



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE ONCOLOGÍA

TÍTULO DEL PROYECTO:

**USO DE BLINATUMOMAB Y TRASPLANTE DE CELULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS COMO TRATAMIENTO  
EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA  
REFRACTARIA.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:  
ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. JULIO FRANCISCO GODOY FERNÁNDEZ  
MÉDICO RESIDENTE DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

QUERÉTARO, QUERÉTARO, OCTUBRE DE 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Investigador Responsable**

Dr. Martín Pérez García  
Jefe de Clínica 1  
Hospital Infantil Teletón de Oncología  
Tel: 442 235 57 00 extensión 5731  
mperezg@hospitalteleton.org.mx

**Coinvestigador Responsable**

Dra. María del Pilar Cubría Juárez  
Oncóloga Pediatra  
Hospital Infantil Teletón de Oncología  
Tel: 442 235 57 00 extensión 5732  
cubria@hospitalteleton.org.mx

**USO DE BLINATUMOMAB Y TRASPLANTE DE CÉLULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS COMO TRATAMIENTO EN  
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA  
REFRACTARIA**

## INDICE

1. MARCO TEORICO .....	5
1.1 Fisiopatología de Recaída.....	5
1.2 Definiendo Recaída.....	8
1.3 Tratamiento de recaída/refractoriedad (R/R) .....	9
1.4 Indicaciones de TCPH.....	16
1.5 Enfermedad mínima residual (EMR).....	16
1.6 Inmunoterapia en LLA .....	17
1.7 Experiencia pediátrica con blinatumomab .....	18
1.8 Efectos secundarios asociados a blinatumomab .....	19
1.9 Mecanismos de resistencia al blinatumomab .....	21
1.10 Combinación: blinatumomab + TCPH.....	21
2. JUSTIFICACIÓN.....	22
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	22
4. OBJETIVOS .....	22
4.1 Objetivo Primario.....	22
4.2 Objetivos Secundarios.....	22
5. METODOLOGIA .....	23
5.1 Diseño del estudio.....	23
5.2 Lugar de realización .....	23
5.3 Tamaño y cálculo de la muestra.....	23
5.4 Criterios de selección .....	23
5.5 Análisis estadístico.....	24
6. CONSIDERACIONES ETICAS .....	24
7. DESCRIPCION DE VARIABLES .....	25
7.1 Variables dependientes.....	25
7.2 Variables independientes .....	26
8. METODOLOGÍA DE DESARROLLO .....	26
9. RESULTADOS .....	27
10. ANALISIS Y DISCUSION.....	32
11. CONCLUSION.....	33
12. CRONOGRAMA .....	33
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	34

## 1. MARCO TEORICO

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la primera causa de cáncer en la población pediátrica en México. Sin embargo, hasta 4,7% de estos pacientes abandonan el tratamiento, siendo esto y las recaídas uno de los retos más importantes en su tratamiento. A pesar de que el tratamiento de LLA ha mejorado en las últimas décadas, los casos de recaídas siguen siendo más común comparado con los nuevos casos de otras neoplasias pediátricas incluyendo tumores sólidos. En México son pocos los centros especializados en terapias inmunológica tanto celular como con disponibilidad de anticuerpos monoclonales. En el Hospital Infantil Teletón de Oncología (HITO), se encuentran ambas terapias como posibilidad de tratamiento para pacientes con Leucemias agudas. (1)

### 1.1 Fisiopatología de Recaída

La recaída en pacientes con LLA es el principal obstáculo para la curación (10 a 15%). La evaluación de enfermedad mínima residual y análisis genético molecular proporciona evidencia que ayuda a determinar el origen celular de la recaída, evidenciando que probablemente sea el resultado de la selección de un clon presente en el diagnóstico inicial en lugar de la generación de un nuevo clon por mutación, es decir se deben mayormente a clonas ancestrales que a un origen clonal nuevo (figura 1). (15)

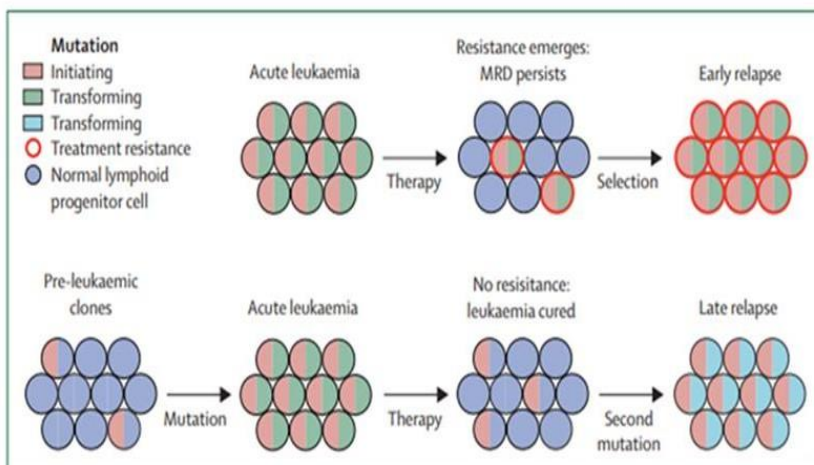
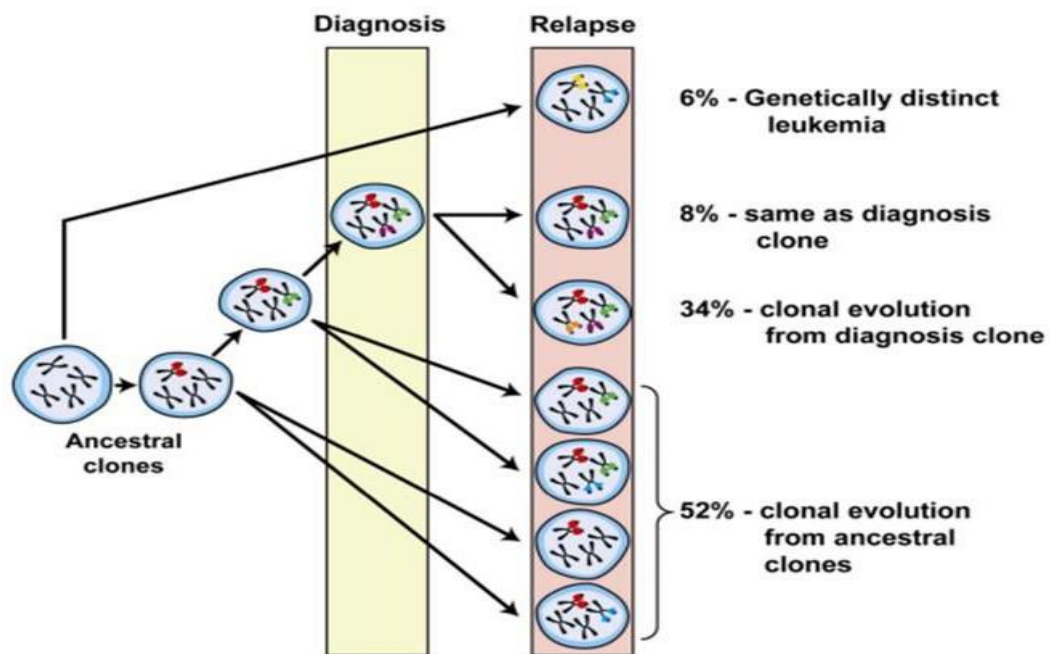


Figura 1. Arriba: Puede surgir una recurrencia temprana debido a la selección de células leucémicas resistentes durante la terapia de primera línea. Abajo: puede surgir una recurrencia tardía como un segundo evento transformador independiente en un clon pre-leucémico subyacente.

Evidencia de lo anterior, en un análisis genómico de recaídas realizadas por el departamento de patología en el St Jude Children's Research Hospital, la mayoría de estas recaídas albergaron al menos algunas de las anomalías en el número de copias de ADN (CNA) presentes en la muestra de diagnóstico emparejada (88,5%), lo que nos sugiere un origen clonal común. Sin embargo, el 91,8% mostró un cambio en el patrón de CNA desde el diagnóstico hasta la recaída, 34% de ellas adquirieron nuevos CNA, 12% mostró pérdida de lesiones presentes en el momento del diagnóstico y en 46% de ellas, ambas adquirieron nuevas lesiones y pérdidas presentes en el momento del diagnóstico. En 11% de las muestras con recaída, todas las CNA presentes en el momento del diagnóstico se perdieron, lo que aumenta la posibilidad que la recaída represente la aparición de una segunda leucemia no relacionada (Figura 2). (3)



**Figura 2.** Relación clonal de muestras de diagnóstico y recaída en LLA. La mayoría de los casos de recaída tienen una clara relación con el clon leucémico del diagnóstico de presentación, ya sea que surja a través de la adquisición de lesiones genéticas adicionales, o más comúnmente, que surgen de un clon ancestral (prediagnóstico). En el último escenario, el clon de recaída conserva algunas, pero no todas las lesiones encontradas en la muestra diagnóstica, al tiempo que adquieren nuevas lesiones. Los estudios revelaron que en la mayoría de los casos el clon de recaída existe como un sub clon menor dentro de la muestra diagnóstica antes del inicio de la terapia. En solo una minoría de TODOS los casos el clon de recaída representa la aparición de un segundo clon genéticamente distinto y no relacionado.

Por otro lado, alteraciones en el ADN como la expresión de isoformas dominantes negativas de Ikaros 6 y 8 se han asociado con un alto riesgo de recaída y muerte, debido a que estas isoformas interrumpen la diferenciación y proliferación de células linfoides.

En México, Reyes León et al, documentaron la expresión de las isoformas Ik6 e Ik8 y su asociación con recaída y muerte en pacientes con LLA con el objetivo de conocer la frecuencia de estas isoformas en pacientes tratados dentro del Programa Nacional de Seguro Médico Popular para determinar si existía una asociación con la supervivencia libre de recaídas, la supervivencia libre de eventos y la supervivencia general y evaluar a la vez, su utilidad en la estratificación inicial de pacientes. Se utilizaron conjuntos de cebadores específicos y RT-PCR para analizar la expresión de Ik 6 y 8. Las transcripciones detectadas se clasificaron de acuerdo con los tamaños de las isoformas informados. Una banda no esperada de 300 pb de un paciente se analizó por secuenciación. Veintiséis pacientes de ciento trece estudiados, expresaron Ik6 y/o Ik8 y uno de ellos expresó una variante de Ik8 denominada Ik8-suprimida. Aunque la presencia de ellos no se asoció estadísticamente con una menor supervivencia libre de recaída ( $p = 0,432$ ), supervivencia libre de eventos ( $p = 0,667$ ) o supervivencia global ( $p = 0,531$ ). Se observó una supervivencia global inferior en pacientes que expresaron estas isoformas y mostraron riesgo alto o estándar por edad y recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico. De los veintiséis pacientes Ik6 + y/o Ik8 +, catorce no presentaron eventos adversos; seis de ellos fueron exclusivamente Ik6 + y/o Ik8 +, y ocho fueron positivos para las otras isoformas de Ikaros (Ik1, Ik2, Ik5, Ik3A, Ik4, Ik4A, Ik7). Concluyendo que la expresión de Ik6 e Ik8 no constituyó un factor pronóstico independiente de recaída o muerte relacionada con la enfermedad; por lo tanto, no se pudieron utilizar en la estratificación de riesgo inicial. (3)



## 1.2 Definiendo Recaída

El Children Oncology Group (COG) y el grupo Berlin-Frankfurt Münster (BFM) desarrollaron los criterios formales de riesgo para la estratificación de LLA en recaída, con intención de identificar a los niños que pueden beneficiarse de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en vez de continuar con quimioterapia, una vez que se alcanza una segunda remisión (Tabla 1).

	MEDULA OSEA			COMBINADA			EXTRAMEDULAR	
	MUY TEMPRANO	TEMPRANO	TARDIO	MUY TEMPRANO	TEMPRANO	TARDIO	TEMPRANO	TARDIO
<b>BFM</b>								
PRIMERA REMISION	<18m	>18m y <6m S/TX	>6m S/TX	<18m	>18m y <6m S/TX	>6m S/TX	En TX o <6m S/TX	>6m S/TX
PRE B RIESGO	ALTO	ALTO	INTERMEDIO	ALTO	INTERMEDIO	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
PRE B TRATAMIENTO	TCPH ALLOGENICO	TCPH ALLOGENICO	MFD TCPH	TCPH ALLOGENICO	MFD TCPH, RT	QT, RT	QT, RT	QT, RT
CEL T RIESGO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	INTERMEDIO	ESTANDAR
CEL T TRATAMIENTO	TCPH ALLOGENICO	TCPH ALLOGENICO	TCPH ALLOGENICO	TCPH ALLOGENICO	TCPH ALLOGENICO, RT	TCPH ALLOGENICO, RT	QT, RT	QT, RT
<b>COG</b>								
PRIMERA REMISION	--	<36M	>36M		<36M	>36M	<18M	>18M
CEL PRE B y T RIESGO	--	ALTO	INTERMEDIO		ALTO	INTERMEDIO	INTERMEDIO	BAJO
CEL PRE B y T TRATAMIENTO	--	TCPH ALLOGENICO	MFD TCPH		TCPH ALLOGENICO, RT	MFD TCPH, RT	MFD TCPH, RT	QT y RT

**Tabla 1. Estratificación del riesgo y estrategia de tratamiento para leucemia linfoblástica aguda recidivante.** El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCHP) es el trasplante de células de los donadores familiares compatibles (MFD), donadores no emparentados o sangre del cordón umbilical. \* El COG no tenía grupo temprano. † El tiempo desde el diagnóstico utilizado en los estudios actuales como representante de la duración de la primera remisión

Los dos sistemas son bastante similares, pero tienen algunas diferencias significativas. El grupo BFM distingue entre recaídas de médula ósea de menos de 18 meses desde la primera remisión y recaídas que tienen más de 18 meses desde la remisión, pero menos de 6 meses sin terapia, mientras que el grupo COG no subdivide las recaídas de alto riesgo con la primera remisión antes de los 36 meses. Por otro lado, el grupo BFM clasifica las recaídas de LLA de células T como de mayor riesgo que las de linaje B, mientras que COG no separa linajes de célula T y

B en el momento de la recaída, aunque se encontró en revisiones retrospectivas de recaídas que el inmunofenotipo de las células T es desfavorable.

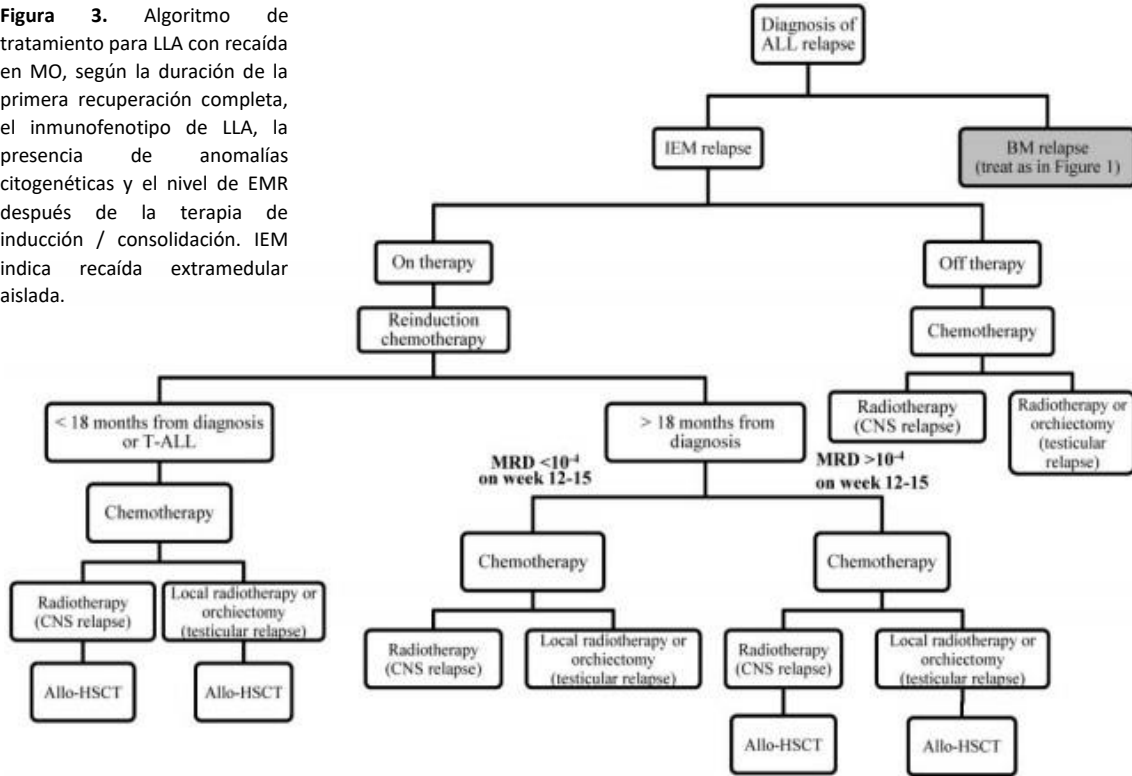
No se tomaron en cuenta otros factores de riesgo adverso descritos en la literatura en ninguno de estos sistemas, tales como: la terapia de alto riesgo inicial, el reordenamiento MLL, la translocación BCR-ABL y el sexo masculino. (4)

### **1.3 Tratamiento de recaída/refractariedad (R/R)**

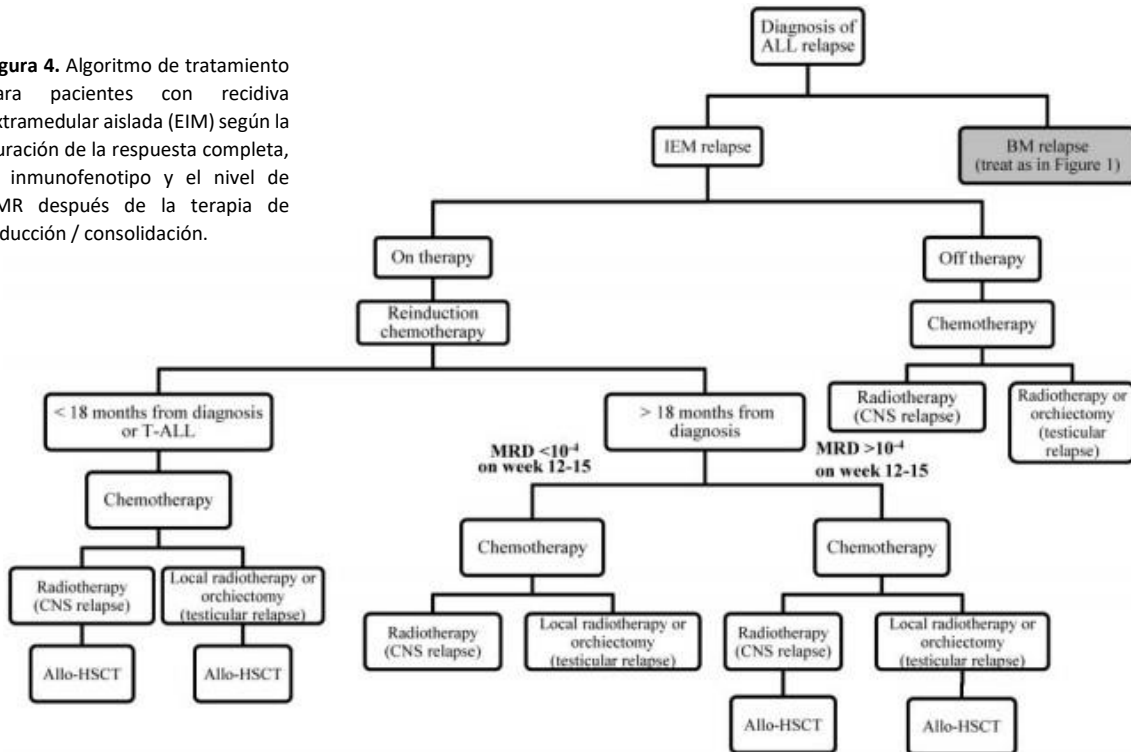
La causa más común de fracaso al tratamiento en LLA sigue siendo la recaída (15-20%). El tratamiento de esta implica factores como dosis más altas y programas más intensos de quimioterapia, los cuales terminan causando más efectos citotóxicos secundarios (3). La supervivencia de pacientes en recaída se puede predecir por el sitio a donde recae, duración de la primera remisión completa e inmunofenotipo de la LLA en recaída. Factores como la recaída temprana (<30 meses desde el diagnóstico) a medula ósea (MO), así como LLA-T son asociados a peor pronóstico en comparación con la recaída extramedular aislada o tardía (> 30 meses desde el diagnóstico). La persistencia de la enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción o de la consolidación predice un resultado precario por la mayor probabilidad de recaer, comparado con los pacientes que se encuentran en remisión molecular incluso después de un TCPH.

Idealmente se debe ofrecer la opción de TCPH a cualquier paciente con características de alto riesgo ya que estos pacientes son evidentemente incurables solo con quimioterapia. Por el contrario, se debe ofrecer tratamiento con quimioterapia a los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída tardía a MO y adecuada eliminación de la EMR. La opción de tratamiento local y sistémico debe utilizarse para pacientes con recaídas extramedulares, principalmente representada por radioterapia y, en caso de afectación testicular, por orquiectomía (Figuras 3 y 4). (17)

**Figura 3.** Algoritmo de tratamiento para LLA con recaída en MO, según la duración de la primera recuperación completa, el inmunofenotipo de LLA, la presencia de anomalías citogenéticas y el nivel de EMR después de la terapia de inducción / consolidación. IEM indica recaída extramedular aislada.



**Figura 4.** Algoritmo de tratamiento para pacientes con recidiva extramedular aislada (EIM) según la duración de la respuesta completa, el inmunofenotipo y el nivel de EMR después de la terapia de inducción / consolidación.



Los avances logrados en la comprensión de la biología de la enfermedad, han llevado al desarrollo de terapias dirigidas: Inhibidores de tirosina quinasa (TKI) dirigidos a la tirosina quinasa BCR-ABL1, anticuerpos monoclonales dirigidos a antígenos de superficie celular (CD19, CD20 y CD22), anticuerpos biespecíficos, antígeno quimérico, terapia celular con CAR-T. (tabla 2)

Target antigen	Mechanism of action	Commercial agent (trade name if applicable/available)	Experimental agent available for studies in children with leukemia	Status of clinical trial(s) in children
CD19	CAR-T	Tisagenlecleucel <sup>b</sup> (Kymriah <sup>TM</sup> )	Multiple products in development	Trials open/on-going and also complete
	BiTE	Blinatumomab <sup>b</sup> (Blincyto <sup>TM</sup> )		Trials open/on-going and also complete
CD20	MoAb	Rituximab (Rituxan <sup>TM</sup> )		
CD22	MoAb		Moxetumomab	Trial complete; compound not being further developed at this time
	ADC <sup>a</sup>		Epratuzumab	Trials complete
	ADC <sup>a</sup>		Inotuzumab	Trials open
	MoAb		Daratumumab	Trials planned
CD38	MoAb		Isatuximab	Trials planned
CD52	MoAb	Alemtuzumab (Campath <sup>TM</sup> )		Trial complete
CD33	ADC <sup>a</sup>	Gemtuzumab ozogamicin		No trials in ALL; trials complete and on-going in AML

**Tabla 2.** Nuevos agentes en uso y desarrollo para LLA y sus mecanismos de acción.

La FDA ha aprobado algunos tratamientos para LLA (R/R): blinatumomab en 2014, inotuzumab ozagamicina en 2017, tisagenlecleucel en 2017. La LLA R/R generalmente tiene mal pronóstico, con tasas de respuesta global (RG) del 25 al 50%. La quimioterapia citotóxica da como resultado tasas modestas de RC de 30 a 40% en la primera recaída y de 10 a 20% en las siguientes recaídas. Actualmente son pocos los pacientes que pueden ser incluidos en terapias puente para un TCPH (Figura 5) (5, 6, 7 y 8)

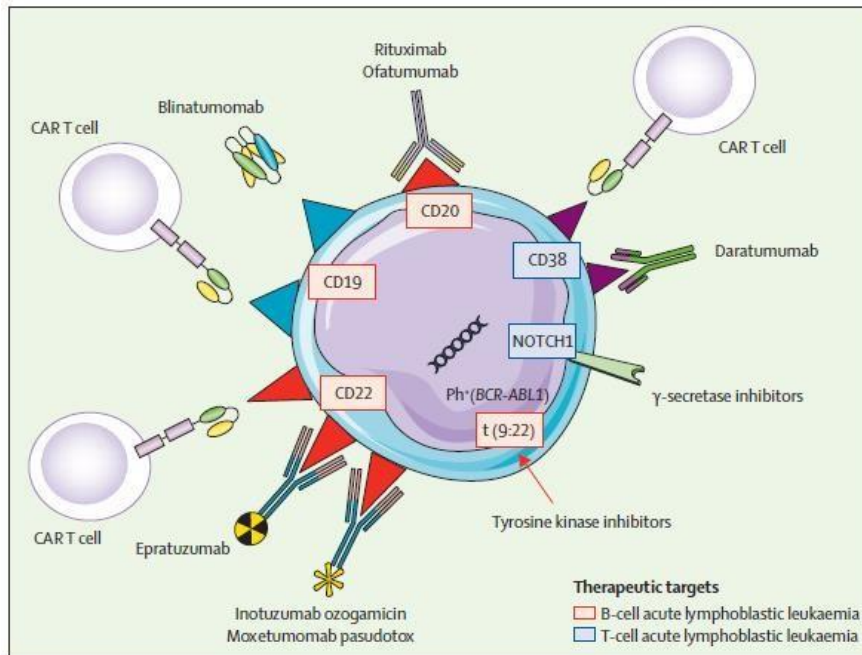


Figura 5: Nuevas terapias dirigidas para LLA (R/R)

El tratamiento de LLA R/R en pacientes pediátricos sigue siendo un desafío, por lo que continúan buscándose nuevas opciones de tratamiento. En los resultados publicados recientemente de terapias novedosas, se estudió el Bortezomib, un inhibidor de la proteasoma con actividad en LLA. Su adición a la quimioterapia de reinducción estándar en LLA R/R ha producido una muy buena tasa de respuesta, logrando una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación incompleta (CRI) de hasta 80% y sin inducir toxicidad excesiva. También se estudió la seguridad/eficacia de fludarabina, citarabina y el factor estimulante de colonias de granulocitos, con/sin idarrubicina (FLAG IDA) como terapia de rescate en pacientes con LLA R/R después de la primera recaída en el 68% y después de múltiples recaídas en el 32%. Se excluyeron la LLA de linaje mixto, LLA Filadelfia positivo o leucemias secundarias, logrando una remisión completa en 68% de los pacientes con una supervivencia global mejorada a cinco años del 23,9% +/- 6,9% ( $p = 0,001$ ). Sin embargo como en estudios previos, solo el 48% de los pacientes sobrevivieron hasta el TCPH, por lo que es importante continuar buscando regímenes de rescate con menor toxicidad y mayor eficacia. (9 y 10)

Si bien la intensificación de la terapia ha mejorado la supervivencia libre de eventos y supervivencia en niños recién diagnosticados con LLA, los resultados posteriores a la recaída siguen siendo deficientes. En un estudio del COG (CCG-1961), se documentó una supervivencia libre de eventos y supervivencia significativamente superior, con un régimen de intensificación post inducción (PII) versus una intensificación estándar para pacientes recién diagnosticados con LLA de alto riesgo y una respuesta medular rápida al día 7 (SSC / supervivencia 81,2% / 88,7% vs 71,7% / 83,4%, respectivamente). Se observaron hallazgos similares con factores pronósticos como el tiempo, sitio de recaída, edad e inmunofenotipo. Esto proporcionó una oportunidad para evaluar la supervivencia post recaída (PRS) en 272 pacientes, que habían recibido asignados al azar tratamiento inicial con intensidad estándar versus intensidad aumentada post inducción. La PRS fue peor para la recaída temprana frente a la tardía, de igual forma en médula ósea versus sitio extramedular, pacientes adolescentes versus edad más joven y linaje T versus B. Sin embargo, no hay una diferencia en PRS a los 3 años después de haber recibido PII versus intensificación estándar (36,4% 5,7% vs 39,2% 4,1% respectivamente). Se observaron hallazgos similares dentro de los subanálisis por tiempo y sitio de recaída, edad e inmunofenotipo. Estos hallazgos brindan información sobre mecanismos de recaída en LLA, y son coherentes con la aparición de un sub clon resistente que ha adquirido mutaciones espontáneas en gran parte independientes de la terapia inicial (NCT00002812). (11)

La recaída es el principal obstáculo para el éxito del TCPH en la era contemporánea, y este efecto suele ser más evidente en receptores de injertos de donantes haploidénticos. Informes publicados han descrito resultados comparables para receptores de injertos de hermanos donantes compatibles (MSD) y donantes compatibles no relacionados (UMD), con una SSC del 60 al 70%. (12,16)

Se ha estudiado en diversos ensayos la sobrevida libre de Leucemia a los 3 años o más en diversos grupos de pacientes en tratamiento de LLA en segunda remisión, encontrando generalmente resultados favorables para los pacientes que reciben TCPH, comparado con lo pacientes seleccionados para quimioterapia. Entre ellos,

el estudio POG-8303 del COG, registra 26% versus 7% en pacientes seleccionados para TCPH comparado con los pacientes seleccionados para Quimioterapia. El ensayo IBMTR-POG, mostró una supervivencia libre de leucemia significativamente más alta en pacientes de recaída temprana de médula ósea en pacientes que recibieron acondicionamiento con irradiación corporal total (ICT). El protocolo ALL-87 del grupo BFM, comparó pacientes de alto riesgo o riesgo intermedio de recaída a médula ósea, evidenciando una supervivencia libre de leucemia desde el momento de la segunda remisión significativamente mayor en el grupo que recibió TCPH comparado con el grupo de quimioterapia ( $p = 0.026$ ). De ellos el 26% corresponden a recaída muy temprana y 13% a recaída temprana de los pacientes que recibieron TCPH (tabla 3). (4)

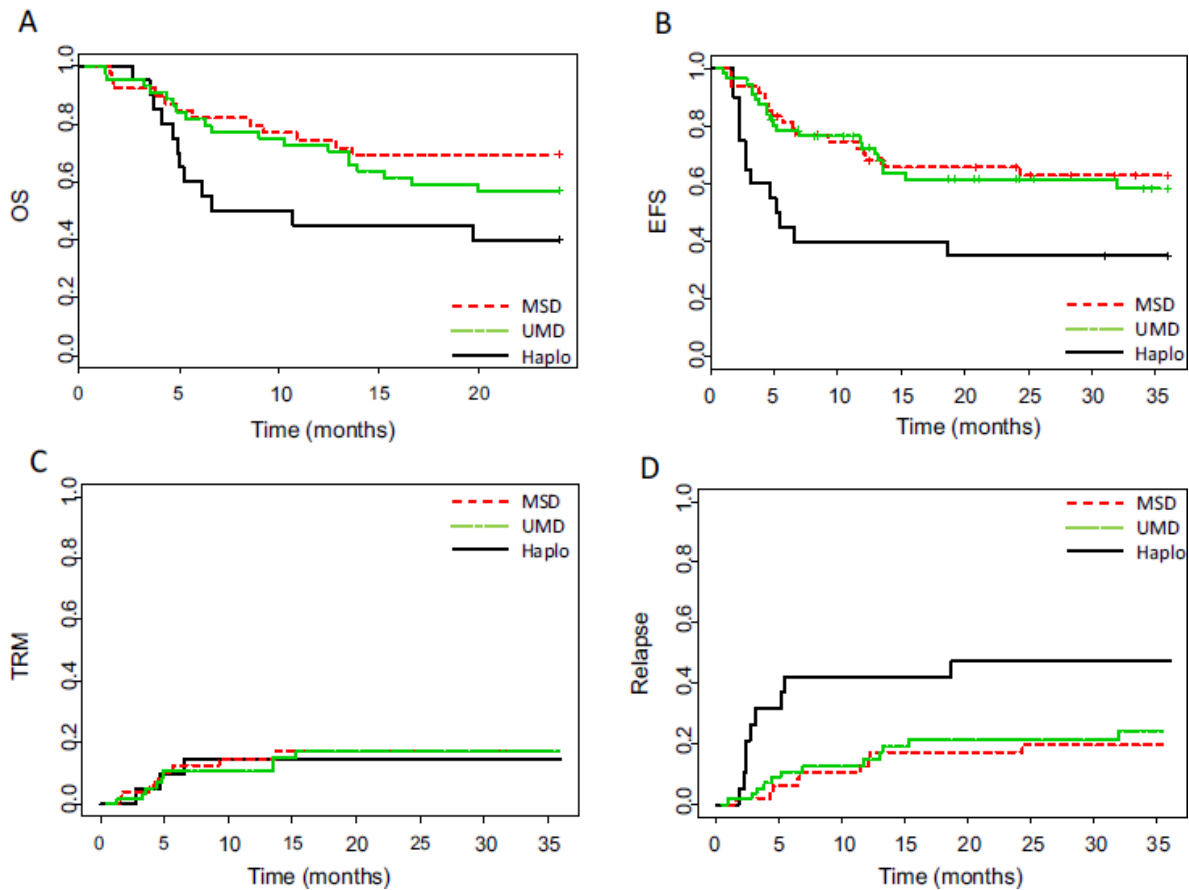
Design	N	Very early		Early		Late		References		
		HSCT	Chemotherapy	HSCT	Chemotherapy	HSCT	Chemotherapy			
POG-8303	Matched pair	42	192	--	--	26%	7%*	--	--	38
IBMTR/POG	Matched pair	255	255	30%	14%	41%	7%	53%	32%	46
IBMTR/POG	Matched pair	--	188	--	--	40%	23%	61%‡	59%*	69
BFM REZ '87	Randomised	25	145	--	--	59%	30%†	--	--	41
BFM REZ	Matched pair	81	81	44%	0%‡	49%	39%*	--	--	35
CCG-1941	Randomised ITT/PP	--	--	--	--	29%/42%	27%/30%	--	--	58
NOPHO	Case-control	75	150	--	--	32%	11%†	42%	29%†	47
AIEOP/GITMO	Case-control	57	230	--	--	33%	16%‡	55%	40%*	74
Leiden	Case-control	75	150	--	--	--	--	44%	24%	75
MSKCC	Case-control	38	37	--	--	48%	9%†	81%	37%†	76
Westmead	Case-control	20	34	--	--	54%	10%†	57%	0%*	77

Leukaemia-free survival adjusted for time to transplant; results are actuarial calculations except for two calculated from text and tables.<sup>38,41</sup> Earliest relapses are less than 18–24 months from first remission, early relapses include these, as well as late relapses under 6 months from therapy discontinuation, and late relapses occurred after this time. HSCT=haemopoietic stem cell transplantation. POG=Paediatric Oncology Group. IBMTR=International Bone Marrow Transplant Registry. BFM=Berlin-Frankfurt-Münster group. CCG=Children's Cancer Group. ITT=intention to treat. PP=per protocol. NOPHO=Nordic Paediatric Hematology-Oncology group. AIEOP=Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica. GITMO= Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo. MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. \* $p > 0.05$ . † $p \leq 0.05$ . ‡ $p \leq 0.005$ .

**Tabla 3:** Estudios de supervivencia libre de leucemia a los 3 años o más después del trasplante alogénico de médula ósea o la quimioterapia para el tratamiento de LLA en segunda remisión.

A pesar de los importantes avances en el tratamiento de la LLA, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes de alto riesgo en primera remisión y la mayoría de los niños en recaída. Detalles específicos como el tipo de donante, momento del trasplante y

régimen preparativo evolucionan constantemente como nuevos métodos de TCPH. El donante determinará el grado y método de depleción de las células T y, en consecuencia, morbilidades específicas relacionadas con el trasplante, por lo cual es importante evaluar continuamente la supervivencia libre de eventos proyectada (SSC) para la LLA pediátrica después TCPH, según el tipo de donante utilizado. (Figura 6). (13,18)



**Figura 6 Estimaciones de Kaplan-Meier de los resultados a 3 años por tipo de donante para toda la cohorte (n = 124; MSD, n = 48; UMD, n = 56; haploideéntico, n = 20).** (A) SG a tres años: haploideéntica, 40% (IC del 95%, 19% a 60%); DME, 71% (IC del 95%, 55% a 82%); UMD, 63% (IC del 95%, 48% a 75%); P = 0,02. (B) EFS de tres años: haploideéntica, 35% (IC del 95%, 16% a 55%); MSD, 63% (IC del 95%, 47% a 75%); UMD, 58% (IC del 95%, 43% a 71%); P = 0,01. (C) Incidencia acumulada de TRM de tres años: haploideéntica, 15 ± 8% (IC del 95%, 3% a 34%); DME, 17 ± 6% (IC del 95%, 8% a 29%); UMD, 17 ± 5% (IC del 95%, 8% a 29%); P = .97. (D) Incidencia acumulada de recaída de tres años: haploideéntica, 47 ± 12% (IC del 95%, 23% a 68%); DME, 20 ± 6% (IC del 95%, 1% a 33%); UMD, 24 ± 6% (IC del 95%, 13% a 37%); P = 0,02



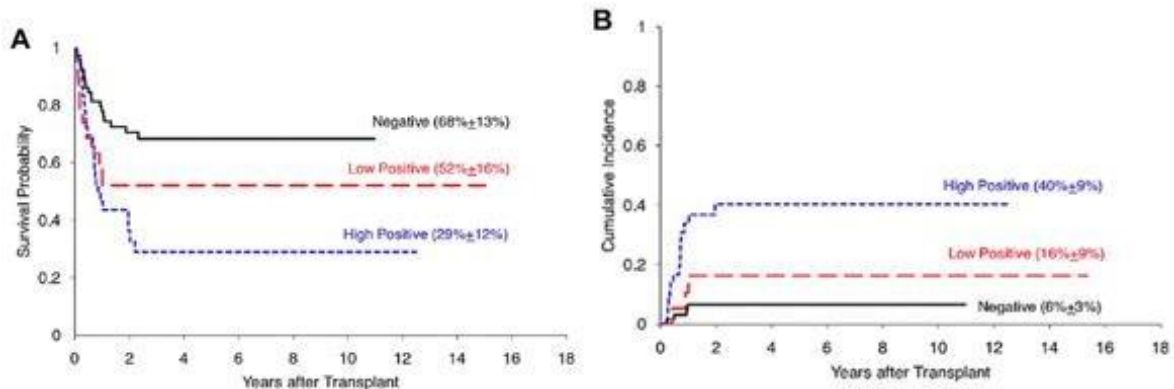
## 1.4 Indicaciones de TCPH

ESTADO	INDICACIONES
RC1	LLA Hipodiploide Primera falla a la inducción (>5 blastos en MO) en el día 29 Respondedores lentos: EMR persistente al final de la consolidación o bloques de alto riesgo.
RC2	Recaída temprana a MO (<36 meses del diagnóstico) Recaída temprana aislada extramedular (<18 meses del diagnóstico) Recaída tardía con EMR positiva al final de la reinducción LLA- T o Ph+
RC3	Cualquiera

**Tabla 4. Indicaciones actuales en América del Norte para el primer TCPH para LLA pediátrica.** Basado en los protocolos COG 1131 para LLA HR-B, 1331 para LLA de células B recidivante, 1231 para LLA de células T y 1122 para Ph + ALL. LLA HR-B indica LLA de células B de alto riesgo. Rc = Remisión completa, LLA= Leucemia linfoblástica Aguda, Ph= Philadelphia, EMR= Enfermedad mínima residual

## 1.5 Enfermedad mínima residual (EMR)

La identificación de enfermedad mínima residual (EMR) persistente, ha surgido como una herramienta para determinar el pronóstico de pacientes con LLA, reemplazando factores pronósticos previos. Existen múltiples métodos para detectar EMR con sus propias ventajas y desventajas. La citometría de flujo y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa son los métodos de detección más utilizados en la práctica clínica. Al identificar con precisión a los pacientes con EMR que tienen mayor riesgo de recaída, es posible diseñar mejores terapias racionales posteriores a la remisión, utilizando novedosos agentes como inotuzumab, ozogamicina, blinatumomab, antígenos receptores de células T, entre otras; las cuales han demostrado ser eficaces para lograr la negatividad de EMR, incluso en pacientes con enfermedad en recaída o refractaria (Figura 7). (12)



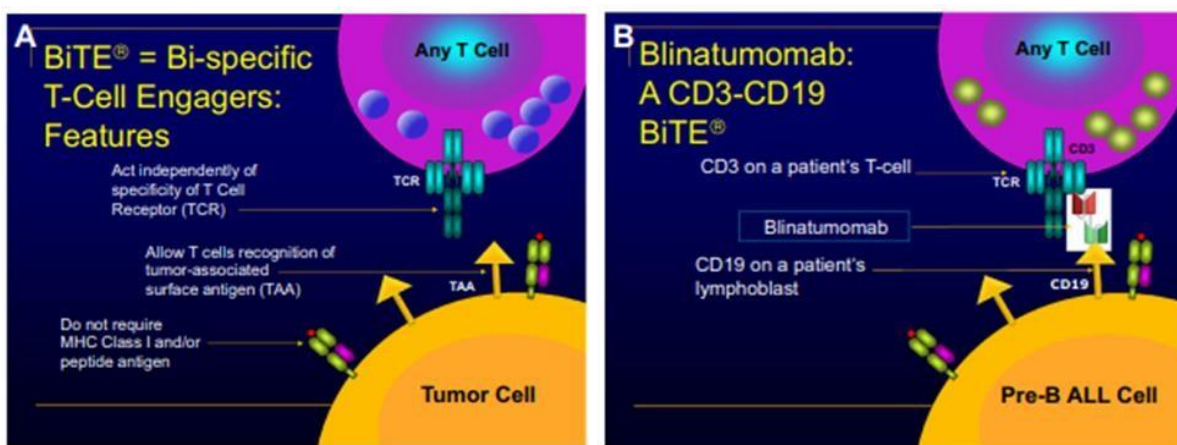
**Figura 7** Supervivencia e incidencia acumulativa de recaída después de TCPH estadiado por EMR. **A** Supervivencia **B** Recaída. Las probabilidades fueron más favorables para pacientes que tienen EMR negativa.

## 1.6 Inmunoterapia en LLA

La tasa de supervivencia a 5 años para niños y adolescentes con LLA ha mejorado a más del 90% en los países en desarrollo. Sin embargo, aumentos adicionales en la intensidad de la quimioterapia convencional se asocian con efectos adversos significativos; por lo tanto, se necesitan enfoques novedosos. La última década ha sido testigo de avances significativos en la terapia dirigida con inmunoterapia y terapéutica molecular, así como avances en la estratificación del riesgo para la terapia basada en el análisis genético somático de la línea germinal y el monitoreo de la enfermedad mínima residual. Estas estrategias también se han probado en primera línea, permitiendo desarrollar inmunoterapia contra nuevos antígenos asociados a LLA. La incorporación de inmunoterapia eficaz en la terapia de LLA permite disminuir la intensidad de quimioterapia convencional y reducir la toxicidad asociada, lo que conduciría a una mejora adicional en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con LLA. (7)

## 1.7 Experiencia pediátrica con blinatumomab

El blinatumomab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une al mismo tiempo al CD19 expresado en la superficie de las células de LLA y al CD3 expresado en los linfocitos T. El puente que forma el blinatumomab acerca los linfocitos T a las células de LLA lo suficiente para que las reconozcan y aniquilen. (figura 8).



**Figura 8.** Mecanismo de acción de blinatumomab que muestra el compromiso de las células T CD3(+) endógenas de un paciente con CD19 en los blastos leucémicos del paciente. Brindando las células T a las células leucémicas que expresan CD19 induciendo una activación inmunitaria para producir una cascada de muerte celular mediada por citocinas y apoptosis. **A.** Los acopladores de células T bi-específicos actúan independientemente del receptor de células T específicos permitiendo que las células T reconozcan los antígenos asociados a tumores en la superficie de una célula cancerosa sin mayor histocompatibilidad o antígenos peptídicos. **B.** Blinatumomab es la pequeña molécula enlazadora que se muestra en rojo y verde, que conecta las células leucémicas CD19 a las células T CD3 (+) endógenas del paciente.

En un estudio de fase I / II, la dosis recomendada de blinatumomab para pacientes pediátricos con LLA R/R con una alta carga de enfermedad (> 25% de blastos de médula ósea) fue de 5 µg/m<sup>2</sup>/día durante los primeros 7 días, seguida de 15 µg/m<sup>2</sup>/día. Se observó remisión completa dentro de los primeros 2 ciclos en 27 de 70 pacientes (39%), tratados con la dosis recomendada y 14 de estos respondedores (52%) tuvieron EMR negativa. (7)

En otro estudio, de fase III, se comparó blinatumomab con la terapia de consolidación convencional en pacientes pediátricos con LLA-B con alto riesgo de recaída. La inscripción de pacientes se interrumpió antes de tiempo debido a que se observó una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global

superiores, toxicidades notablemente más bajas y una mejor eliminación de la EMR en el grupo de blinatumomab. (7)

Por otro lado, se ha comprobado que la administración de Blinatumomab a pacientes con LLA en el contexto de infecciones bacterianas y micóticas abrumadoras asociadas a la quimioterapia, no solo no interrumpió la recuperación de todos los pacientes sino que permitió un puente exitoso y seguro para eliminar la EMR antes del TCPH. (7)

### **1.8 Efectos secundarios asociados a blinatumomab**

En un ensayo de fase III aleatorizado multiinstitucional, se estudió a 405 pacientes con LLA-B R/R con >5% de blastos en MO (estudio TOWER), los pacientes recibieron blinatumomab (271 pacientes) o quimioterapia estándar (134 pacientes) en una proporción de 2:1. Los pacientes tratados con blinatumomab tuvieron una mejor tasa de remisión completa con o sin recuperación hematológica (44% frente a 25%,  $P < 0,001$ ), mejor supervivencia libre de eventos (31% frente a 12% a los 6 meses,  $P < 0,001$ ) y mejor mediana de supervivencia general (7,7 meses frente a 4,0 meses,  $P = 0,01$ ) en comparación con los tratados en el brazo de quimioterapia. También se comprobó una incidencia de neutropenia e infección (grado 3 y superior) menor para el grupo que utilizó blinatumomab que para el grupo de quimioterapia. La incidencia de efectos adversos neurológicos de grado 3 o superior fueron similares en ambos brazos. Los pacientes que recibieron blinatumomab tuvieron una mejor calidad de vida relacionada con la salud en comparación con los que recibieron quimioterapia.

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) se observó únicamente en pacientes tratados con blinatumomab, esto ocurre típicamente dentro de los primeros 2 días después del inicio de la infusión de blinatumomab, que coincide con la recuperación y expansión de las células T y la producción de citocinas proinflamatorias.

Las citocinas IL-6, IL-10 e INF- $\gamma$  también están elevadas en pacientes con linfocitosis hemofagocítica (HLH) o síndrome de activación de macrófagos (MAS). Para prevenir el síndrome de liberación de citocinas, se debe utilizar dexametasona antes de la fase y aumentos escalonados de la dosis de blinatumomab en pacientes con enfermedad manifiesta morfológicamente evidente. Dado que la IL-6 es la principal responsable de esta respuesta inflamatoria, el bloqueo del receptor de IL-6 por parte de tocilizumab es eficaz para mejorar el síndrome de liberación de citocinas inducido por blinatumomab (tabla 5). (7)

SISTEMAS AFECTADOS	POSIBLES SÍNTOMAS
GENERALES	Fiebre, escalofríos, fatiga, debilidad, pérdida del apetito, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, dolores articulares o musculares, sarpullido
CORAZON/CIRCULACION	Presión arterial baja, aumento de la frecuencia cardíaca, latidos irregulares, disminución de la función cardíaca, hinchazón y acumulación de líquido (edema)
SNC	Dolor de cabeza, confusión, mareos, crisis convulsivas, alucinaciones, disminución de la coordinación, problemas para hablar o tragar, temblores, problemas para controlar los movimientos
PULMONES	Tos, dificultad para respirar, disminución de la función pulmonar, reducción de los niveles de oxígeno.
OTROS	Disminución de la función de los riñones o el hígado, aumento de los niveles de citocinas en la sangre, cambio en los electrolitos, cambio en la coagulación de la sangre

**Tabla 9** Síndrome de liberación de citosinas (SLC)

Se ha documentado hipogammaglobulinemia como resultado de la aplasia de células B después del tratamiento con blinatumomab; por lo que se recomienda la monitorización de los niveles de inmunoglobulina G (IgG), junto con el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas según sea necesario. También se ha informado de enfermedad de injerto contra huésped (grado 3 o inferior) en pacientes que recibieron blinatumomab después de un TCPH, pero ningún paciente requirió la interrupción del blinatumomab u hospitalización. (7)

## **1.9 Mecanismos de resistencia al blinatumomab**

La pérdida de expresión de CD19, es el principal mecanismo de resistencia al tratamiento con blinatumomab. El blinatumomab puede activar las células T reguladoras, lo que conduce a la producción de IL-10, suprime la proliferación de células T efectoras y reduce la actividad citotóxica de las células T CD8 contra las células B de LLA. Un mayor porcentaje de células T reguladoras en sangre periférica se ha asociado a menor tasa de respuesta al blinatumomab.

El tratamiento con ciclofosfamida y/o fludarabina puede reducir las células T reguladoras. Además, el uso de inhibidores de puntos de control, como en el bloqueo de PD-1, puede mejorar la eficacia de blinatumomab al eliminar las señales del inhibidor. (7)

## **1.10 Combinación: blinatumomab + TCPH**

Blinatumomab administrado antes del trasplante reduce EMR y tiene resultados favorables en la supervivencia libre de leucemia, toxicidad, y en supervivencia general. (13)

La terapia combinada de Blinatumomab + TCPH proporcionan una tasa de respuesta completa de hasta un 40% en segundas o terceras recaídas. (14)

Estas combinaciones proporcionan una mejor calidad de vida y contribuyen sustancialmente a la remisión a largo plazo de la enfermedad.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la primera causa de cáncer en la población pediátrica en México. La recaída es la causa más común de falla al tratamiento, ocurre aproximadamente 15% - 20% de los pacientes. Pocas alternativas de tratamiento, incluyendo elevada tasa de toxicidad y muerte. El Blinatumomab es una alternativa de baja toxicidad, sin embargo, no mantiene remisiones prolongadas. El TCPH es una alternativa de tratamiento inmunológico celular con remisiones prolongadas. La combinación de ambas terapéuticas permite una alternativa de tratamiento útil en pacientes con LLA R/ R. Existen pocos centros con la infraestructura en México para tener esta alternativa.

## **3. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la Supervivencia global y Supervivencia Libre de Enfermedad de los pacientes pediátricos con LLA RR sometidos a Terapia inmunológica combinada (Blinatumomab más TCPH) en el HITO en el período comprendido de 2015 a 2020?

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Primario**

Evaluar los resultados en términos de: Supervivencia global y Supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda refractaria tratados con Blinatumomab y TCPH.

### **4.2 Objetivos Secundarios**

- Describir características epidemiológicas de los pacientes atendidos con LLA R/R en el hospital infantil teletón de oncología (HITO).
- Obtener la tasa de remisión profunda con la combinación de blinatumomab + TCPH.
- Numero de ciclos empleados

- Determinar la supervivencia global a 3 años.
- Determinar la supervivencia libre de enfermedad a 3 años.
- Describir causas de muerte.
- Describir frecuencia y grado de Síndrome de liberación de citocinas (SLC).
- Describir frecuencia de infecciones virales, bacterianas y fúngicas.

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1 Diseño del estudio**

Tipo de investigación: serie de casos

Características: retrolectivo, descriptivo, observacional, transversal.

### **5.2 Lugar de realización**

#### **Población objetivo:**

Pacientes pediátricos de cualquier género de  $\geq 0$  y  $\leq 18$  años s atendidos en HITO de 2015 a 2020

#### **Población blanca:**

Pacientes atendidos en servicio de oncología y TCPH del HITO desde 1 enero del 2015 hasta el 1 junio del 2020.

### **5.3 Tamaño y cálculo de la muestra**

Se incluirán todos los pacientes que cuenten con los criterios de inclusión y se asignará muestreo no aleatorizado de asignación consecutiva con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda refractaria en el registro hospitalario de enero 2014 a diciembre del 2018.

### **5.4 Criterios de selección**

#### **Inclusión:**

- Pacientes con edades desde 0 y hasta 18 años cumplidos.



- Pacientes de cualquier género.
- Pacientes con diagnóstico de LLA RR con indicación de uso de Blinatumomab.
- Pacientes con indicación de TCPH.

### **Exclusión**

- LLA de células T
- Pacientes sin donador de trasplante

### **Eliminación**

- Ninguno

## **5.5 Análisis estadístico**

- Realizaremos estadística descriptiva con medidas de tendencia central:
- Media y rangos para variables cuantitativas con distribución normal y frecuencias y Porcentajes para variables cualitativas.
- Se utilizará chi cuadrada y test de Fisher para determinación de la significancia estadística, análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier medidas de asociación con log Rank y regresión lineal.
- Se considerará significativo con un valor de  $p \leq 0.05$
- Lo anterior con programa de SPSS V20

## **6. CONSIDERACIONES ETICAS**

- Investigación sin riesgo
- Confidencialidad
- Apego a: La Buena Práctica Clínica (BPC) la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989).

## 7. DESCRIPCION DE VARIABLES

### 7.1 Variables dependientes

VARIABLE	DEFINICION	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
<b>SINDROME DE LIBERACION DE CITOCINAS</b>	Afección sistémica causada por una terapia inmunológica	Grado de SLC	Cualitativa nominal	A. Leve B. Moderada C. Grave
<b>SUPERVIVENCIA GLOBAL</b>	Tiempo comprendido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o la última consulta donde se determina el estado vivo/muerto del paciente	Se determina el estado vivo/muerto del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	A. Defunción B. Vigilancia
<b>SUPERVIIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD</b>	Tiempo comprendido desde el fin de tratamiento al momento de presentar recaída o la última consulta en caso de no presentarla.	Meses transcurridos desde la última evaluación del paciente que se encuentra libre de enfermedad	Cuantitativa numérica continua	1 a 36 (meses)
<b>REMISION COMPLETA/PROFUNDA</b>	Estado del paciente al final del tratamiento o última consulta	Estado clínico+ hematológico+ citomorfológico (AMO y EMR negativa)	Cualitativa nominal dicotómica	A. Si B. No

NOMBRE	DEFINICION	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
<b>NUMERO DE CICLOS DE BLINATUMOMAB</b>	Ciclo: tratamiento continuo del medicamento por 28 días.	Numero de ciclo que recibió el paciente para entrar en remisión antes del TCPH.	Cuantitativa Discreta Nominal	Numero de ciclos: 1 2 3
<b>TIPO DE TCPH</b>	Donador usado para la obtención de células progenitoras hematopoyéticas	Alogénico directa relación (DR) familiar 100% compatible Alogénico haploidéntico 50% compatible	Cualitativo nominal	A. Alogénico DR 100% B. Haploidéntico 50%
<b>CAUSA DE MUERTE</b>	Causa directa de muerte del paciente	Causa directa de muerte del paciente secundaria a proceso infeccioso, progresión de la enfermedad o toxicidad al tratamiento.	Cualitativa nominal	A. Infección B. Progresión C. Toxicidad
<b>INFECCIÓN</b>	Evidencia clínica y de laboratorio de proceso infeccioso	Tipo de infección viral (con cargas virales elevadas), bacteriana con leucocitosis y/o elevación de reactantes de fase aguda (PCR y PCT), fúngica con evidencia de microorganismos y/o elevación de antígeno manano y o galactomanano	Cualitativa nominal	A. Viral B. Bacteriana C. Fúngica

## 7.2 Variables independientes

VARIABLE	DEFINICION	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
<b>EDAD</b>	Años cumplidos de vida al momento de diagnóstico de LLA	1 a 18 años cumplidos al diagnóstico.	Cuantitativa continua	Numero de años cumplidos.
<b>GENERO/SEXO</b>	Género fenotípico del paciente.	Género fenotípico del paciente masculino o femenino	Cualitativa nominal	A. Masculino B. Femenino
<b>% BLASTOS MEDULA</b>	Cantidad inmadura de células al evaluar la medula osea.	Alta cuando hay mas de 5% de blastos. Baja cuando menos de 5% de blastos.	Cualitativa nominal	A. Alta B. Baja
<b>AFECCIÓN EXTRAMEDULAR</b>	Lugar anatómico extramedular en donde es refractaria la enfermedad.	Sitio anatómico refractario de la enfermedad: Testiculos, SNC u otros.	Cualitativa nominal	A. Testicular B. SNC C. Otro

## 8. METODOLOGÍA DE DESARROLLO

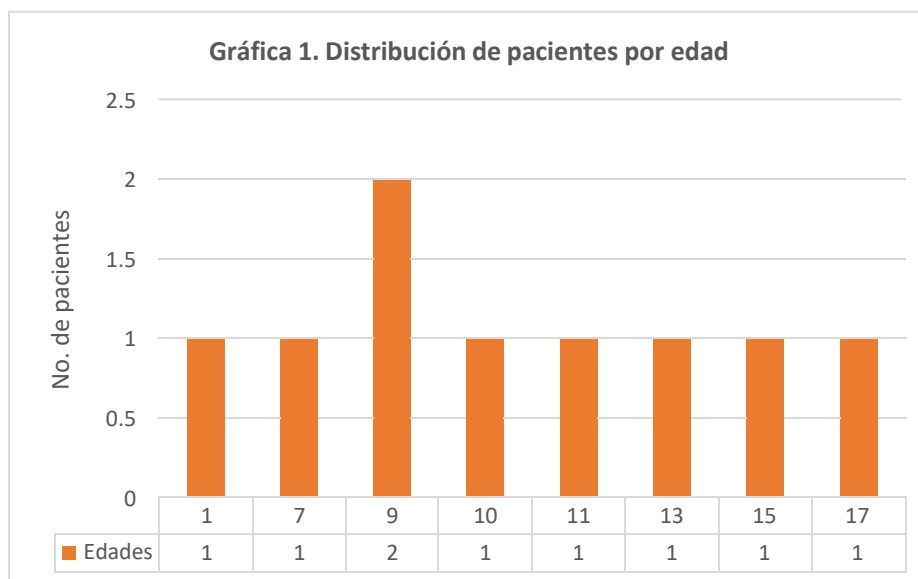
- Se realizará la búsqueda de pacientes basados en las notas de ingreso al HITO.
- Se realizará la búsqueda de expedientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad del paciente, sexo, enfermedad, fecha de diagnóstico, inicio de síntomas, etc). realizando vaciado de la información a la hoja de recolección de datos.
- Se establecerá una base de datos en hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada en la hoja de recolección de datos para su posterior análisis.

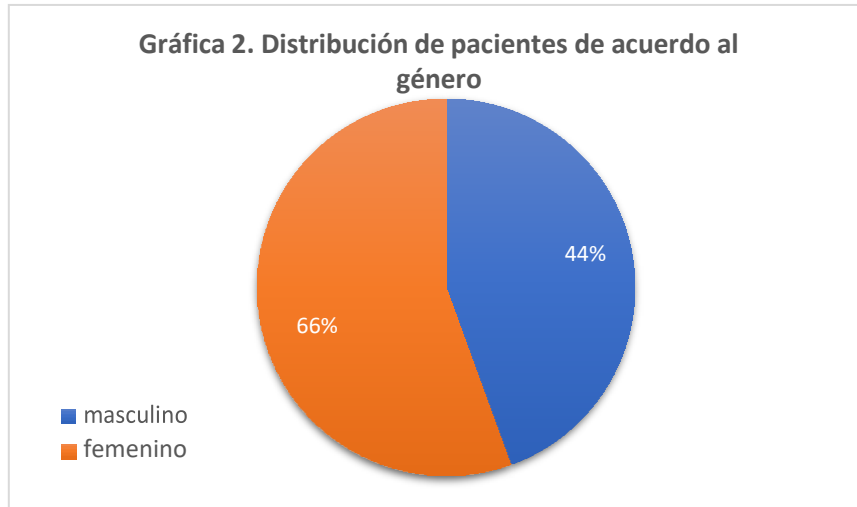
## 9. RESULTADOS

Del período de tiempo comprendido de 01 enero 2015 al 01 junio del 2020 se realizó la administración de blinatumomab como tratamiento para LLA R/R previo a TCPH de 9 pacientes.

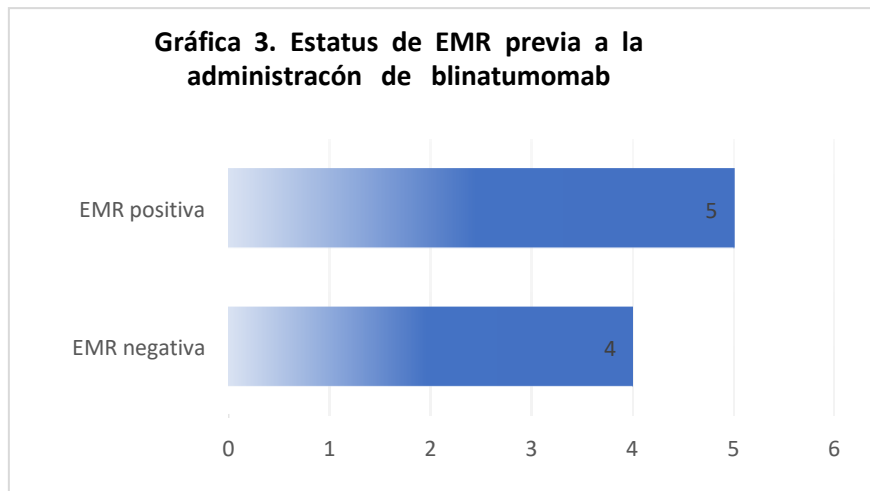
La mediana de edad al momento de la administración de la terapia blanco fue de 10.1 años con una DE  $\pm 4.84$ . La distribución de casos por género corresponde a 66% mujeres (n= 5) y 44% hombres (n=4).

Todos los pacientes tuvieron diagnóstico oncológico de LLA y el 100% de ellos presentó refractariedad y/o recaída.

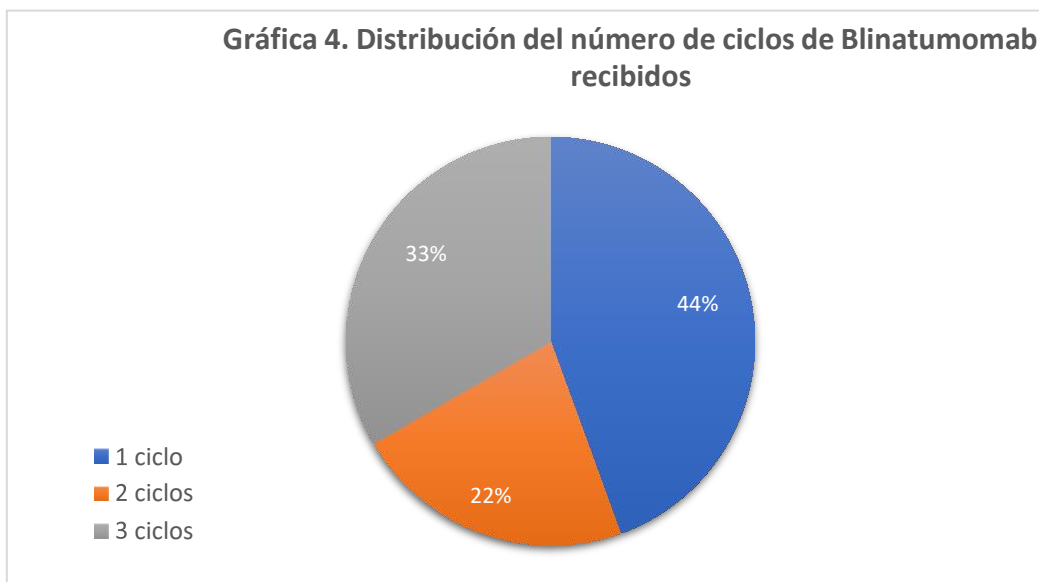




En la evaluación previa a la administración de Blinatumomab el 66% de los pacientes presentaron EMR positiva (N=5) y 44% de los casos negativa (N=4).



Se personalizaron de acuerdo con el número de ciclos recibidos de blinatumomab para lograr la remisión completa incluyendo EMR negativa: 4 pacientes recibieron 1 ciclo (44%), 3 pacientes recibieron 3 ciclos (33%) y 2 pacientes recibieron 2 ciclos (22.2%).

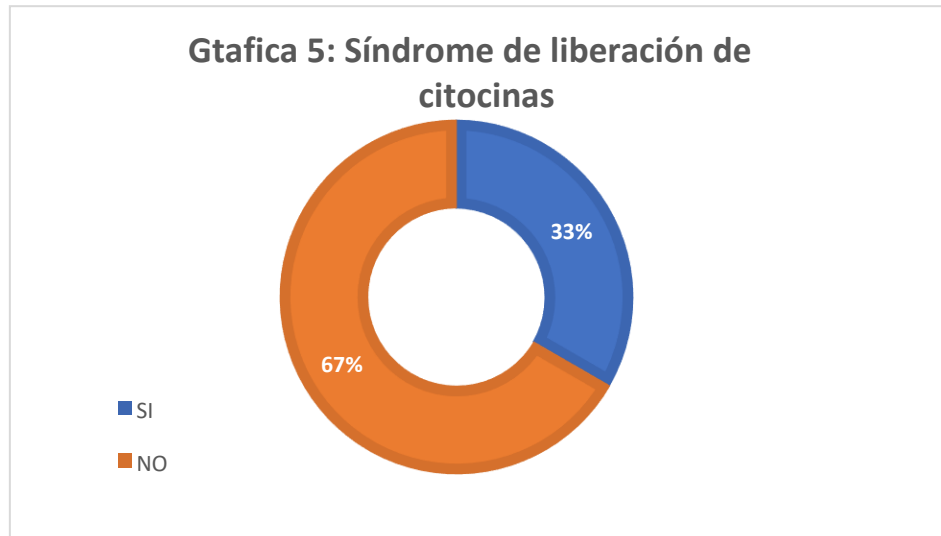


**Tabla 10: distribución de pacientes evaluados por EMR**

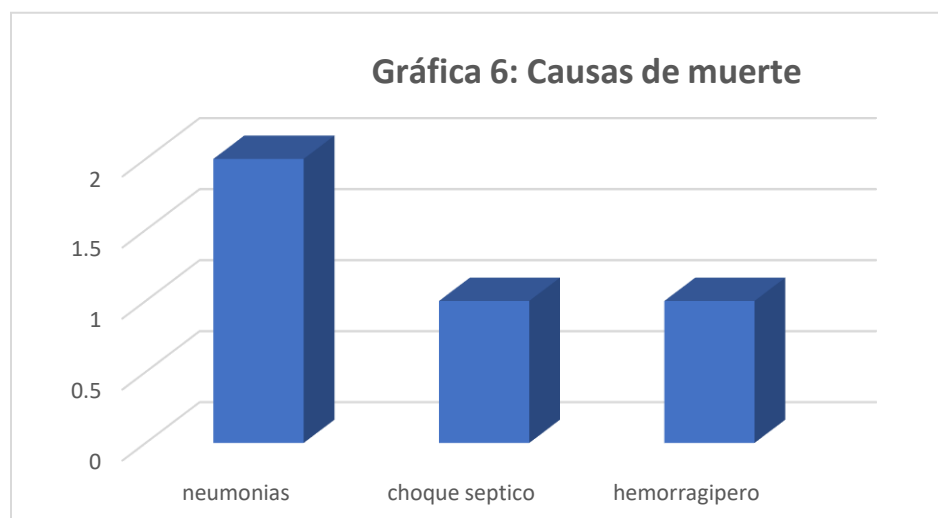
No.	EDAD	SEXO	EMR final IR / Recaída	EMR FINAL BLIN 1	EMR FINAL BLIN 2	EMR FINAL BLIN 3
1	9	M	24.56%	0.01%	<0.01%	-
2	13	F	6.12%	<0.01%	-	-
3	15	F	18.6%	0.21%	0.01%	<0.01%
4	11	M	0.21%	<0.01%	-	-
5	7	F	6.8%	<0.01%	<0.01%	<0.01%
6	1	F	0.01%	0.01%	-	-
7	17	M	21.4%	1.85%	0.01%	-
8	10	F	0.37%	0.02%	0.51%	0.01%
9	9	M	4.77%	<0.01	-	-

El 56% de los casos alcanzaron remisión completa profunda al final del tratamiento o en la última consulta. De estos casos, 12% alcanzaron una primera remisión completa con el primer ciclo de blinatumumab, mientras que 88% requirieron de un segundo o tercer ciclo de para alcanzar la remisión.

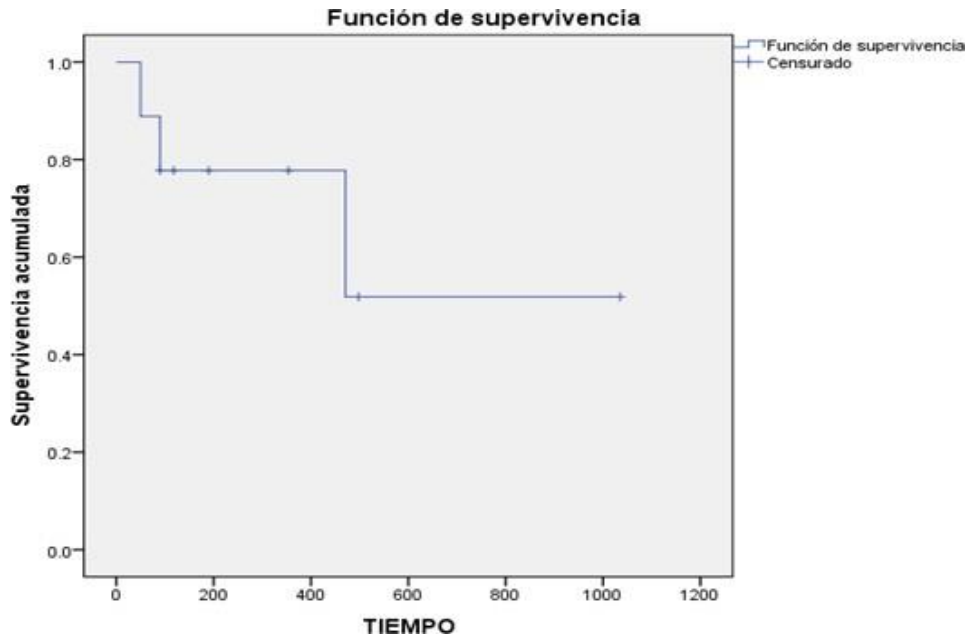
**Complicaciones:** El 33% de los pacientes presentó Síndrome de liberación de citocinas (n=3), siendo moderado grado el más frecuente 22% (n=2) y 11% leve (n=1). Ameritando ingreso a UTIP 2 pacientes.



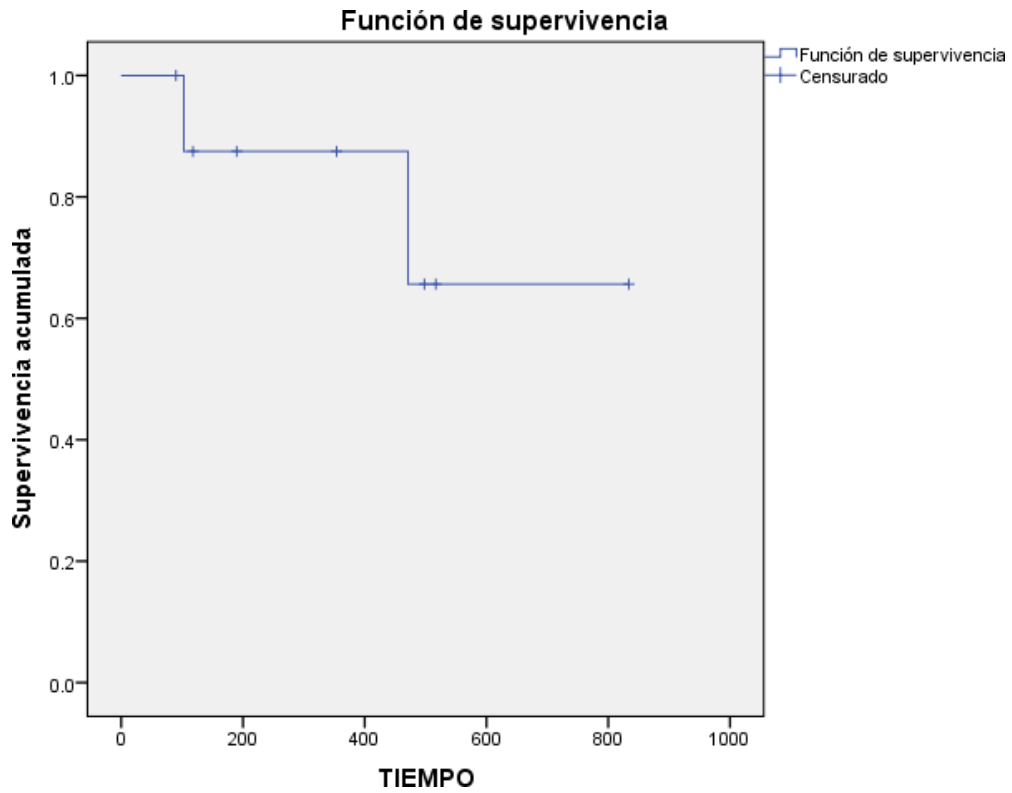
Respecto a la mortalidad se reportaron 4 defunciones (44.4%), la causa de muerte con mayor frecuencia fue asociada a infecciones con desarrollo de neumonía 50% (n=2) con aislamiento de *Pneumocystis jirovecii*, seguido de choque séptico con 1 caso y síndrome hemorragiparo de 1 paciente.



**Grafica 7.** Se determinó una supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 55%



**Grafica 8.** Se determinó una supervivencia global a 3 años de 65%





## 10. ANALISIS Y DISCUSION

La incidencia de nuestra población reporta una edad media de 10.1 años, muy similar a la edad descrita en la literatura al momento del diagnóstico, entre 1-14 años. En este caso con mayor proporción en el sexo femenino 66%, comparado con un 44% de sexo masculino.

La enfermedad mínima residual (EMR) es útil para determinar el pronóstico de pacientes con LLA, el 44% de nuestra población presentaron una EMR negativa al diagnóstico, lo cual brinda un pronóstico favorable frente a los que presentan una EMR positiva. La persistencia de la enfermedad mínima residual (EMR) positiva al final de la inducción o consolidación predice una mayor probabilidad de recaída, comparado con los pacientes que se encuentran en remisión molecular, incluso después de un TCPH. En el presente estudio el 56% de los casos alcanzaron remisión completa profunda al final del tratamiento o en la última consulta. El 12% de estos, alcanzaron una primera remisión completa con el primer ciclo de blinatumumab, comparado con 88% que requirieron un segundo o tercer ciclo. Explicable si se relaciona con el 66% de casos en los que se documentó EMR positiva al diagnóstico en nuestra población. Como la literatura lo describe, es más factible alcanzar una remisión completa (RC) en los primeros dos ciclos de blinatumumab cuando se documenta una EMR negativa al diagnóstico.

La evolución de los pacientes atendidos con LLA refractaria en el hospital infantil teletón de oncología reporta un 44% de mortalidad. La causa de muerte más frecuente documentada fue neumonía (n=2), *Pneumocystis jiroveci* y neumonía su etiología, seguidas por choque séptico (n=1) y síndrome hemorrágico (n=1). Las complicaciones más frecuentes de LLA en pediatría son las infecciones. Es importante el uso oportuno de antibióticos como parte del tratamiento en estos pacientes que habitualmente cursan con neutropenia, mayor predisposición a bacteriemia y eventualmente la muerte. Se documentó síndrome de liberación de citosinas en 33% de la población, moderado grado en su mayoría 22% (n=2) como lo describe la literatura, este evento se documentó dentro de los primeros días

después del inicio de la infusión de blinatumomab, que coincide con la recuperación y expansión de las células T y la producción de citocinas proinflamatorias.

Es importante enfatizar que la LLA refractaria generalmente tiene mal pronóstico, la literatura reporta tasas de supervivencia global (SG) de 25 a 50%, sin embargo, la terapia combinada de Blinatumomab + TCPH proporcionan una tasa de respuesta completa hasta de un 40% en segundas o terceras recaídas. La supervivencia global (SG) a 36 meses en pacientes tratados con blinatumomab y TCPH es de 81.1% en comparación con el 55.8% de pacientes tratados con quimioterapia según lo reportado en la literatura. En nuestra experiencia se determinó una supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 55% y una supervivencia global a 3 años de 65%. Un poco inferior a lo reportado en la literatura, sin embargo sigue siendo superior a lo reportado en pacientes tratados con quimioterapia.

## 11. CONCLUSION

A pesar de los importantes avances en el tratamiento de la LLA, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes de alto riesgo en primera remisión y recaída. Administrar blinatumomab antes del TCPH reduce la EMR y brinda un pronóstico favorable en la supervivencia libre de leucemia, toxicidad y en supervivencia general.

## 12. CRONOGRAMA

OCT 2020	DIC 2020	ENE 2021	ABRIL 2021	SEPT 2021	OCT 2021	NOV 2021
Elección de tema	Revisión de marco teórico y bibliografía	Revisión de metodología, cálculo de la muestra.	Iniciar recolección de datos	Finalizar recolección de datos	Revisión de avances y resultados	Informe final de publicación

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rivera-Luna, R., Shalkow-Klincovstein, J., Velasco-Hidalgo, L. et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. BMC Cancer 14, 790 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-790>
2. Reyes-León A, Juárez-Velázquez R, Medrano-Hernández A, et al. Expression of Ik6 and Ik8 Isoforms and Their Association with Relapse and Death in Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Plos one. 2015 ;10(7):e0130756. DOI: 10.1371/journal.pone.0130756. PMID: 26131904; PMCID: PMC4488851.
3. Mullighan, Charles & Phillips, Letha & Su, Xiaoping & Ma, Jing & Miller, Christopher & Shurtleff, Sheila & Downing, James. (2008). Genomic Analysis of the Clonal Origins of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. Science (New York, N.Y.). 322. 1377-80. 10.1126/science.1164266.
4. L Charles Bailey, Beverly J Lange, Susan R Rheingold, Nancy J Bunin, Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia, The Lancet Oncology, Volume 9, Issue 9, 2008, Pages 873-883, ISSN 1470-2045,
5. Maloney KW, Gore L. Agents in Development for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Paediatr Drugs. 2018 Apr;20(2):111-120. doi: 10.1007/s40272-017-0268-7. PMID: 29143289.
6. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1146-1162. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1. PMID: 32247396.
7. Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cancer Metastasis Rev. 2019 Dec;38(4):595-610. doi: 10.1007/s10555-019-09834-0. PMID: 31811553; PMCID: PMC6995750.
8. Hind Rafei, Hagop M. Kantarjian & Elias J. Jabbour (2019): Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia, Leukemia & Lymphoma, DOI:10.1080/10428194.2019.1605071

9. August KJ, Guest EM, Lewing K, Hays JA, Gamis AS. Treatment of children with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia with mitoxantrone, vincristine, pegaspargase, dexamethasone, and bortezomib. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Mar;67(3):e28062. doi: 10.1002/pbc.28062. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31724803.
10. Mustafa O, Abdalla K, AlAzmi AA, Elimam N, Abrar MB, Jastaniah W. FLAG/FLAG-IDA regimen for children with relapsed/refractory acute leukemia in the era of targeted novel therapies. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Dec;25(8):1831-1838. doi: 10.1177/1078155218817816. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30518307.
11. Freyer DR, Devidas M, La M, Carroll WL, Gaynon PS, Hunger SP, Seibel NL. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3010-5. doi: 10.1182/blood-2010-07-294678. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21193696; PMCID: PMC3062307.
12. Jian Yu, Wen Wang & He Huang (2019) Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a systemic review and meta-analysis, *Hematology*, 24:1,199-207
13. Amy K. Keating, Nathan Gossai, Christine L. Phillips, Kelly Maloney, Kristen Campbell, Andrew Doan, Deepa Bhojwani, Michael J. Burke, Michael R. Verneris; Reducing minimal residual disease with blinatumomab prior to HCT for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2019; 3 (13): 1926–1929. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018025726>
14. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):e205-17. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70580-6. PMID: 23639321.
15. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008 Sep;9(9):873-83. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70229-8. PMID: 18760243.

16. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Aug;50(8):1037-56. doi: 10.1038/bmt.2015.6. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25798672.
17. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012 Oct 4;120(14):2807-16. doi: 10.1182/blood-2012-02-265884. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22896001.
18. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Savani BN, Veys PA, Bredeson CN, Giralt SA, LeMaistre CF, Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2015), doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.032.