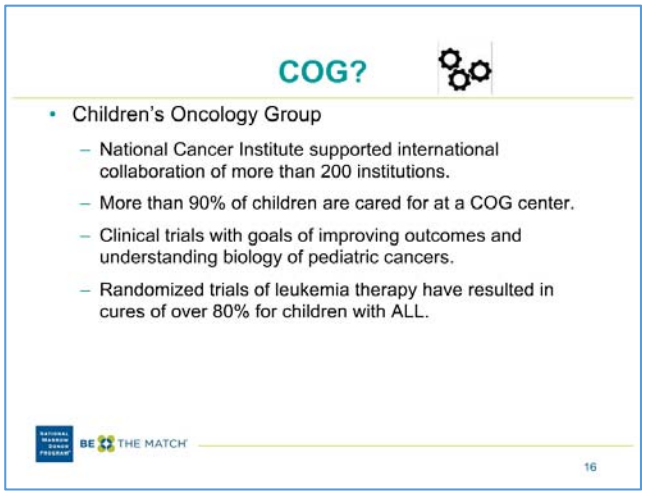
Diapositiva 14
Esta diapositiva muestra la citogenética de la LAL infantil, y la LAL de precursores de linfocitos B con pronóstico favorable incluye la traslocación 12;21 o algo llamado TEL-LMA1 y la hiperdiploidía para más de 50 cromosomas; la hipodiploidía, como mencioné, indica un pronóstico desfavorable y muchos de estos pacientes serán remitidos a recibir un trasplante en la primera remisión. La incidencia de la traslocación 9;22 o el llamado cromosoma Filadelfia, es mucho menos común en la LAL pediátrica que en la LAL adulta, y estos pacientes reciben fármacos adicionales, inhibidores de la tirosina cinasa además de la quimioterapia estándar y esto ha mejorado mucho los resultados. Los reordenamientos en la MLL incluyen traslocaciones con el cromosoma 11. Se encuentra en el 11q23. Sabemos que algunos de estos niños pueden evolucionar bien con quimioterapia sola, y otros pueden ser remitidos para un trasplante en la primera remisión.



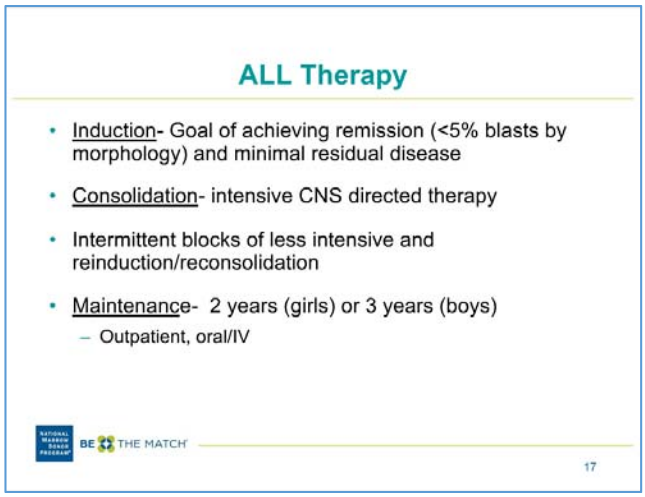
Diapositiva 15
La LAL del lactante se diagnostica en niños de menos de 12 meses. Es un tipo distinto de leucemia que la que se ve en los niños mayores, y más agresiva. Estos bebés suelen tener cifras de glóbulos blancos muy altas en el momento del diagnóstico y hepatoesplenomegalia. Aproximadamente el 20% de estos niños tienen blastos en el líquido cefalorraquídeo. Muchos de ellos son CD10-negativos por citometría de flujo o tienen elementos de expresión mieloide en los blastos. La mayoría tiene un reordenamiento en el gen MLL con 11q23. Estos pacientes tienden a recidivar al poco tiempo y tienen más toxicidad con la quimioterapia. Hay nuevos ensayos en los que se están agregando fármacos que pueden ser específicos para el reordenamiento 11q23. El trasplante en estos bebés puede no mejorar el pronóstico y se está estudiando.



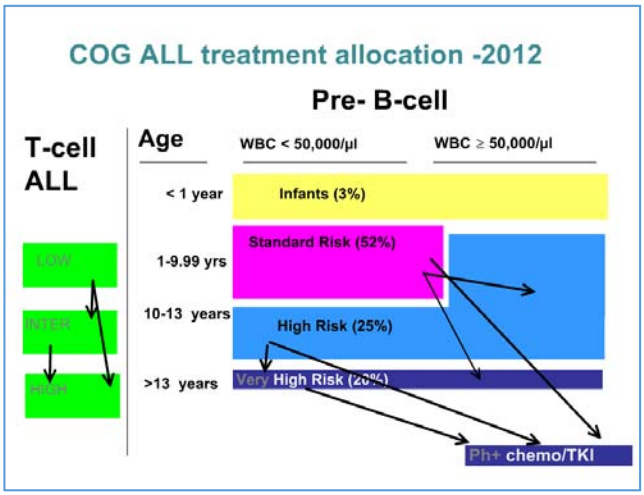
Diapositiva 16
¿Qué es COG? COG son las siglas de Children's Oncology Group, es decir Grupo de Oncología Infantil. Es una colaboración internacional respaldada por el Instituto Nacional del Cáncer de más de 200 instituciones, y más del 90% de los niños reciben atención en un centro de COG. COG realiza ensayos clínicos con los objetivos de mejorar los resultados y entender la biología de los cánceres pediátricos. Los ensayos aleatorizados del tratamiento de la leucemia han mejorado la supervivencia, y más del 80% de los niños con LAL sobreviven sin enfermedad debido a los estudios aleatorizados realizados a lo largo de los años a través del Children's Oncology Group y el grupo que lo precedió.



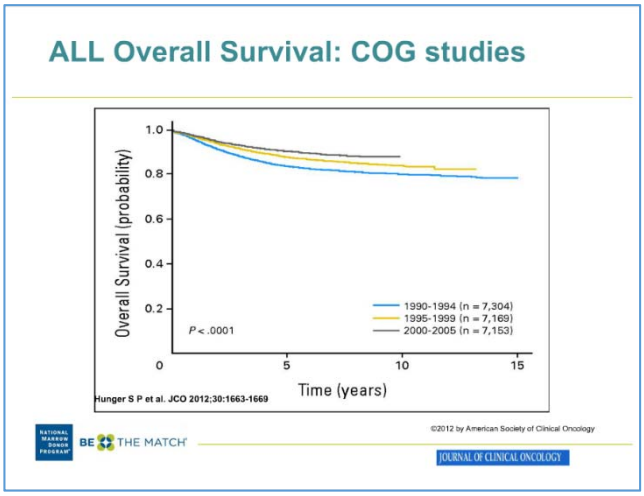
Diapositiva 17
De modo que JS, nuestro paciente con LAL, participa en un ensayo de COG de un tratamiento para la LAL. El componente inicial del tratamiento se llama inducción. Generalmente dura alrededor de un mes y el objetivo de la inducción es lograr la remisión, lo que significa menos de un 5% de blastos por morfología y mínima enfermedad residual, de lo que hablaremos en un minuto. La próxima fase de tratamiento es la consolidación, y esta generalmente es intensiva, con la terapia dirigida al sistema nervioso central. Sabemos de estudios anteriores que, sin la terapia intensiva dirigida al sistema nervioso central, la mayoría de los pacientes tendrá recaida en el sistema nervioso central. Tras la consolidación, siguen bloques de terapia menos intensiva y luego una reinducción y reconsolidación para dar otro componente intensivo de terapia. Después de esa fase de terapia, la mayoría de los pacientes pasan a mantenimiento, que generalmente es un tratamiento ambulatorio con algunos componentes intravenosos y se continúa la terapia dirigida al sistema nervioso central. El tratamiento de mantenimiento dura dos años con las niñas y tres años con los varones, y eso se debe a que los varones corren riesgo de recidivas testiculares.



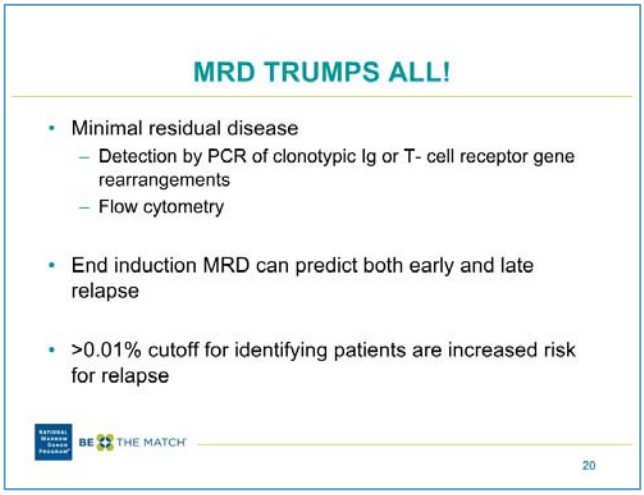
Diapositiva 18
Esta diapositiva muestra la división del tratamiento de COG. En los pacientes con cáncer de los linfocitos T, que constituyen aproximadamente el 15% de los casos de LAL, el tratamiento es un poco diferente que en la de precursores de linfocitos B y puede incluir fármacos que tienen una acción específica contra el cáncer de linfocitos T. El tratamiento de los bebés es aparte, y hay protocolos distintos para la LAL de riesgo estándar y la LAL de riesgo alto. Nuestro paciente JS es de riesgo alto porque es mayor de 10 años, de hecho tiene LAL de riesgo muy alto, lo que incluye pacientes con el cromosoma Filadelfia y pacientes con enfermedad residual mínima positiva al final de la inducción.



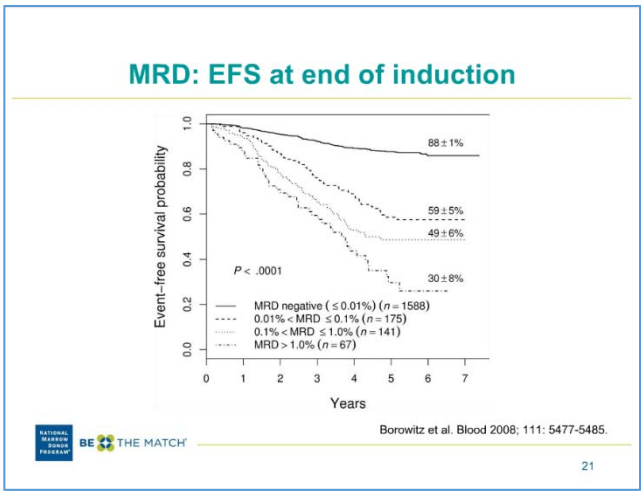
Diapositiva 19
La supervivencia global para niños en estudios del Children's Oncology Group ha mejorado a lo largo de los años, y más del 80% de ellos sobrevive.



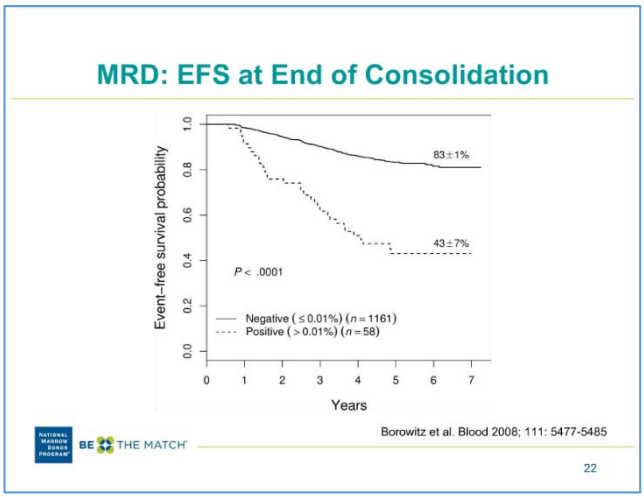
Diapositiva 20
Uno de los factores pronóstico más recientes es la enfermedad mínima residual, y parece superar a todos los demás factores pronóstico, incluidas la citogenética, la edad y la cifra de leucocitos. La enfermedad mínima residual al final de la inducción o consolidación puede medirse por varios métodos. Puede hacerse mediante PCR, pero lo típico es hacer citometría de flujo porque es más fácil y los resultados se obtienen relativamente rápido para determinar el tratamiento a seguir. La enfermedad mínima residual al final de la inducción puede predecir tanto las recidivas tempranas como tardías. Se usa un punto de corte de más de 0.01% para identificar a pacientes con mayor riesgo de recaida. Esta es una LAL de precursores de linfocitos B.



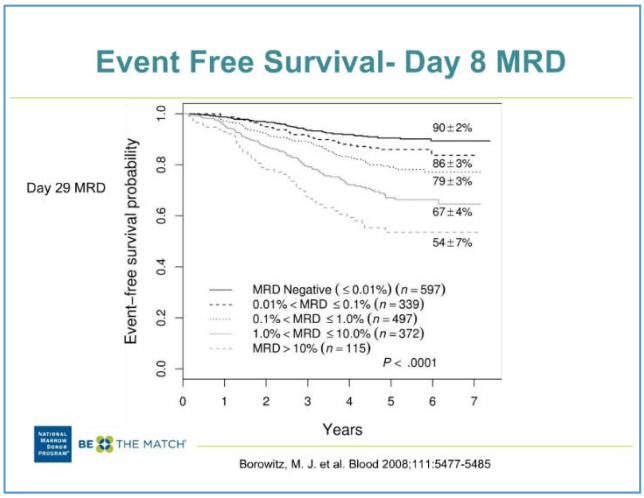
Diapositiva 21
Este estudio mostró que la supervivencia sin eventos al final de la inducción puede determinarse mediante la enfermedad mínima residual, o MRD, y como pueden ver, los pacientes MRD negativos, es decir que no tienen MRD al final de la inducción, tienen un desenlace estadísticamente más favorable que los pacientes que incluso tienen niveles muy bajos de MRD al final de la inducción.



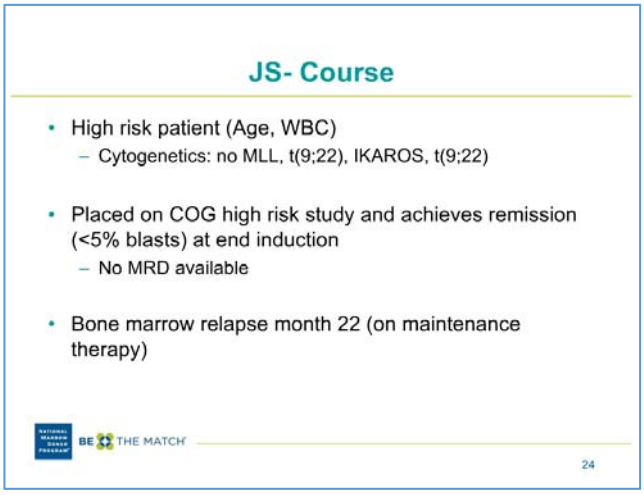
Diapositiva 22
Al final de la consolidación, los pacientes que no tienen MRD también tienen mejores desenlaces que los pacientes que tienen incluso un nivel muy bajo de MRD.



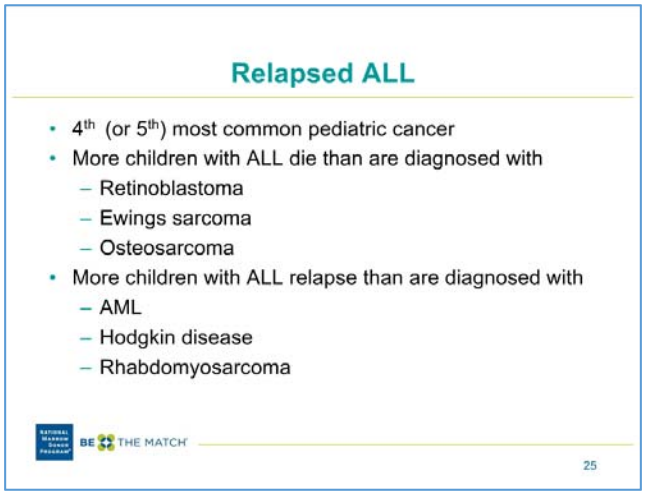
Diapositiva 23
Incluso cuando se hace la prueba temprano, en el día 8 de la inducción, los pacientes que no tienen MRD tienen un mejor desenlace.



Diapositiva 24
¿Entonces qué sucede con nuestro paciente? Bien, se determinó que nuestro paciente tiene riesgo alto. Tenía más de 10 años. Su cifra de leucocitos también era de más de 50,000, pero como ya tenía más de 10 años, sabíamos que tenía riesgo alto. Su citogenética no mostró MLL, tampoco cromosoma Filadelfia ni IKAROS ni ninguna otra... y no tenía hiperdiploidía. Se lo inscribió en el estudio para riesgo alto del Children's Oncology Group, y logró la remisión, medida mediante morfología, al final de la inducción. Sin embargo, no había MRD disponible. Lamentablemente, tuvo una recaida en médula ósea mientras recibía el tratamiento de mantenimiento a los 22 meses.

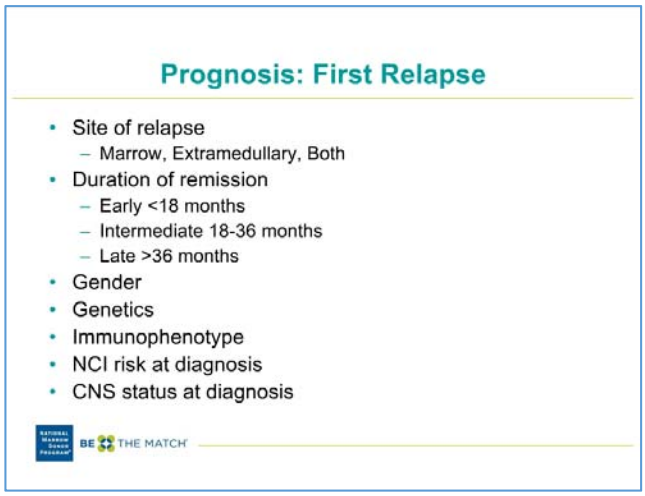


Diapositiva 25
Más del 80% de los niños con LAL se curan. Sin embargo, la LAL recidivante continúa siendo uno de los cánceres pediátricos más frecuentes. Mueren más niños con LAL que con diagnostico de retinoblastoma, sarcoma de Ewing u osteoartroma, y más niños con LAL recidivan que aquellos con diagnóstico de LMA, Hodgkin o rabdomiosarcoma. Es un problema muy grande.



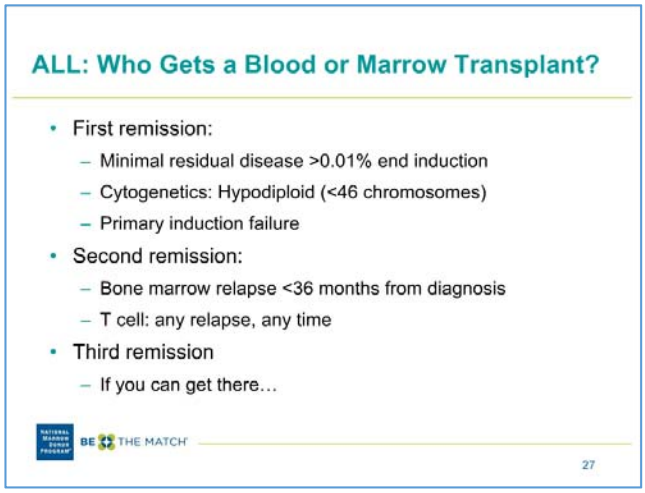
Diapositiva 26

El pronóstico para los pacientes con LAL que recidivan depende de ciertos factores que incluyen el lugar: dentro o fuera de la médula ósea, o en ambos. Los lugares extramedulares pueden incluir el sistema nervioso central o los testículos en los varones. La duración de la primera remisión es uno de los factores pronóstico más importantes. Se han realizado muchos estudios que han procurado definir qué constituye una recaida temprana y qué una recaida tardía, y esto afecta significativamente el tratamiento a recomendar. En general, una recaida se considera temprana cuando ocurre durante el tratamiento o dentro de los tres años del diagnóstico. Una recaida se considera tardía cuando ocurre después de 36 meses de la remisión y esto es importante porque puede determinar a qué niños se les asigna recibir un trasplante de células madres hematopoyéticas en vez de recibir quimioterapia adicional agresiva.



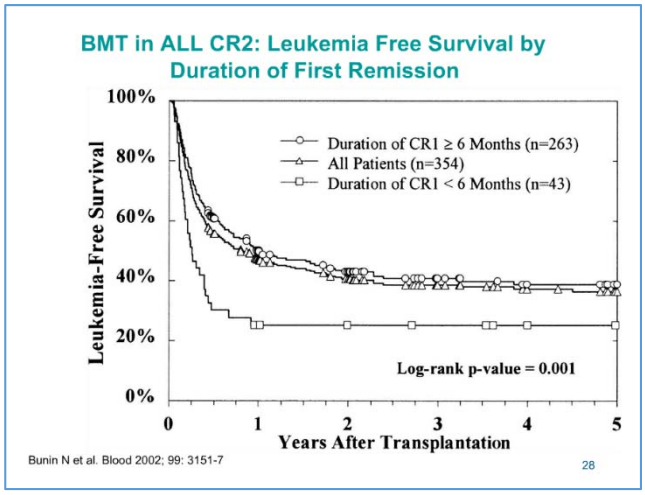
Diapositiva 27

En la LAL, ¿cómo decidimos qué pacientes pueden beneficiarse del trasplante en vez de continuar la quimioterapia? En el caso de los pacientes que logran la primera remisión, si tienen enfermedad mínima residual al final de la inducción, y ciertamente al final de la consolidación, a estos pacientes generalmente se los remite a recibir un trasplante. A los pacientes con hipodiploidía generalmente se los remite a recibir trasplante y a los que tienen un fracaso de la inducción primaria pero que posteriormente logran la remisión generalmente se los remite a recibir un trasplante. A los pacientes con recidivas tempranas, es decir dentro de los 36 meses del diagnóstico, se les recomienda un trasplante. A los pacientes con LAL de linfocitos T que recidivan en cualquier momento y en cualquier lugar generalmente se los remite a recibir un trasplante si logran una segunda remisión. Y a los pacientes que han recidivado, y han recibido más quimioterapia pero han vuelto a recidivar, se los remite a recibir un trasplante si pueden lograr otra remisión, lo que puede ser muy difícil.



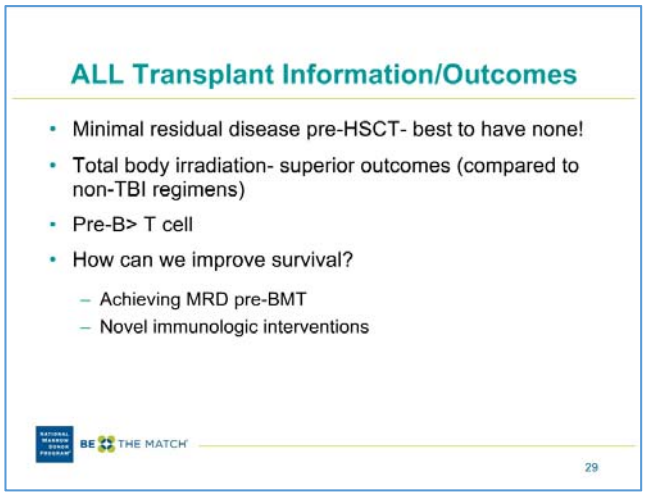
Diapositiva 28

¿Cuáles son los desenlaces para los pacientes con LAL que reciben un trasplante en la segunda remisión? Este estudio se realizó con el Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea y se hizo con donantes no emparentados. Sin embargo, hay una diferencia mínima, o ninguna, en los desenlaces según la fuente de donante, de modo que esto nos puede dar una idea general de cómo pueden evolucionar los pacientes en segunda remisión. Aproximadamente entre el 40 y el 50% de los pacientes en segunda remisión pueden tener una supervivencia sin leucemia tras un trasplante de donante no emparentado, pero lamentablemente los pacientes con recidivas muy tempranas, aquellos que recidivan en los 6 meses siguientes al diagnóstico, tienen un mal pronóstico.

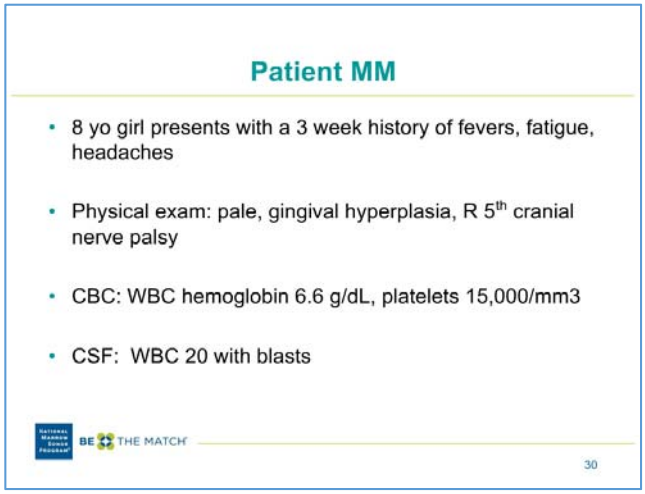


Diapositiva 29

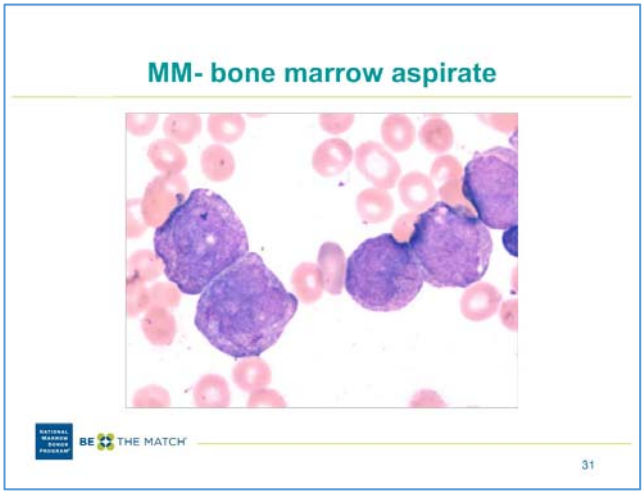
La supervivencia sin leucemia después del trasplante es de aproximadamente el 50% en los niños con LAL. ¿Cómo podemos mejorar los resultados? Para los pacientes con LAL que reciben un trasplante, los resultados, es decir la supervivencia sin leucemia, pueden ser mejores si no tienen enfermedad mínima residual al recibir el trasplante, de modo que lograr la enfermedad mínima residual es realmente el objetivo antes de proseguir con el trasplante. Puede no ser algo factible para todos los pacientes. Sabemos de estudios prospectivos y retrospectivos que los regímenes que incluyen radiación corporal total están asociados con mejores resultados que los regímenes de quimioterapia sola. Sabemos que los pacientes con LAL de precursores de linfocitos B logran mejores desenlaces que los pacientes con leucemia de los linfocitos T. El efecto del injerto contra la leucemia es relativamente débil en la LAL y ciertas intervenciones inmunitarias nuevas pueden mejorar el desenlace y se están estudiando.



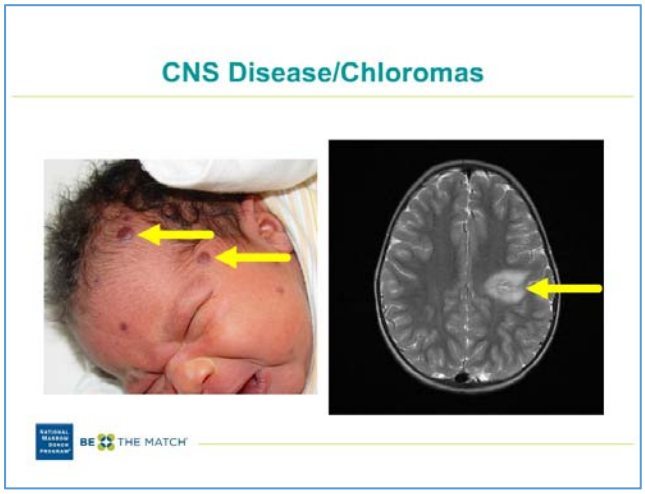
Diapositiva 30
Así que pasemos a nuestro segundo paciente. La paciente MM es una niña de 8 años que se presenta con antecedentes de tres semanas de fiebres y cansancio, y cefaleas. En el examen físico, está pálida. Se observa hiperplasia gingival y tiene parálisis del quinto nervio craneal derecho. El hemograma indica una hemoglobina de 6.6, plaquetas en 15,000, la cifra de leucocitos es 15,000 y con blastos. El líquido cefalorraquídeo muestra una cifra de glóbulos blancos de 20 con blastos, mediante centrifugación.



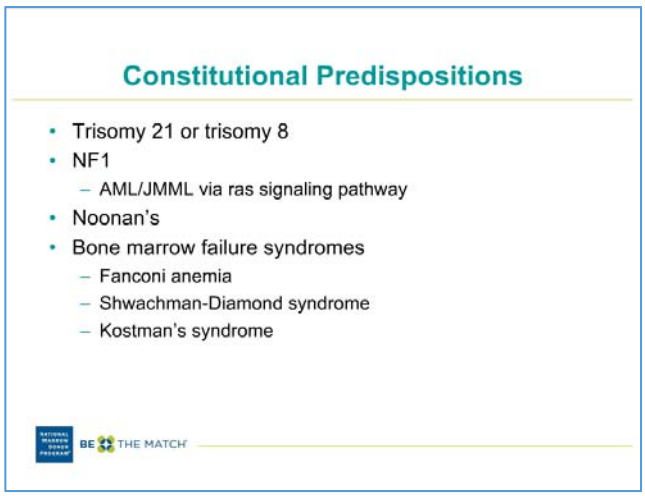
Diapositiva 31
Este es el aspirado de médula ósea de MM. Pueden ver que los blastos son sustancialmente más grandes que los glóbulos rojos con cromatina más clara y nucleolos. Si se observa atentamente, se pueden ver unas rayitas dentro del citoplasma. Son lo que se llaman bastones de Auer.



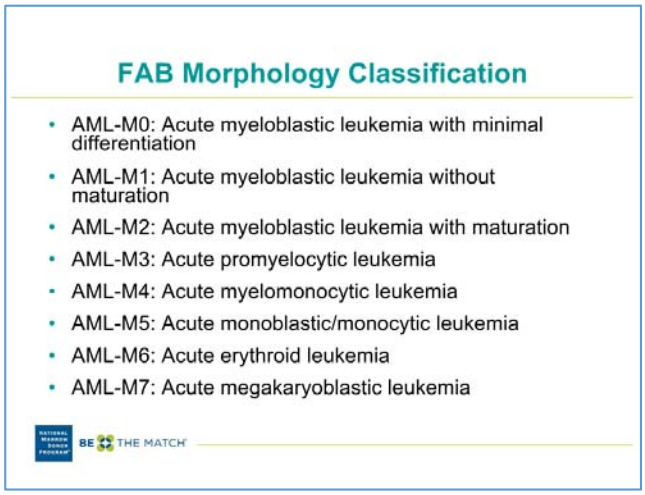
Diapositiva 32
Algunos pacientes con LMA tienen enfermedad extramedular, incluso hiperplasia gingival, como esta paciente, nódulos en la piel como se puede ver en este bebé, y masas intracraneales que se pueden ver en esta tomografía computarizada.



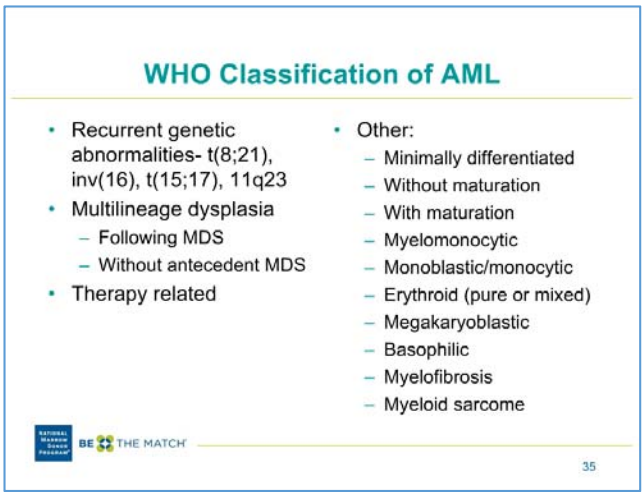
Diapositiva 33
Sabemos que hay ciertas predisposiciones constitucionales para la LMA. Los pacientes con trisomía 21 tienen un riesgo mayor de enfermar de LMA. Los pacientes con neurofibromatosis también tienen mayor riesgo. Hay ciertos síndromes de insuficiencia de la médula ósea, que incluyen la anemia de Fanconi, el síndrome de Shwachman-Diamond y el síndrome de Kostmann, en los que estos pacientes tienen un riesgo mayor de LMA.



Diapositiva 34
Esta es la antigua clasificación francesa-estadounidense-británica de la LMA, y es una clasificación morfológica. Esta clasificación ya no se usa, si bien muchos médicos todavía la usan al considerar la morfología de la LMA.



Diapositiva 35
Esta es la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Se basa en características pronósticas, incluso la citogenética. Una citogenética favorable incluye la traslocación 8;21, la inversión 16 y la traslocación 15;17. La LMA relacionada con el tratamiento tiene un desenlace desfavorable y a menudo está asociada con una traslocación 11q23.



Diapositiva 36
De manera similar a la LAL, la cifra de leucocitos en la presentación puede ser un factor pronóstico importante en la LMA. Los pacientes con síndrome de Down, trisomía 21, tienen un resultado muy favorable con la quimioterapia sola. Los pacientes que tienen monosomía 7 en la citogenética tienen una forma desfavorable de LMA y generalmente se les recomienda un trasplante en la primera remisión. Sabemos que los pacientes con alteración 15;17 tendrán leucemia promielocítica. Una traslocación 8;21 así como una inversión 16 tienen un desenlace favorable con quimioterapia y verán que los pacientes con una duplicación interna en tándem de FLT3 o una WT1 tienen un factor pronóstico desfavorable y generalmente se les indica un trasplante en la primera remisión.

Prognostic Factors: AML

Risk Factor	Favorable	Unfavorable
WBC	<20,000	>200,000
Race	Caucasian	non-Caucasian
Syndrome	Down's Syndrome	Monosomy 7
CNS	Negative	Positive
Subtype	M3, M4eo, M5	M6, M7
Cytogenetics	t(15;17), t(8;21), inv 16	Monosomy 5 or 7, MLL
Molecular	CEBP + NPM	Flt3/ITD, WT1
Day 15 Response	<25% blasts	>25% blasts
End Induction	Remission	No remission

BE THE MATCH

36

Diapositiva 37
Entonces los factores de riesgo para LMA, de manera similar a en la LAL, incluyen la citogenética así como otros marcadores celulares y la respuesta al tratamiento de inducción, incluso ahora enfermedad mínima residual, que generalmente se mide mediante citometría de flujo multidimensional. A diferencia de la LAL, en la cual el tratamiento dura dos o tres años, el tratamiento para la LMA es intensivo, en el hospital y breve. Ningún estudio ha demostrado que haya un beneficio con la quimioterapia de mantenimiento. La cura global con quimioterapia es de aproximadamente el 50%.

Acute Myeloid Leukemia Therapy

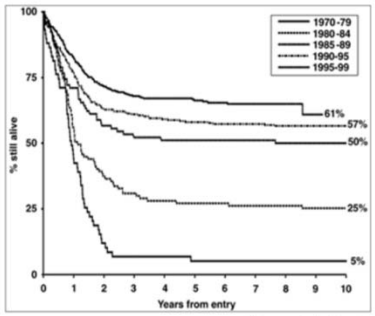
- Risk directed based upon:
  - Cytogenetics
  - Molecular
  - Response to induction
- Therapy is intensive and brief (<6 months)
  - Induction/consolidation- 4-5 cycles
  - No benefit to maintenance therapy
  - Overall cure 50-60%

BE THE MATCH

37

Diapositiva 38
Este gráfico muestra los resultados de un estudio británico, y el Children's Oncology Group ha adaptado este plan de quimioterapia, junto con una estratificación por riesgo, y recomienda a los pacientes de muy alto riesgo un trasplante en la primera remisión. El objetivo es mejorar la cura. La supervivencia sin eventos del 61% en este estudio es superior a la del estudio pediátrico anterior.

Progress in AML Therapy

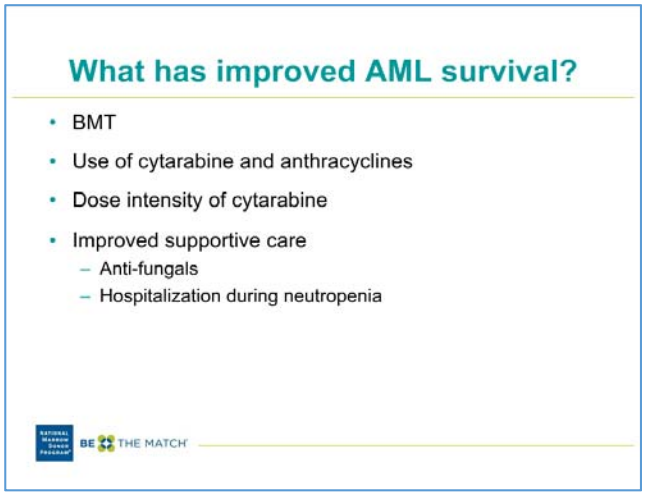


Gibson et al. Leukemia 2005; 19:2130-2138.

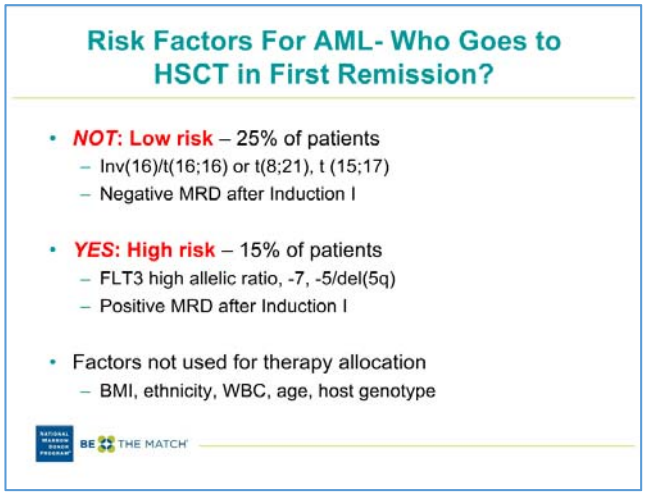
BE THE MATCH

38

Diapositiva 39
¿Así que cómo ha mejorado la supervivencia en niños con LMA? El uso del trasplante en pacientes de riesgo alto en primera remisión, el uso de antraciclinas y citarabina en dosis alta, la intensidad de la dosis de citarabina o Ara-C y, sumamente importante, un mejor tratamiento complementario, han mejorado mucho los resultados; mejores antifúngicos y hospitalización durante los períodos de neutropenia.

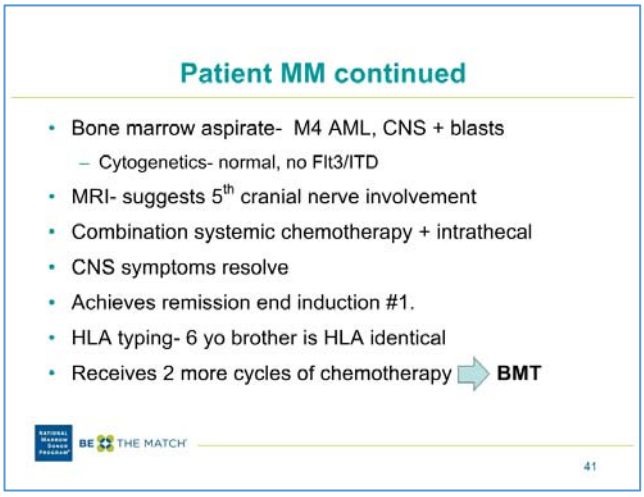


Diapositiva 40
Entonces ¿quiénes reciben un trasplante en la primera remisión? A los pacientes con riesgo bajo, es decir, aquellos con una citogenética favorable que alcanzan la remisión y tienen MRD negativa después de la primera inducción, generalmente no se les recomienda trasplante en la primera remisión. Esto es aproximadamente el 25% de los pacientes. A los pacientes con riesgo alto se les recomienda un trasplante en la primera remisión, y esto incluye pacientes con enfermedad persistente, pero que posteriormente alcanzan la remisión, pacientes con ITD de FLT3, y pacientes con monosomía 7. Los factores que no se incluyen al asignar el tratamiento incluyen cifra de leucocitos y edad, y nuevamente, esto se diferencia de los pacientes con LAL en los que estos son factores pronóstico importantes.



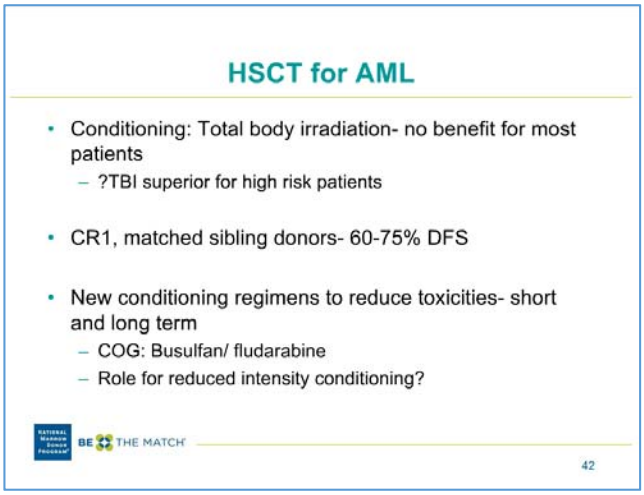
Diapositiva 41

Así que, volviendo a nuestra paciente MM, el aspirado de médula ósea muestra M4 —según el antiguo sistema de morfología— que es leucemia mielomonocítica. En cuanto al sistema nervioso central, tiene blastos así como signos de enfermedad en el sistema nervioso central ya que tiene parálisis de un nervio craneal. Su citogenética es normal. No tiene ITD de FLT3. Su resonancia magnética sugiere que tiene afectado el nervio craneal. Recibió quimioterapia sistémica combinada y quimioterapia intratecal en un estudio de COG, y su sistema nervioso central se recuperó y el líquido cefalorraquídeo está limpio tras tres punciones lumbares con quimioterapia. Alcanzó la remisión al final de la inducción. La tipificación HLA revela que tiene un hermano HLA idéntico y se considera que tiene riesgo intermedio. Se le administran dos ciclos más de quimioterapia y luego se procede a realizar un trasplante con la médula ósea del hermano.

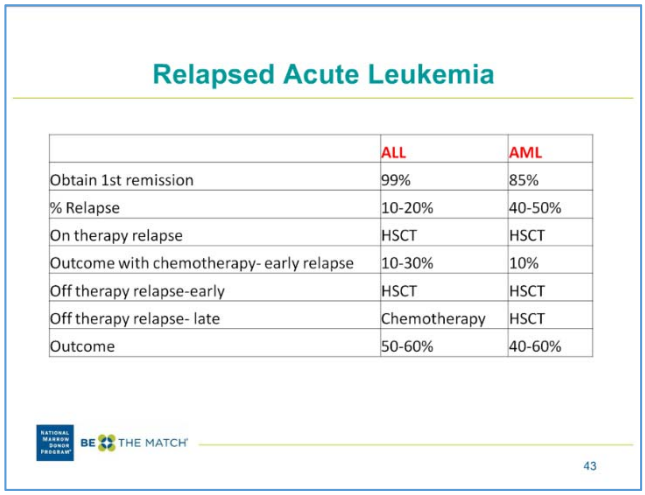


Diapositiva 42

De modo que los pacientes que reciben un trasplante en la primera remisión incluyen a pacientes que tienen factores de riesgo intermedio o alto y si tienen un donante emparentado compatible, como tiene esta paciente MM; y los pacientes que tienen factores de riesgo alto como MRD positiva al final de la inducción o ITD de FLT3 reciben un trasplante con cualquier donante adecuado que se consiga. El acondicionamiento generalmente incluye quimioterapia sola. La irradiación corporal total en la mayoría de los estudios no ha demostrado ser beneficiosa. Esto es diferente, nuevamente, que con los pacientes con LAL. Hay regímenes de acondicionamiento más nuevos que pueden reducir tanto la toxicidad a corto plazo como a largo plazo. Actualmente el COG está usando un acondicionamiento de busulfán/fludarabina. Se cuestiona si el acondicionamiento de intensidad reducida tiene un papel en estos pacientes y esto requiere un estudio más a fondo.

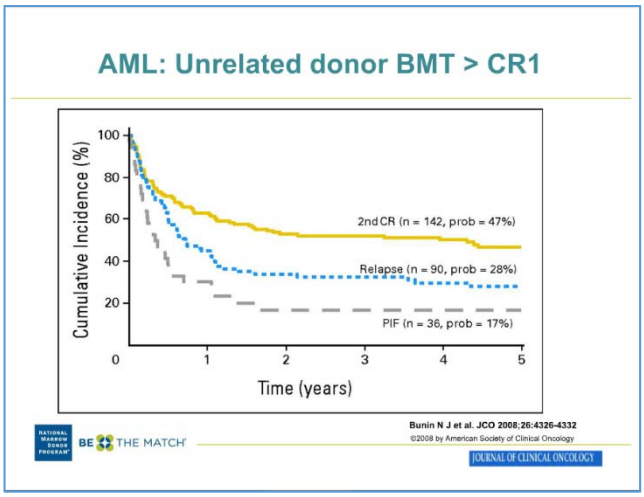


Diapositiva 43
Este es un resumen de los pacientes con leucemia aguda recidivante y qué sucede. De modo que, de los pacientes que logran la primera remisión con LAL, el 10-20% puede recidivar. Si recidivan mientras están bajo tratamiento, se les recomienda un trasplante. El resultado para estos pacientes que tienen una recaida temprana lamentablemente es todavía menos del 50%. A los pacientes que recidivan no estando bajo tratamiento, si la recaida es temprana, generalmente se les indica un trasplante. A los pacientes que recidivan después de 36 meses generalmente se los considera sensibles a la quimioterapia. A algunos de esos pacientes puede recomendárseles un trasplante según cómo respondan a la quimioterapia. El resultado general es de aproximadamente 50%. De los pacientes con LMA, el 85% logrará una primera remisión. De esos pacientes, aproximadamente el 40-50% recidivará. Si los pacientes recidivan durante el tratamiento, se les recomienda un trasplante. Si pueden lograr un estado de enfermedad mínima residual, el resultado con la quimioterapia es sumamente desfavorable, y el resultado en los pacientes que recidivan y logran una segunda remisión es del 40 al 60%, a lo sumo.

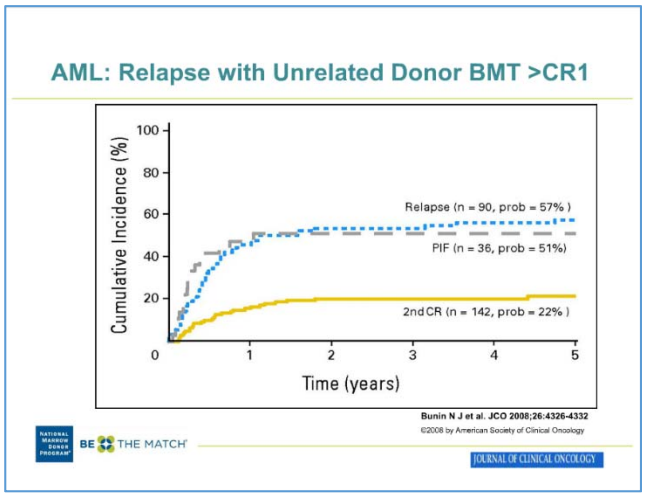


	ALL	AML
Obtain 1st remission	99%	85%
% Relapse	10-20%	40-50%
On therapy relapse	HSCT	HSCT
Outcome with chemotherapy- early relapse	10-30%	10%
Off therapy relapse-early	HSCT	HSCT
Off therapy relapse- late	Chemotherapy	HSCT
Outcome	50-60%	40-60%

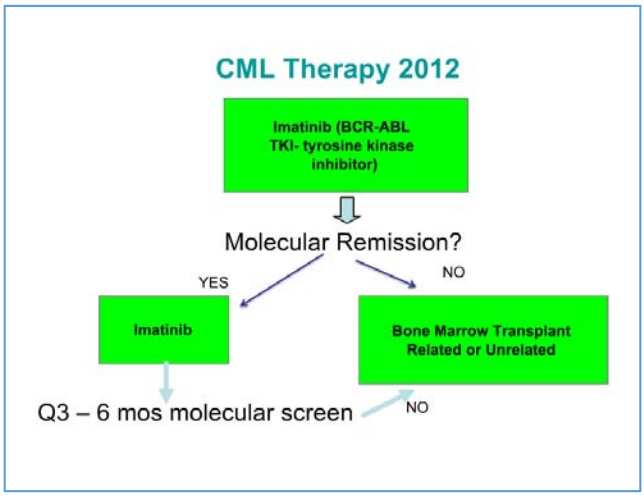
Diapositiva 44
Probabilidades de supervivencia global a 5 años tras un trasplante de donante no emparentado por estado de la enfermedad en el momento del trasplante: pueden ver que, de los pacientes que alcanzaron una segunda remisión, y esto es con donantes no emparentados, aproximadamente el 50% logra sobrevivir sin leucemia. Los pacientes trasplantados en recaida tienen aproximadamente un 25% de probabilidades de permanecer libres de leucemia y los pacientes con enfermedad persistente tienen menos de un 20% de probabilidades de permanecer libres de leucemia tras un trasplante con donante no emparentado.



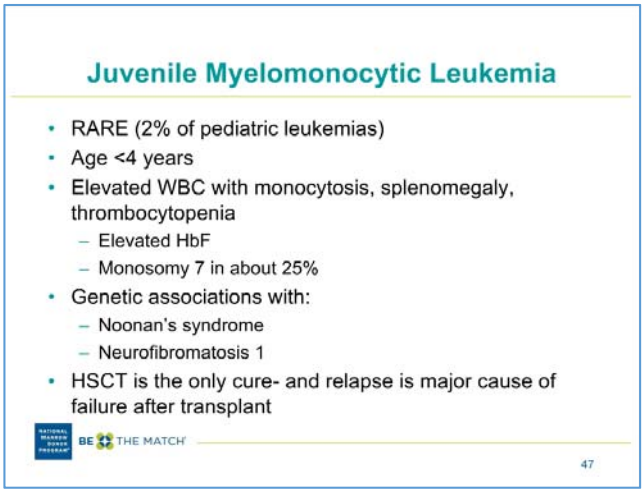
Diapositiva 45
¿Por qué no sobreviven todos estos pacientes? La recaida sigue siendo uno de los mayores problemas con la LAL y la LMA, incluso después del trasplante, e incluso después de la quimioterapia más agresiva y a veces de la irradiación corporal total que podemos darles a estos pacientes. La recaida es uno de los mayores problemas, junto con la mortalidad relacionada con el trasplante: la otra cuestión principal por la que no todos estos pacientes sobreviven sin enfermedad.



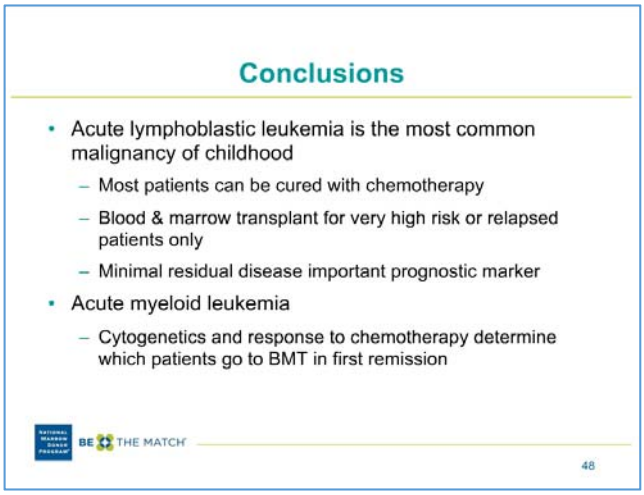
Diapositiva 46
La leucemia mielógena crónica es relativamente infrecuente y estos niños reciben un tratamiento similar a los adultos con LMC. Reciben un inhibidor de la tirosina cinasa, generalmente con imatinib y, si alcanzan la remisión molecular, continúan con su inhibidor de la tirosina cinasa, a veces cambian a otros inhibidores de la tirosina cinasa más nuevos y, si alcanzan la remisión molecular y mantienen dicha remisión, es posible que se mantenga el tratamiento con ese fármaco. Sin embargo, no todos los pacientes alcanzarán una remisión molecular y puede recomendárseles un trasplante. Continúa la controversia sobre si estos pacientes deberían recibir un trasplante, ya sea que tengan o no una respuesta, si tienen un donante emparentado compatible. Algunos centros pueden hacer un trasplante a estos pacientes si tienen un donante emparentado compatible y otros pueden continuar con el inhibidor de la tirosina cinasa.



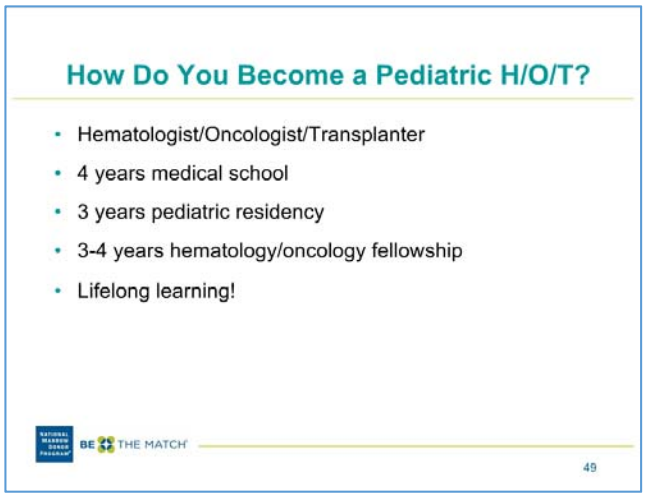
Diapositiva 47
La leucemia mielomonocítica juvenil, o JMML, es una leucemia pediátrica muy rara que ocurre casi exclusivamente en niños de menos de cuatro años de edad. Los niños acuden a la consulta a menudo con fiebre y hemorragias, la cifra de leucocitos suele estar elevada con monocitosis. La mayoría de estos pacientes tiene esplenomegalia, que puede ser bastante pronunciada, y trombocitopenia. Muchos de estos niños tienen la hemoglobina libre elevada, y se encuentra monosomía 7 en aproximadamente un 25%. Estos niños no tienen la traslocación 9;22. Hay ciertos problemas genéticos asociados con la JMML, incluso el síndrome de Noonan y la neurofibromatosis 1. Es muy interesante notar que los niños con síndrome de Noonan tienen una resolución espontánea de la JMML y generalmente no requieren ningún tratamiento y ciertamente no requieren trasplante. El trasplante es la única cura para estos niños y la recaida es una causa importante de fracaso después del trasplante, dado que aproximadamente el 40-50% de los niños recaida, incluso después del trasplante con la quimioterapia en dosis alta.



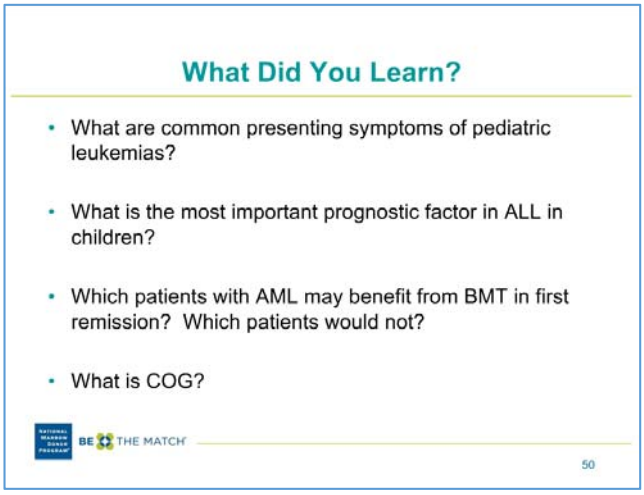
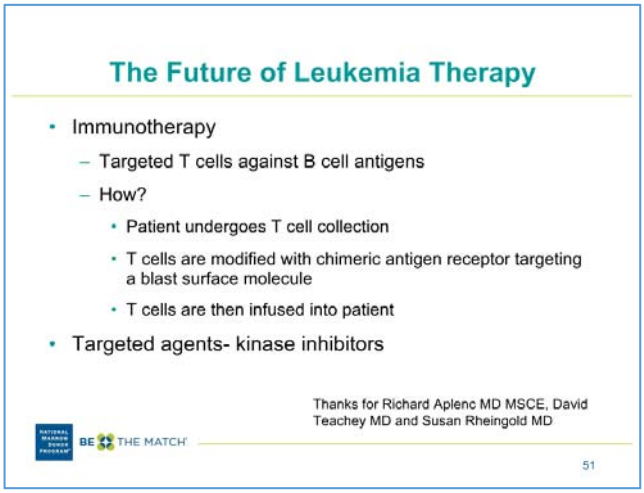
Diapositiva 48
De modo que, en conclusión, la leucemia linfoblástica aguda es el cáncer infantil más común. La mayoría de los pacientes se pueden curar con quimioterapia. El trasplante de sangre y médula ósea se reserva para los pacientes con riesgo muy alto de recaida o que han recidivado y/o están en una segunda o tercera remisión. La enfermedad mínima residual ha pasado a ser uno de los marcadores pronóstico más importantes y es sumamente determinante en cuanto a quiénes puede recomendárseles un trasplante. Los pacientes con leucemia mielógena aguda pueden recibir un trasplante en la primera remisión según la citogenética y la respuesta a la quimioterapia.



Diapositiva 49
De modo que ¿cómo se convierte uno en hematólogo/oncólogo pediatra especialista en trasplantes? Después de terminar los estudios de medicina, se hacen tres años de residencia en pediatría y a esto siguen tres o cuatro años de especialización en hematología/oncología pediátrica y, en algunos centros, hay una especialización aparte en trasplantes. Por supuesto, se continúa aprendiendo toda la vida.



Diapositiva 50
¿Entonces qué aprendieron hoy? Cuáles son los síntomas de presentación comunes en las leucemias pediátricas. ¿Cuál es el factor pronóstico más importante en la LAL? ¿Qué pacientes con LMA pueden beneficiarse con un trasplante en la primera remisión? ¿Qué pacientes pueden no beneficiarse, y qué es el COG?



Diapositiva 51
El futuro del tratamiento de la leucemia parece bastante prometedor y, como vieron, la leucemia recidivante continúa siendo uno de los mayores problemas a pesar de las perspectivas relativamente favorables para la mayoría de los pacientes. Se están realizando estudios que estudian leucocitos T dirigidos contra ciertos antígenos de leucocitos B. Esto se hace mediante la extracción de linfocitos T del paciente. Esto se hace mediante un proceso llamado aféresis. Estos linfocitos T posteriormente se modifican con un receptor antigénico quimérico que se dirige a una molécula de superficie en sus blastos leucémicos, y estos linfocitos T posteriormente se infunden a los pacientes. Hay otros tratamientos dirigidos en desarrollo, tanto para la LMA como para la LAL. Queremos agradecer a algunos de mis colegas por facilitarme algunas de estas diapositivas de pacientes con leucemia.