



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**Evolución de pacientes pediátricos con leucemia aguda en recaída o resistente
sometidos al esquema IDaFLAG en el servicio de Hematología del Instituto
Nacional de Pediatría.**

**PARA OBTENER EL TITULO DE
HEMATOLOGA PEDIATRA**

PRESENTA

DRA. MARA NUÑEZ TOSCANO

**DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS**

**DRA. NORMA CANDELARIA LOPEZ SANTIAGO
CO-TUTOR DE TESIS**

**DRA. NORMA CANDELARIA LOPEZ SANTIAGO
ASESOR METODOLOGICO**

MEXICO D.F. ABRIL 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Evolución de pacientes pediátricos con leucemia aguda en recaída o resistente sometidos al esquema IDaFLAG en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS**

**DRA. NORMA CANDELARIA LOPEZ SANTIAGO
CO-TUTOR DE TESIS**

**DRA. NORMA CANDELARIA LOPEZ SANTIAGO
ASESOR METODOLOGICO**

Evolución de pacientes pediátricos con leucemia aguda en recaída o resistente sometidos al esquema IDaFLAG en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda es la neoplasia más frecuente en pediatría, representa aproximadamente el 30% de las neoplasias malignas diagnosticadas anualmente.

En México se reporta una incidencia de 34.5/1,000,000 de niños menores de 15 años para leucemia aguda linfoblástica (LAL) y 6.9/1,000,000 para leucemia aguda mieloide (LAM).

En el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría se diagnostican cerca de 60 leucemias por año; encontrándose dentro de las 5 primeras causas de diagnóstico nuevos al año.

Alrededor de 5 de los pacientes con leucemia presenta una enfermedad refractaria al tratamiento de novo que no responde a los tratamiento de primera línea y un 20-30% más tendrán riesgo de una recaída de la enfermedad en algún momento de la evolución. Una vez que esta situación se presenta, el pronóstico es muy sombrío con pocas posibilidades de obtener una segunda remisión con las drogas utilizadas en primera línea de tratamiento.

Se han utilizado diversos regímenes para inducir la segunda remisión, incluyendo esquemas con fludarabina y citarabina, mitoxantrona y citarabina e idarrubicina, fludarabina y dosis intermedias de citarabina y los resultados han sido comparables.

OBJETIVOS

Evaluar la respuesta clínica y hematológica al inducir la remisión completa continua (RCC) con un esquema a base de idarrubicina, fludarabina, citarabina y rescate con factor estimulante de colonias granulocíticas (IDaFLAG) en leucemias agudas refractarias a tratamiento ya sea de novo o posterior a una recaída.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia aguda refractaria sometidos al régimen IDaFLAG del 1º de enero de 2008 al 30 de diciembre de 2013 en el servicio de Hematología del INP. Se investigará la respuesta hematológica al esquema IDaFLAG, así como la citotoxicidad asociada, manifestada por la duración de las citopenias (neutropenia, trombocitopenia, anemia, etc.), presencia de infecciones asociadas, y el evento final ya sea RCC, persistencia de la enfermedad refractaria o muerte.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizarán análisis descriptivo de frecuencia de eventos, con medidas de tendencia central y dispersión.

PRESENTA:

DRA. MARA NUÑEZ TOSCANO. RESIDENTE DE HEMATOLOGIA.

TUTORES DE TESIS:

DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA, DRA. NORMA C. LOPEZ SANTIAGO.

ASESOR METODOLOGICO DRA. NORMA C. LOPEZ SANTIAGO

INDICE

Contenido	página
Resumen	3
Antecedentes	5
Justificación	12
Hipotesis	13
Objetivo primario	13
Objetivo secundario	13
Población	13
Criterios de exclusión	13
Criterios de eliminación	13
Métodos	14
Definiciones	14
Resultados	16
Discusión	18
Conclusiones	18
Referencias	19

ANTECEDENTES¹

La leucemia es el cáncer más frecuente en la infancia, con 3-4 casos por año por cada 100.000 niños menores de 15 años; representa el 30% de las neoplasias malignas diagnosticadas anualmente.¹ En el año 2000, unos 256.000 niños y adultos desarrollaron algún tipo de leucemia. La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más común que se diagnostica en los niños y representa 23% de los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años². La LLA se presenta con una tasa anual aproximada de 30 a 40 por millón de personas en los Estados Unidos. Al año, se diagnostica la LLA en aproximadamente 2.900 niños y adolescentes menores de 20 años en los Estados Unidos y, en los últimos 25 años, hubo un aumento gradual de la incidencia de LLA³. La incidencia de LLA en niños de dos a tres años es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi 10 veces mayor que la de los adolescentes de 16 a 21 años. La incidencia de LLA en niños hispanos parece ser la más alta (43 casos por millón); en niños blancos es sustancialmente más elevada que la de niños de raza negra, con una incidencia casi tres veces más alta en niños blancos de 2 a 3 años que en niños negros⁴.

En términos generales se define a la leucemia como una enfermedad genética adquirida que da lugar a un crecimiento clonal ocasionado por una transformación maligna de una célula madre hematopoyética o bien una célula en cualquier momento de su diferenciación, la cual muestra una disminución en la tasa de autodestrucción al igual que una diferenciación aberrante y un aumento en la capacidad de proliferación. Estos acontecimientos conllevan un aumento de su acumulación en la médula ósea y otros órganos debido a estas células malignas adquieren capacidad de proliferación fuera de su origen¹.

Algunos síndromes genéticos hereditarios o adquiridos se han relacionado con las neoplasias hematológicas¹, sin embargo la gran mayoría de pacientes con leucemia no tienen ningún antecedente que predisponga a la enfermedad (Cuadro 1.)

Cuadro 1: Enfermedades genéticas asociadas a leucemia aguda

- Síndrome de Down.
 - Síndrome de monosomía familiar 7.
 - Síndromes de inestabilidad cromosómica.
 - Anemia de Fanconi.
 - Disqueratosis congénita.
 - Síndrome de Bloom.
 - Síndromes de crecimiento y defectos de las vías de señalización de la supervivencia celular.
- Síndromes hereditarios
- Neurofibromatosis tipo 1 (particularmente la presencia de LMMJ).
 - Síndrome de Noonan (particularmente la presencia de LMMJ).
 - Neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann).
 - Síndrome de Shwachman-Diamond.
 - Anemia de Diamond-Blackfan.
 - Trastorno plaquetario familiar con propensión a presentar LMA.
 - Trombocitopenia amegacariocítica congénita.
 - Síndrome de la línea germinal CBL (en especial en la LMMJ).

Algunas otras enfermedades adquiridas también pueden predisponer a leucemia:

Anemia aplásica grave, hemoglobinuria paroxística nocturna, trombocitopenia amegacariocítica, monosomía 7 adquirida, aunque al igual que las enfermedades constitucionales arriba mencionada se presentan como un precedente esporádico en niños con leucemia aguda⁵.

El diagnóstico de leucemia se establece con la identificación de blastos en médula ósea: $\geq 30\%$ para LAL y $\geq 20\%$ para LAM de acuerdo a la clasificación del grupo Franco-Americano-Británico (FAB) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) respectivamente⁷.

En México se reporta una incidencia de 34.5/ 1,000,000 de niños menores de 15 años para LAL y 6.9 para LAM⁶.

En el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría se diagnostican cerca de 60 leucemias por año, que junto con otros tumores, representan el 20.5% de ingreso ocupando el primer lugar en los padecimientos atendidos en el Instituto.⁸

Cuadro 2. Diagnósticos más frecuentes en el INP, 2010.⁸

NUMERO	DIAGNOSTICO	%
1	TUMORES (NEOPLASIAS)	20.5
2	MALFORMACIONES CONGENITAS	16.1
3	ENFERMEADES DEL SISTEMA RESPIRATORIO	11.6
4	ENFERMEADES DEL SISTEMA DIGESTIVO	9.0
5	ENFERMEADES DE LA SANGRE	7.2

En el periodo comprendido entre los años 1987-2002 el Servicio de Hematología estudió en forma prospectiva 834 niños con diagnóstico de LA. El diagnóstico se estableció con base a las características clínicas y de laboratorio clasificándolo en diferentes estadios de acuerdo a estirpe celular y riesgo de recaída. En la primera etapa, de 1987 y 1989, las LAL se clasificaron en 5

grupos de acuerdo a marcadores de superficie y maduración: en nula, preB temprana, común, B, T. El 90% se clasificaron como de estirpe B informándose que la frecuencia de LAL de células B y preB es similar a la informada en la población caucásica en otros países, mientras que se observó una menor frecuencia de LAL de estirpe T (9.4%) y preB tardía(9%) en comparación con lo informado en países desarrollados. La mayoría de los pacientes de estirpe B tuvo LAL precursor de células B CD10+ (75%), conformando la conocida preponderancia de este subtipo en la infancia.⁹

Los regímenes actuales de quimioterapia han logrado más del 95% de remisión completa continua y hasta el 80% de supervivencia a más de 5 años en niños con LAL. Los resultados no son tan buenos en LAM donde los mejores resultados obtenidos por el grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM)^{10,11}, que reportan remisión completa en el 82% de los pacientes y una supervivencia a 5 años de 60%. Todos los esquemas de tratamiento contemplan una etapa de inducción a la remisión en la que se pretende disminuir la carga tumoral de 1×10^{12} a 1×10^9 , morfológicamente esto se traduce con una cuenta de blastos en médula ósea (MO) <5% a las 4-5 semanas de tratamiento considerada como remisión completa continua (RCC), lo que como se comentó previamente, se logra en un 95%-80% de pacientes con LAL y LAM respectivamente¹. El resto de los pacientes, 2-3% para LAL y 15% de LAM, tendrán una enfermedad refractaria de novo, es decir que desde su formación desarrollaron mecanismos de resistencia a la quimioterapia convirtiéndola en una enfermedad refractaria a tratamiento. Por otra parte, de los pacientes que lograron la RCC, aproximadamente un 20-40% de aquellos que obtuvieron la RCC tienen riesgo de recaída en algún momento de su evolución que puede suceder durante el tratamiento o después de que este ha llegado a su término.¹

La enfermedad en recaída se define como aquella en la que una vez que se obtuvo la RCC, se documenta nuevamente la presencia de >20% blastos en médula ósea o presencia de blastos en algún otro sitio fuera de esta. Los sitios más frecuentes de recaída extramedular son el sistema nervioso central (SNC) y testículo en niños, aunque puede presentarse a cualquier otro nivel. El paciente que recayó debe recibir un nuevo esquema de inducción a la remisión que puede ser con las drogas ya utilizadas en la primera línea de tratamiento o con drogas diferentes, e idealmente se debe de obtener una nueva remisión con <5% de blastos en MO o desaparición de los blastos cuando se trata SNC. Cuando esto no se logra se le conoce también como recaída refractaria al tratamiento.^{12,13}

Las fallas al tratamiento y las recaídas refractarias pueden ocurrir por falta de sensibilidad a las drogas citotóxicas, en este caso la terapia utilizada es incapaz de destruir a las células leucémicas y se habla de una enfermedad refractaria de novo; en el segundo mecanismo las células leucémicas son sensibles a la terapia administrada y se destruyen adecuadamente, sin

embargo su velocidad de proliferación es más rápida que la de las células normales y se recuperan antes que estas, repoblando nuevamente a la médula ósea en lugar de células normales; en el tercer mecanismo hay sensibilidad inicial al tratamiento pero en algún momento una célula desarrolla un “mecanismo de resistencia” y entonces surge una nueva proliferación clonal de esta célula pero ahora ya sin sensibilidad a la quimioterapia de primera línea; el último mecanismo ocurre durante el tratamiento o posterior al cese electivo de la quimioterapia, en la que una vez que el paciente se encuentra en vigilancia hay una nueva proliferación de la célula leucémica inicial. Esta resistencia a los tratamientos se relaciona con múltiples genes y rutas genéticas. Sin embargo en la mayoría de pacientes no es posible identificar la causa de la recaída y/o resistencia.¹⁴

El pronóstico para un niño con LLA cuya enfermedad recidiva depende de los siguientes factores¹:

- La edad de 10 años y más en el momento del diagnóstico se notificó como un factor pronóstico independiente de desenlace precario.
- El grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM)^{10,11} también notificó que los recuentos altos de blastos periféricos en el momento de la recaída (>10.000/ μ l) se relacionaron con resultados inferiores en pacientes con recaídas medulares tardías.

Las recaídas pueden ser tempranas consideradas como aquellas que ocurren \leq 18 meses de remisión tienen una evolución peor que las recaídas posteriores; por otra parte las recaídas medulares tienen una evolución peor que las recaídas extramedulares aisladas. Por ejemplo, las tasas de supervivencia después de una recaída medular son menores de 20% en los pacientes con recaídas en MO que se presentan dentro de los 18 meses del diagnóstico y hasta 40 a 50% para aquellos cuyas recaídas se presentan después de más de 36 meses desde el diagnóstico¹⁵. Para los pacientes con recaídas aisladas del sistema nervioso central (SNC), las tasas de supervivencia general (SG) para las recaídas tempranas son de 40 a 50% y de 75 a 80% para aquellos con recaídas tardías (>18 meses del diagnóstico)¹⁵. Paradójicamente, los pacientes con recaídas combinadas en la médula ósea y extramedulares tienen una mejor evolución que los que tienen recaídas aisladas en la médula ósea. No hay datos que prueben que la detección temprana de la recaída mediante la vigilancia frecuente (recuentos sanguíneos completos o pruebas de médula ósea) en los pacientes que no están en tratamiento mejore el desenlace.¹

Un pequeño número de pacientes tienen cambios citogenéticos respecto al diagnóstico (30%); TEL-AML1 se presenta en el 24%, cromosoma Philadelphia (+) en el 12%. La activación de diferentes oncogenes da origen a mecanismos de resistencia: como C-myc. Las alteraciones TP53 (mutaciones o alteraciones del número de copias) se observan en aproximadamente 11% de

los pacientes de LLA en la primera recaída y se relacionaron con una tasa inferior de fracaso de la reinducción (alteración de TP53 de 38.5% VS TP53 tipo salvaje de 12.5%) y supervivencia sin complicaciones (SCC) (alteración de TP53 del 9% VS TP53 tipo salvaje de 49%), de las cuales aproximadamente la mitad se observa por primera vez en el momento de la recaída.¹⁶

CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS¹

La sintomatología en las recaídas es menos prominente y en ocasiones inexistente en relación a la presentada en el diagnóstico inicial.

Es por ello que se debe ser cuidadoso en el examen físico, y la documentación de los sitios donde puede haber recaída es obligatorio, esto incluye; aspirado de médula ósea, punción lumbar, imagen de neuroeje, testículos, ojo y de órganos linfáticos (bazo, hígado, timo, nódulos linfáticos)¹.

En cuanto a la morfología y el inmunofenotipo durante la recaída usualmente no son diferentes del diagnóstico inicial. En 1/3 de los pacientes L1 comparten L2 (FAB).¹²

Algunos autores han demostrado cambios en la expresión de los marcadores celulares (25-50% de los pacientes que mostraban interlinaje).¹⁷

Lo más comúnmente detectado es que tengan un inmunofenotipo menos diferenciado con la pérdida del HLADR o el antígeno CD10, pudiéndose clasificar como de linaje mixto, bifenotípicas o híbridas.¹⁷

TIEMPO DE RECAÍDA.¹

Los pacientes que recaen durante el periodo de la quimioterapia tienen menos probabilidad de alcanzar la remisión que pacientes que recurre post cese de quimioterapia debido a la mayor probabilidad de haber desarrollado mecanismo de resistencia a pleiotrópicos.¹⁸ La respuesta a la terapéutica secundaria de salvamento depende de si se trata de una leucemia con clonas resistentes de novo y de la época de la recaída. Los niños que no responden o que recaen mientras están recibiendo quimioterapia intensiva particularmente durante el primer año de evolución, tienen menor probabilidad de lograr una segunda remisión comparados con los pacientes que recaen en una época posterior (36%-53% vs 74%-81%).¹⁵ El Children's Cancer Group (CCG) ha confirmado que las recaídas tardías >36 meses del diagnóstico están asociados con un segundo mejor periodo libre de enfermedad y supervivencias superiores a 6 años, en contraste con recaídas < 18 meses. BFM^{11,12} reportaron 10 años de supervivencia libre de enfermedad en 38% de los pacientes con recaída tardía a medula ósea (>30meses del diagnóstico) y 10% en pacientes con recaídas tempranas (<18m del diagnóstico).

El pronóstico de niños que no logran la remisión o que recaen con quimioterapia de primera línea es muy malo. Después de una recaída, es poco probable que la quimioterapia sola pueda lograr la curación; la revisión de los resultados de los estudios 251, 213 y 2861 por el CCG entre 1979 y 1989, mostró que sólo el 12 % (DE +/- 2%) estaban vivos tres años después de una recaída o de haber tenido una falla terapéutica al tratamiento de línea frontal ¹⁵ y en el estudio más reciente del CCG conducido entre 1989 y 1995 sólo se había logrado una ligera mejoría en la supervivencia a 17% (DE +/- 2%). La tasa de supervivencia en algunos reportes reciente es sólo de 21% a 33%. En estas publicaciones, el único indicador con capacidad predictiva en cuanto a la supervivencia, fue la duración de la primera remisión completa. La supervivencia a 3 a 5 años de seguimiento también es diferente variando entre 10% a 24% vs 40% a 75% respectivamente.¹⁹

Se han utilizado diversos regímenes para inducir la segunda remisión, incluyendo esquemas con fludarabina-citarabina, mitoxantrona-citarabina-idarrubicina, fludarabina y dosis intermedias o altas de citarabina con resultados comparables. La adición de daunorrubicina liposomal a fludarabina y citarabina es un esquema que se está utilizando actualmente, para tratar de mejorar la remisión completa y al mismo tiempo minimizar los efectos cardiotóxicos de la droga.

La opción de tratamiento estándar para la terapia de reinducción cuando hay recidiva de a médula ósea es la siguiente:²⁰

1. Quimioterapia.
2. Trasplante de células progenitoras hematopóyeticas (TCPH).

Quimioterapia de reinducción es el tratamiento inicial de la recaída y consta de terapia de inducción para lograr una RC2. Mediante un régimen de reinducción de cuatro fármacos (similar al administrado a pacientes de riesgo alto recién diagnosticados) o un régimen alternativo que incluye dosis altas de metotrexato y dosis altas de citarabina, aproximadamente 85% de los pacientes con recaída temprana en la médula ósea logran una segunda remisión completa (RC2) al final del primer mes de tratamiento; Los pacientes con recaída temprana de LLA de células T en la médula tienen una tasa más baja de logro de una RC2 morfológica (aproximadamente 70%) que aquellos con recaídas tardías en la médula (aproximadamente 95%).²¹

En un ensayo aleatorizado llevado a cabo en el Reino Unido con pacientes de LLA recidivante, se comparó la reinducción con una combinación de cuatro medicamentos usando idarrubicina vs mitoxantrona. Se notificó una mejoría pronunciada en cuanto a la SG en el grupo de mitoxantrona (69% VS 45%, P = 0.007) con una disminución en segundas recaídas. El beneficio potencial de la mitoxantrona en los regímenes para la LLA recidivante requiere mayor investigación.²² Se informó que otras combinaciones de fármacos inducen

remisiones en los pacientes con LLA con recidivas múltiples o resistentes. Se notificó que la combinación de clofarabina, ciclofosfamida y etopósido indujo la remisión en 44 a 56% de los pacientes con enfermedad resistente o recidivante. En comparación con los pacientes con fenotipo de precursor de células B, los pacientes con recaída de LLA de células T tienen tasas mucho más bajas de logro de RC2 con regímenes estándar de reinducción. El tratamiento de niños con LLA de células T que recidiva en la médula ósea con monoterapia usando la sustancia selectiva de células T como la nelarabina, resultó en tasas de respuesta de aproximadamente 50%. La combinación de nelarabina, ciclofosfamida y etopósido produjo remisiones en pacientes con LLA de células T recidivante o resistente al tratamiento.²³

Terapia de posreinducción (segunda remisión completa)²⁴.

El tratamiento después de la RC2 para pacientes que presentan recidiva en la médula ósea (ya sea aislada o combinada) mientras están en tratamiento o dentro de los seis meses de haberlo descontinuado, por lo general incluye trasplante de células madre hematopoyético (TCMH). Según lo notificado por la mayoría de los estudios, los pacientes con fenotipo precursor de células B con recaída temprana en la médula ósea que reciben un trasplante alogénico de hermano idéntico compatible con antígeno del leucocito humano (HLA) o de un donante compatible no emparentado en la segunda remisión gozan de una supervivencia más larga sin leucemia, en comparación con un abordaje quimioterapéutico. Sin embargo, incluso con trasplante, la tasa de supervivencia para los pacientes con recaídas tempranas en la médula ósea es inferior a 50%.

IDaFLAG²⁵.

Protocolos terapéuticos como el IDaFLAG se han postulado como regímenes de quimioterapia de inducción en caso de LMA / LAL recaída o resistentes, dado que el manejo de leucemia aguda en recaída o refractaria es difícil y dado que la tasa de remisión y duración de esta es corta. En el 2006 se propuso un régimen con eficacia alta y una toxicidad baja útil para citorreducción, especialmente en los candidatos para alo-TCPH. Existe poca bibliografía en pediatría acerca de su uso, eficacia y seguridad. Tanto en el paciente con poca sensibilidad a la quimioterapia de primera línea, como en el paciente que presenta recaídas, es necesario utilizar estrategias particulares para el tratamiento, ya sea utilización de quimioterapia múltiple combinada con dosis altas de las drogas utilizadas en primera línea, o bien con la incorporación de drogas no utilizadas con anterioridad. El surgimiento de nuevas drogas y la combinación de ellas ha dado la oportunidad de obtener nuevamente la RCC en pacientes que previamente mostraron resistencia, con lo que se ha logrado obtener la remisión en pacientes que habían sido refractarios al tratamiento de

primera línea, y de esta forma establecer tratamientos más intensivos durante el período de remisión.

Tal es el caso de la asociación de idarrubicina, fludarabina y citarabina a dosis altas, combinación inicialmente utilizada para el tratamiento de LAM refractaria, pero que actualmente se ha utilizado en LAL resistente a quimioterapia convencional. El Ara-C es un eficaz agente quimioterapéutico usado en leucemia mieloblástica aguda (LMA). Las altas dosis de Ara-C (HiDAC) en diversos regímenes se ha encontrado eficaz en casos refractarios / recaída. La combinación con fludarabina incrementa el contenido de Ara C de dos a 7 veces en las células leucémicas y su toxicidad se incrementa posterior a la administración de Ara C, adicionando idarrubicina al régimen dando el nombre de IDAFLAG, dado que se administra en conjunto con factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (FEC-GM).

PREGUNTA

- ¿El esquema de IDaFLAG es útil para inducir remisión en niños con leucemia aguda refractaria?

JUSTIFICACION

- Los esquemas actuales de quimioterapia utilizados en el tratamiento de niños con leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica, incluyen combinaciones múltiples de drogas que son utilizadas en esquemas de primera línea. Aún así, hay un número de pacientes que presentan recaídas con transformación a una enfermedad resistente a drogas. Para el tratamiento en estas condiciones se han propuesto nuevas drogas, utilizadas como monodroga o combinación de drogas nuevas y dosis altas de otras ya utilizadas. Es necesario contar con un esquema de tratamiento alternativo a los actualmente utilizados, para pacientes con leucemia aguda en recaída o refractaria. En nuestro medio la disponibilidad restringida de nuevas drogas nos obliga a recurrir a la segunda alternativa, por lo que se ha iniciado un esquema ya previamente utilizado con éxito en pacientes adultos, IDAFLAG, para probar su utilidad en pacientes pediátricos.

HIPOTESIS

Los niños con LAL refractaria a otras terapéuticas, lograrán la remisión hematológica posterior a recibir IDaFLAG.

OBJETIVO PRIMARIO

Establecer la respuesta clínica y hematológica (RCC) bajo régimen IDaFLAG en pacientes con leucemias agudas refractarias o en recaída.

OBJETIVO SECUNDARIO

Identificar la severidad y duración de la neutropenia posterior al esquema IDaFLAG leucopenia/neutropenia.

Describir los eventos asociados al período de recuperación hematológica (infecciones, trombocitopenia, anemia).

POBLACION

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia aguda refractaria sometidos al régimen IDaFLAG del 1°. Enero de 2008 al 31 diciembre de 2013 en el servicio de Hematología del INP.

EXCLUSION

Pacientes que solo hayan recibido los dos primeros días de IDaFLAG, y que haya sido necesario suspenderlo por alguna complicación aguda (fiebre, hemorragia, etc.).

ELIMINACION

No existen criterios de eliminación

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a que esta terapia se empezó a utilizar en un grupo de pacientes con enfermedad refractaria y ya sin otra alternativa de tratamiento como "terapia compasiva" en pacientes terminales hace 4 años, se incluirá a todos los pacientes que la han recibido en este período de tiempo para poder evaluar sus resultados. El número de pacientes con leucemia refractaria que han sido tratados con IDaFLAG en el Servicio de Hematología es de 1-3/ año y se estudiarán los 4 años en que este esquema se ha utilizado, se incluirá al total de pacientes que han recibido este esquema

METODOS

Estudio observacional descriptivo retrospectivo longitudinal.

Se revisará a los pacientes con leucemia refractaria de novo y leucemia en recaída refractaria que hayan sido tratados con IDaFLAG en el periodo de estudio.

Se solicitará una biometría hemática previo al inicio del esquema IDaFLAG así como una posterior con toma de medula ósea para valorar la respuesta.

Se identificarán los siguientes eventos:

Duración de la anemia.

Duración de la neutropenia.

Duración de la trombocitopenia.

Número de ciclos administrados.

Complicaciones asociadas como; infecciones, hemorragia, uso de antibióticos.

Otras como; requerimientos trasfusionales (concentrado eritrocitario, concentrados plaquetarios, plasma fresco congelado, crioprecipitados).

Remisión completa continua.

Tiempo para documentar la remisión.

Duración de la RCC.

Muerte.

DEFINICIONES

Leucemia en Recaída. Enfermedad en donde se consigue remisión completa (RCC); no existe evidencia de enfermedad y nuevamente se presentan datos de enfermedad en MO, SNC, testículo etc.

Leucemia Refractaria. Enfermedad en donde no logramos remisión completa.

Leucemia en recaída refractaria. Enfermedad en donde logramos remisión completa sin embargo presenta datos de enfermedad la cual no consigue nueva remisión.

Remisión completa continua. Periodo donde no evidenciamos datos de enfermedad en medula ósea o extramedular.

Supervivencia. Periodo libre de enfermedad.

IDaFLAG

- 30 mg/m² de Fludarabina; VO durante 5 días.
- 2 g/ m² de Citarabina; IV durante 5 días consecutivos.
- 12 mg/ m² de Idarubicina; IV durante 3 días consecutivos.
- 300 mg/ m² FEC- GM; SC del día 0 hasta obtener una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) > 500.

EFFECTOS ADVERSOS DESCRITOS DE ACUERDO A NATIONAL CANCER INSTITUTE¹.

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
HEMOGLOBINA (ANEMIA)	Normal- 10 g/dL	10-8 g/dL	8-6.5 g/dL	<6.5 g/dL
LEUCOCITOS (LEUCOPENIA)	Normal- 3000/mm ³	3000- 2000/mm ³	2000- 1000/mm ³	< 1000/mm ³
NEUTROFILOS (NEUTROPENIA)	Normal- 1500/mm ³	1500- 1000/mm ³	1000- 500/mm ³	< 500/mm ³
PLAQUETAS (TROMBOCITOPENIA)	Normal- 75000/mm ³	75000- 50000/mm ³	50000- 25000/mm ³	< 25000/mm ³

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará un análisis descriptivo de frecuencia de eventos, se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión y se buscará si hubo diferencia en los parámetros hematológicos después de la aplicación de IDaFlag.

RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 6 corresponden al sexo femenino que representó el 60% de los pacientes. El promedio de edad fue de 11.9 ± 3.73 años.

El sesenta por ciento corresponde a leucemia aguda linfoblástica y el 40% a leucemia mieloblástica. El setenta por ciento de los pacientes se encontraban en recaída refractaria mientras que el treinta por ciento de los pacientes presentaban falla al tratamiento.

El número de ciclos recibidos de IDaFlag en 4 pacientes fue de un ciclo, en 5 pacientes fue de dos ciclos y en un paciente de 3 ciclos.

El periodo de tiempo para la aplicación del IDaFlag fue de 25 meses (mediana) con un periodo mínimo de 3 y un máximo de 91 meses.

En la tabla 1 se muestran los resultados algunos parámetros de las biometrías hemáticas basal y posteriores a cada aplicación del IDaFlag.

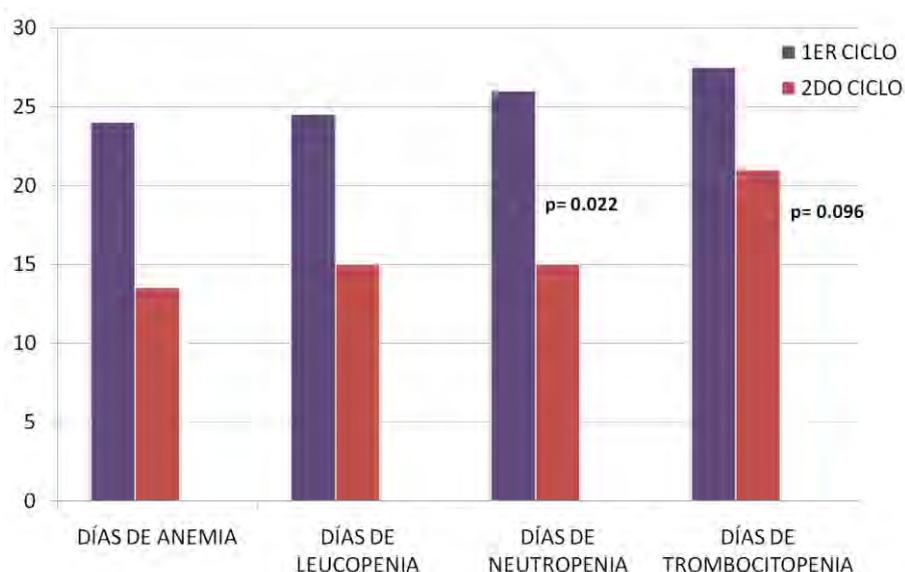
Tabla 1. PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS.

BASAL	IDaFLAG 1	IDaFLAG 2	IDaFLAG 3	p =
Hb (g/dL)	9.5* (7.2-13.3)	10* (8.7-12.8)	9.6 (7.7-15)	*0.070
HTO (%)	27.5 (20-38)	28 (24-37)	28 (22-44)	
LEUCOCITOS (mm ³)	2700 (1200-23000)	5900 (1800-4700)	4100 (100-25400)	
NEUTROFILOS (mm ³)	695 (100-14400)	5000 (900-41800)	2650 (100-21800)	
LINFOCITOS (mm ³)	1162 (100-2900)	756 (100-2400)	1200 (0-2000)	
MONOCITOS (mm ³)	100 (0-576)	375 (0-2900)	200 (0-1500)	
PLAQUETAS (mm ³)	110500 (14000-367000)	139000* (20100-505000)	17500* (4000-120000)	*0.066

*Prueba de t-Pareada.

Posterior a la aplicación del primer ciclo del medicamento, el cien por ciento de los pacientes se encontraba en remisión hematológica. El periodo de tiempo para alcanzarla fue de 25 días (mediana), con un intervalo de 20-63 días. La duración de la remisión fue de 31 días (mediana) con un intervalo de 1-235 días. En la figura 1 se muestra el número de días que duraron las diferentes citopenias entre la aplicación de cada ciclo de IDaFlag.

Figura 1.



En todos los casos, las citopenias tuvieron una menor duración después de la aplicación del segundo ciclo de IDaFlag.

El uso de FEC-GM fue necesario en un periodo de 26 días (mediana) con un intervalo de 13 a 42 posterior al primer ciclo, mientras que después del segundo ciclo fue de 15 días (mediana), con un intervalo de 7 a 24, $p= 0.009$.

En cuanto a infecciones, el 50% de los pacientes presentó colitis neutropénica, 30% sepsis grave y 20% celulitis.

La presencia de infección posterior al primer ciclo fue de 13 días (mediana) con un intervalo de 2 a 25 días, mientras que vs una mediana de 6 días posterior a la aplicación del segundo ciclo $p= 0.017$.

El periodo de uso de antibiótico fue de 13 días (mediana) con un intervalo de 7 a 43 posterior al primer ciclo vs 4.5 días (mediana) posterior al segundo ciclo, sin embargo, no hubo diferencia significativa ($p=0.536$). El cien por ciento de los pacientes se recibieron meropenem asociado a otro antibiótico, a vancomicina el 60%, a fluconazol el 50% y a teicoplanina el 30%.

En cuanto al uso de hemoderivados, el número de concentrados eritrocitarios fue desde 2 hasta 19 por paciente, concentrados plaquetarios desde 0 hasta 35 por paciente, mientras que los plasmas frescos congelados se utilizaron desde 0 hasta 5 por paciente; no se utilizaron crioprecipitados.

Cincuenta por ciento de los pacientes continúan vivos y libres de enfermedad, de ellos 3 continuaron con quimioterapia y 2 pacientes entraron en la unidad de trasplante del Instituto.

DISCUSION

El paciente que se encuentra en falla al tratamiento tradicional o que presenta una recaída refractaria cuenta con diversos esquemas para tratar de inducir remisión; en esta serie, con el esquema de IDaFLAG observamos que los pacientes lograron una remisión hematológica posterior a la aplicación del primer ciclo, aunque algunos antecedentes en la literatura publicada han registrado citopenias en donde las complicaciones pueden conllevar a la muerte del paciente.

Por otra parte, es importante mencionar que las citopenias fueron significativamente menores en los pacientes en los que se aplicaron un número mayor de ciclos de quimioterapia, esto probablemente por la erradicación de clonas malignas posterior a su aplicación, lo que coincide con el menor número de días de aplicación de FEC-GM.

Así mismo las infecciones fueron consistentemente abdominales y se observó que fueron de una manera más temprana en aquellos pacientes que recibieron más de un ciclo.

Es importante destacar que la duración de la remisión fue de 31 días lo que nos permitió ofrecer una opción terapéutica más a estos pacientes; ya fuera quimioterapia o un TCPH.

CONCLUSIONES

En los pacientes que fueron sometidos al esquema IDaFLAG se logró remisión hematológica en enfermos con leucemia aguda linfoblástica o mieloblástica en recaída refractaria o en falla a tratamiento; lo que nos permite considerar al IDaFlag como una opción terapéutica en estos casos, sin embargo, debe tenerse en cuenta que la remisión observada es corta por lo que se debe vigilar al paciente para ofrecer alguna otra opción terapéutica.

Se observó que debido a la duración de las citopenias, se debe ser enérgico en la vigilancia del paciente para disminuir las complicaciones que se puedan

presentar, como las infecciones, que se observaron de una manera más temprana en aquellos pacientes en los que se administró un número mayor de ciclos.

REFERENCIAS

1. National Cancer Institute. Agosto 2013; www.cancer.gov
2. Childhood cancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, Md: National Cancer Institute, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013, Section 28.
3. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al.: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 30 (14): 1663-9, 2012.
4. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649., pp 17-34.
5. Schwab CJ, Chilton L, Morrison H, et al.: Genes commonly deleted in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: association with cytogenetics and clinical features. *Haematologica* 98 (7): 1081-8, 2013
6. Mathers, Colin D, Cynthia Boschi-Pinto, Alan D Lopez and Christopher JL Murray (2001). "Cancer incidence, mortality and survival by site for 14 regions of the world.". Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 13 (World Health Organization).
7. American Journal of Therapeutics 13, 389–393 (2006) IDA-FLAG Regimen for the Therapy of Primary Refractory and Relapse Acute Leukemia: A Single-Center Experience; Sinan Yavuz, Semra Paydas, Umut Disel, et al.
8. Guías de práctica clínica Instituto Nacional de Pediatría. 2010
9. Paredes Aguilera. Tratamiento de recaída en niños con leucemia aguda mielogena, *Rev Hematol Mex* 2011;12(Supl. 1):S13-S16
10. Reismüller B, Attarbaschi A, Peters C, et al.: Long-term outcome of initially homogenously treated and relapsed childhood acute

- lymphoblastic leukaemia in Austria--a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. *Br J Haematol* 144 (4): 559-70, 2009.
11. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24 (2): 265-84, 2010.
 12. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al.: Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 22 (12): 2142-50, 2008.
 13. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al.: How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 120 (14): 2807-16, 2012
 14. Buchanan GR, Rivera GK, Pollock BH, et al.: Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: a Pediatric Oncology Group Study. *Cancer* 88 (5): 1166-74, 2000.
 15. Freyer DR, Devidas M, La M, et al.: Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 117 (11): 3010-5, 2011
 16. Hof J, Krentz S, van Schewick C, et al.: Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29 (23): 3185-93, 2011
 17. Paganin M, Zecca M, Fabbri G, et al.: Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 22 (12): 2193-200, 2008
 18. Saarinen-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, et al.: Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic data. *J Clin Oncol* 24 (36): 5750-62, 2006.
 19. Sramkova L, Muzikova K, Fronkova E, et al.: Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 48 (1): 93-100, 2007.
 20. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al.: Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 23 (31): 7942-50, 2005.

21. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al.: Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 28 (14): 2339-47, 2010.
22. Parker C, Waters R, Leighton C, et al.: Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet* 376 (9757): 2009-17, 2010.
23. Commander LA, Seif AE, Insogna IG, et al.: Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Br J Haematol* 150 (3): 345-51, 2010
24. Hahn T, Wall D, Camitta B, et al.: The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 11 (11): 823-61, 2005
25. Domínguez Senín L, et al. Efectividad y seguridad del régimen FLAG-IDA en leucemias agudas resistente o recidivante. *Farm Hosp.* 2011