

NEOPLASIA MIELOIDE ASOCIADA A



AGÈNCIA
VALENCIANA
DE SALUT

TRATAMIENTO:

Hospital Gral Universitari d'Alacant y C.E. Babel

A Propósito De Un Caso

Paola Beneit Villena
R-3 Hematología y Hemoterapia

Javier Bernabéu Gutiérrez
R-3 Hematología y Hemoterapia

Paula Toro Soto
R-3 Anatomía Patológica

ANTECEDENTES

❑ Mujer de 17 años de edad y origen latino-americano

❑ Antecedentes Familiares:

▪ Madre

➤ Tumoración benigna de ovario, intervenida

▪ Abuelo paterno

➤ Ca Hepático

▪ Abuela materna

➤ Carcinoma uterino, intervenida

❑ Antecedentes Personales:

▪ Varicela

▪ Pielonefritis a los 2 años

▪ Abril de 2003, con 10 años, se diagnostica de:

Osteosarcoma de alto grado en tercio distal de tibia izquierda



ANTECEDENTES: OSTEOSARCOMA

- ❑ Abril 2003:
 - Exéresis tumoral y reconstrucción con peroné contralateral (injerto vascularizado)
- ❑ Mayo 2003:
 - Inicio de tratamiento citostático según Protocolo SEOP-2001:

<u>Semana</u>	<u>Fármaco</u>
0	IFOSFAMIDA 1800 mg/m ² iv en 1h días 1 al 5 ADRIAMICINA 25 mg/m ² iv en 18h días 1 al 3 FILGASTRIM 5 mcg/kg/24h sc, iniciado 48h tras finalizar ifosfamida
3 y 4	METOTREXATO 12g/m ² iv en 4h (máximo 20g)
5	Ifosfamifa, Adriamicina, Filgastrim
8 y 9	MTX altas dosis
10	CISPLATINO 120 mg/m ² en 4h ADRIAMICINA 25mg/m ² iv en 24h días 1 al 3 (2h tras cisplatino) Filgastrim 5 mcg/kg/24h sc, iniciado 48h tras finalizar adriamicina
13 y 14	MTX a altas dosis
15	CIRUGÍA



ANTECEDENTES: OSTEOSARCOMA

➤ Protocolo SEOP-2001:

<u>Semana</u>	<u>Fármaco</u>
17	IFOSFAMIDA 1800 mg/m ² iv en 1h días 1 al 5 ADRIAMICINA 25 mg/m ² iv en 18h días 1 al 3 Filgastrim 5 mcg/kg/24h sc, iniciado 48h tras finalizar ifosfamida
20	METOTREXATO 12g/m ² iv en 4h (máximo 20g)
21	IFOSFAMIDA 1800 mg/m ² iv en 1h días 1 al 5 ADRIAMICINA 25 mg/m ² iv en 18h días 1 al 3 Filgastrim 5 mcg/kg/24h sc, iniciado 48h tras finalizar ifosfamida
24	MTX a altas dosis
25	CISPLATINO 120 mg/m ² en 4h ADRIAMICINA 25 mg/m ² iv en 24h días 1 al 3 (Dt: 75 mg/m ² en 72h comenzando 2h tras cisplatino). Dosis acumulada 450 mg/m ² Filgastrim 5 mcg/kg/24h sc, iniciado 48h tras finalizar adriamicina



ANTECEDENTES: OSTEOSARCOMA

➤ Protocolo SEOP-2001:

<u>Semana</u>	<u>Fármaco</u>
28	MTX a altas dosis
29	IFOSFAMIDA 1800 mg/m ² iv en 1h días 1 al 5 Filgastrim 5 mcg/kg/24h sc, iniciado 48h tras finalizar ifosfamida
32	MTX a altas dosis
33	IFOSFAMIDA 1800 mg/m ² iv en 1h días 1 al 5 Filgastrim 5 mcg/kg/24h sc, iniciado 48h tras finalizar ifosfamida
36	MTX a altas dosis
37	CISPLATINO 120 mg/m ² en 4h Filgastrim 5 mcg/kg/24h sc, iniciado 48h tras finalizar cisplatino



ANTECEDENTES: OSTEOSARCOMA

□ Complicaciones durante el tratamiento:

- Aumento de creatinina (reversible)
 - Retraso en la eliminación de MTX
- Elevación de transaminasas y bilirrubina relacionados con MTX (al alta normalizadas)
- Mucositis grado III

□ Evolución:

- Fin del tratamiento en noviembre de 2003
- Controles sucesivos: no se observan datos de recidiva tumoral



INGRESO

- ❑ Marzo de 2010: con 17 años de edad → 6 años después de finalizar tratamiento del osteosarcoma:
 - Consulta en su hospital de referencia por:
 - Hematomas ante traumatismos mínimos
 - Astenia leve de 2 meses de evolución
- ❑ Hemograma:
 - Leucocitos: 3.240/ μ L (Neutrófilos 1.910/ μ L)
 - Hb: 96 g/L
 - Plaquetas: 51.000/ μ L
- ❑ BQ: Normal
- ❑ Coagulación Plasmática: Normal
- ❑ No refiere disminución de peso ni síntomas febriles



EXPLORACIÓN

- BEG. NH y Normonutrida. Palidez moderada
- Afebril
- No adenopatías palpables
- No exantemas ni petequias. Presenta 2 hematomas en región tibial anterior y uno en región posterior de pierna derecha (2cm diámetro)
- Orofaringe: hiperemia de pilares faríngeos y gingivitis leve. Otoscopia normal
- AC: Tonos rítmicos, no se auscultan soplos
- AP: Buena ventilación pulmonar bilateral, sin ruidos patológicos
- Abdomen: Blando y depresible. No doloroso a la palpación.
Sin masas ni megalias
- Neurológica: C y O, signos meníngeos negativos



ONCOLOGÍA INFANTIL → HEMATOLOGÍA

- ❑ Abril de 2010: Se remite a la paciente al servicio de Oncología Infantil del HGUA para estudio de bicitopenia
- ❑ Hemograma:
 - Hb: 94 g/L
 - Leucocitos: 3.170/ μ L (Neutrófilos: 1.970/ μ L)
 - Plaquetas: 45.000/ μ L
- ❑ Sangre Periférica:
 - Plaquetas: 80.000/ μ L
 - Bicitopenia moderada sin neutropenia ni reticulocitopenia
- ❑ BQ: LDH 895 U/L
- ❑ Coagulación Plasmática: Normal





DIAGNÓSTICO: MORFOLOGÍA

□ ASPIRADO MÉDULA ÓSEA:

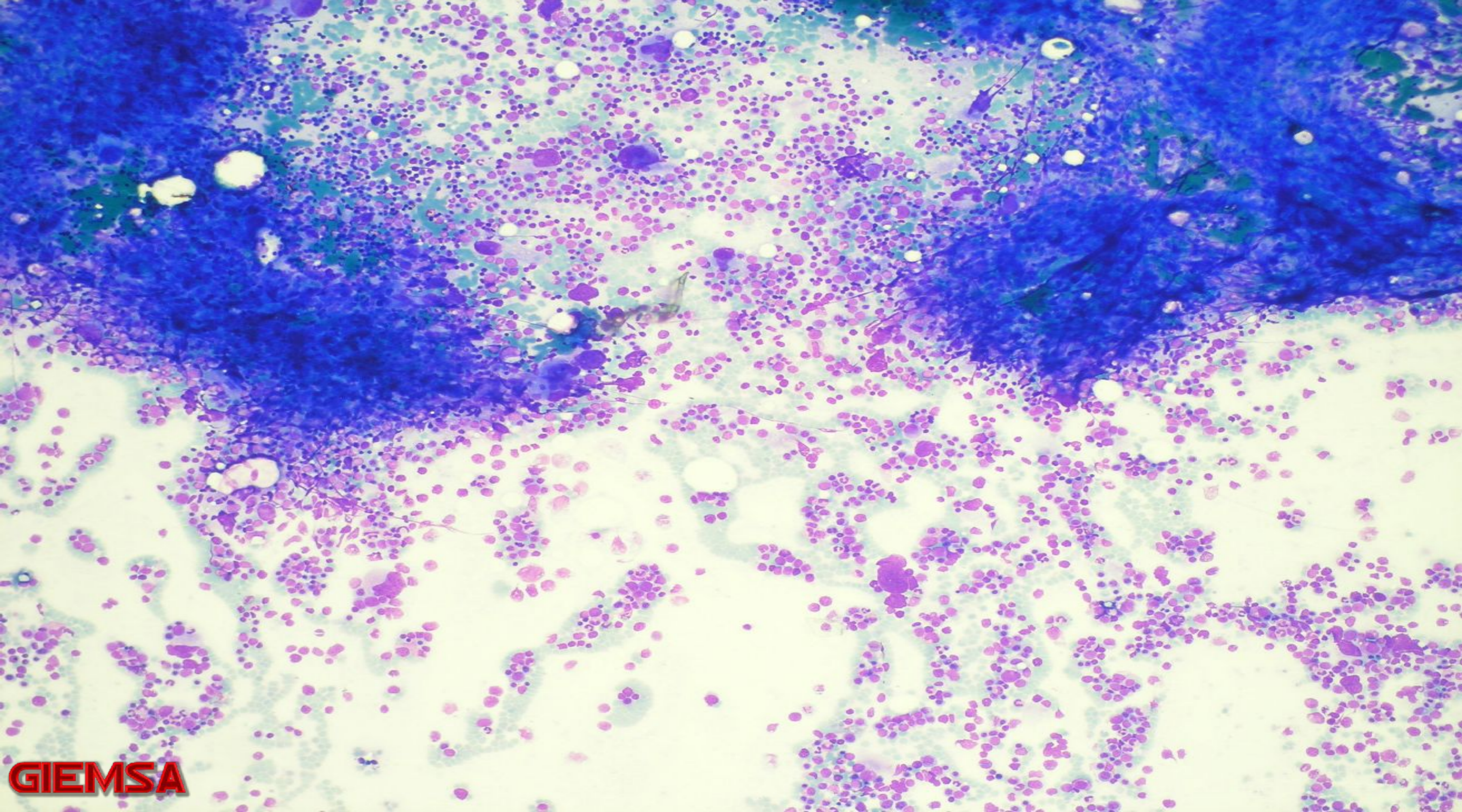
▪ Medulograma:

- M.O normocelular, relación mielo/eritroide 2:1
- Serie eritroide normocelular, con desviación izquierda y displásica
- Serie granulomonocítica hipocelular y con rasgos displásicos
- **20% de blastos** que morfológicamente podrían orientar a serie **mieloide**
- **20% blastos** claramente **megacarioblásticos**
- No se observan micrometástasis

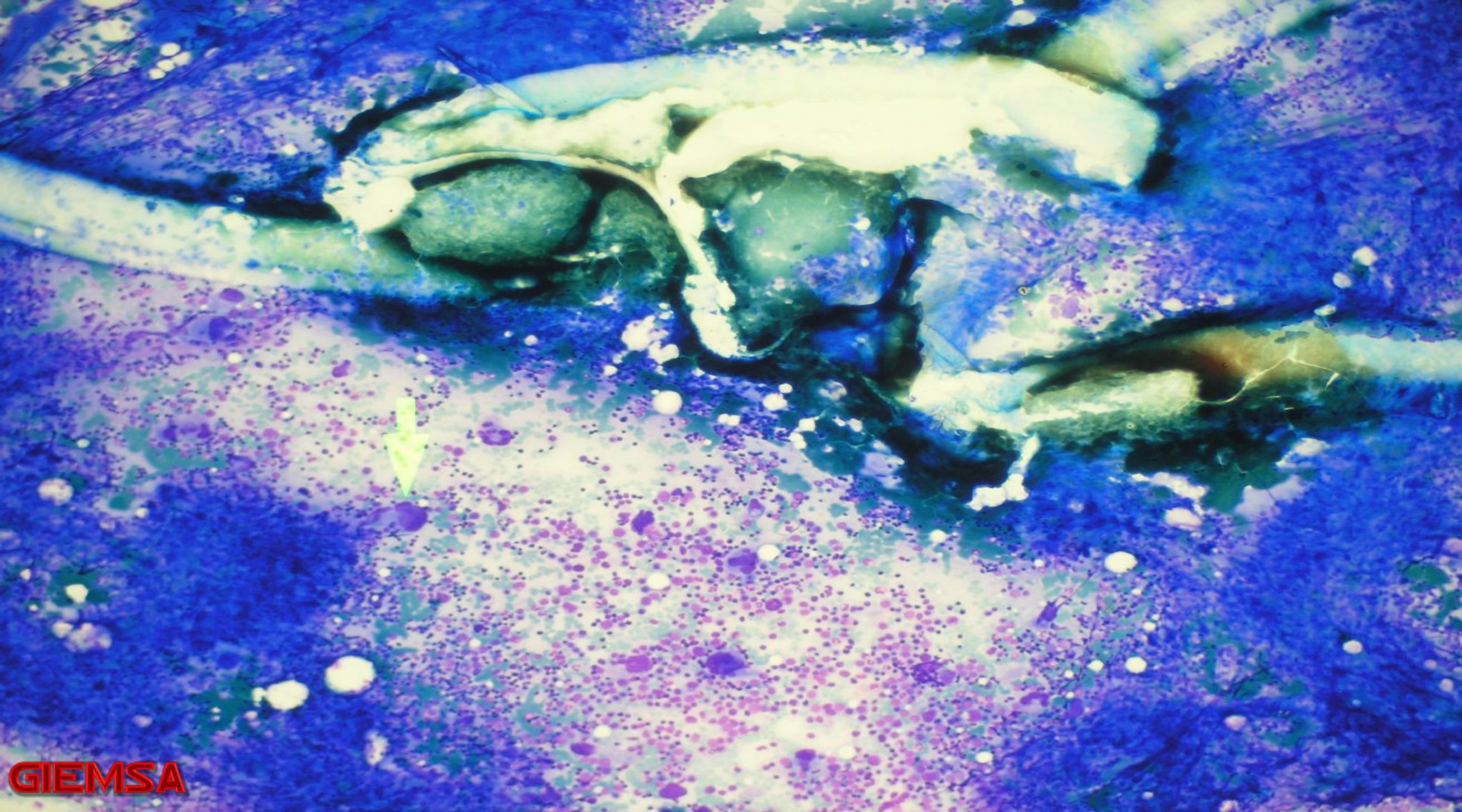
▪ Citoquímica Población Blástica:

- Peroxidasa: Positiva en un 50%
- PAS: Positiva un 50%
- FA: Positiva difusa e inhibida por tartrato
- ANAES: Negativa

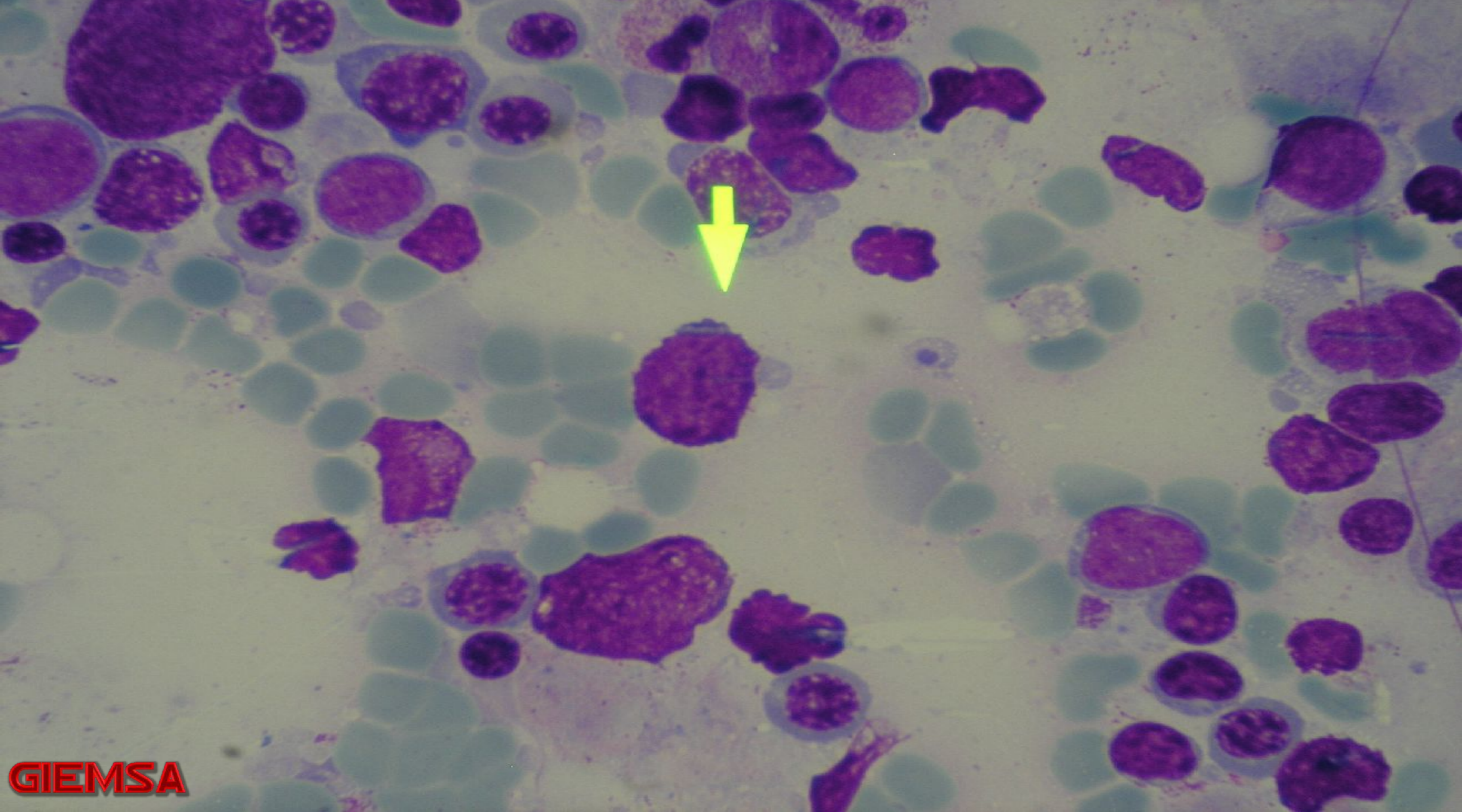




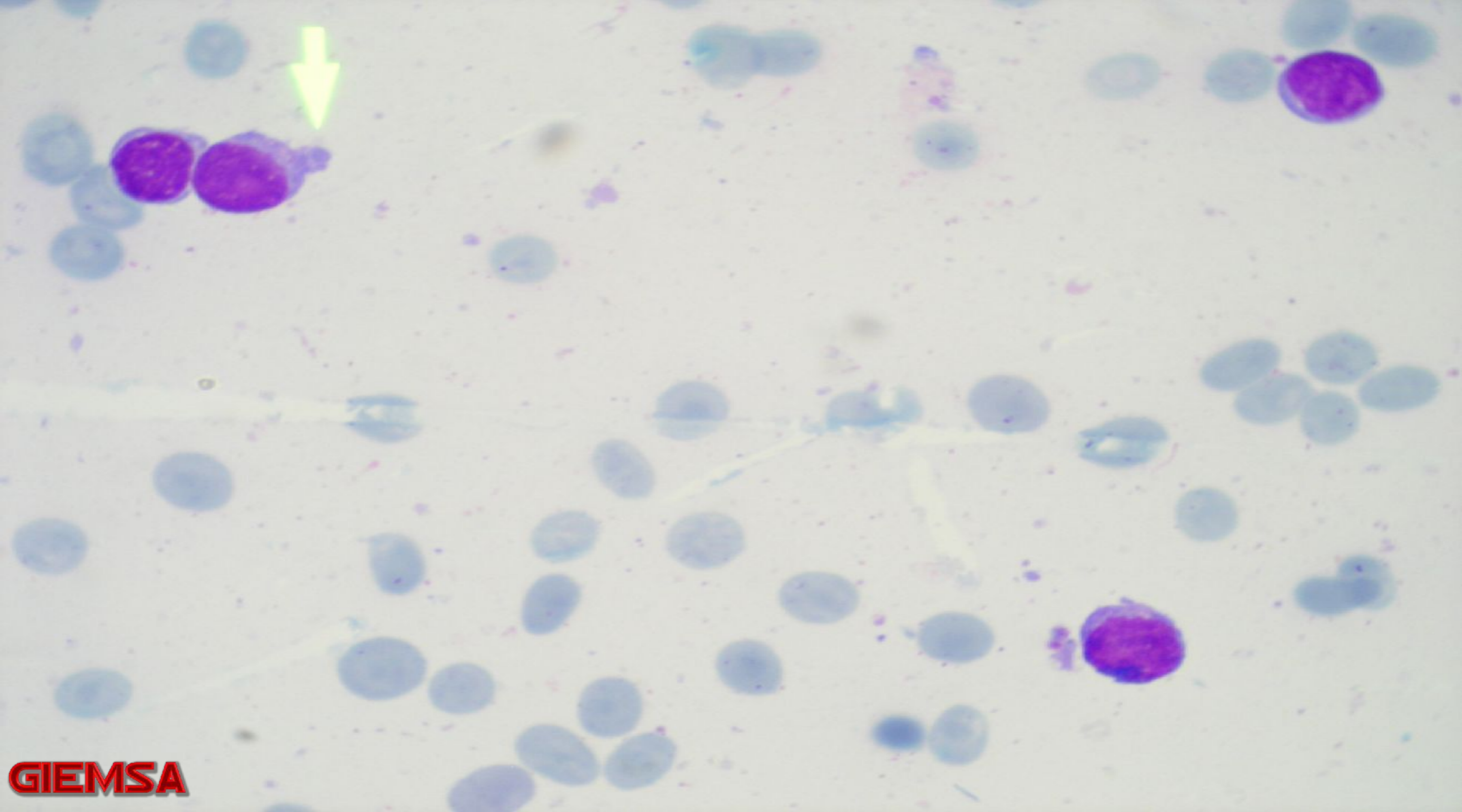
GIEMSA



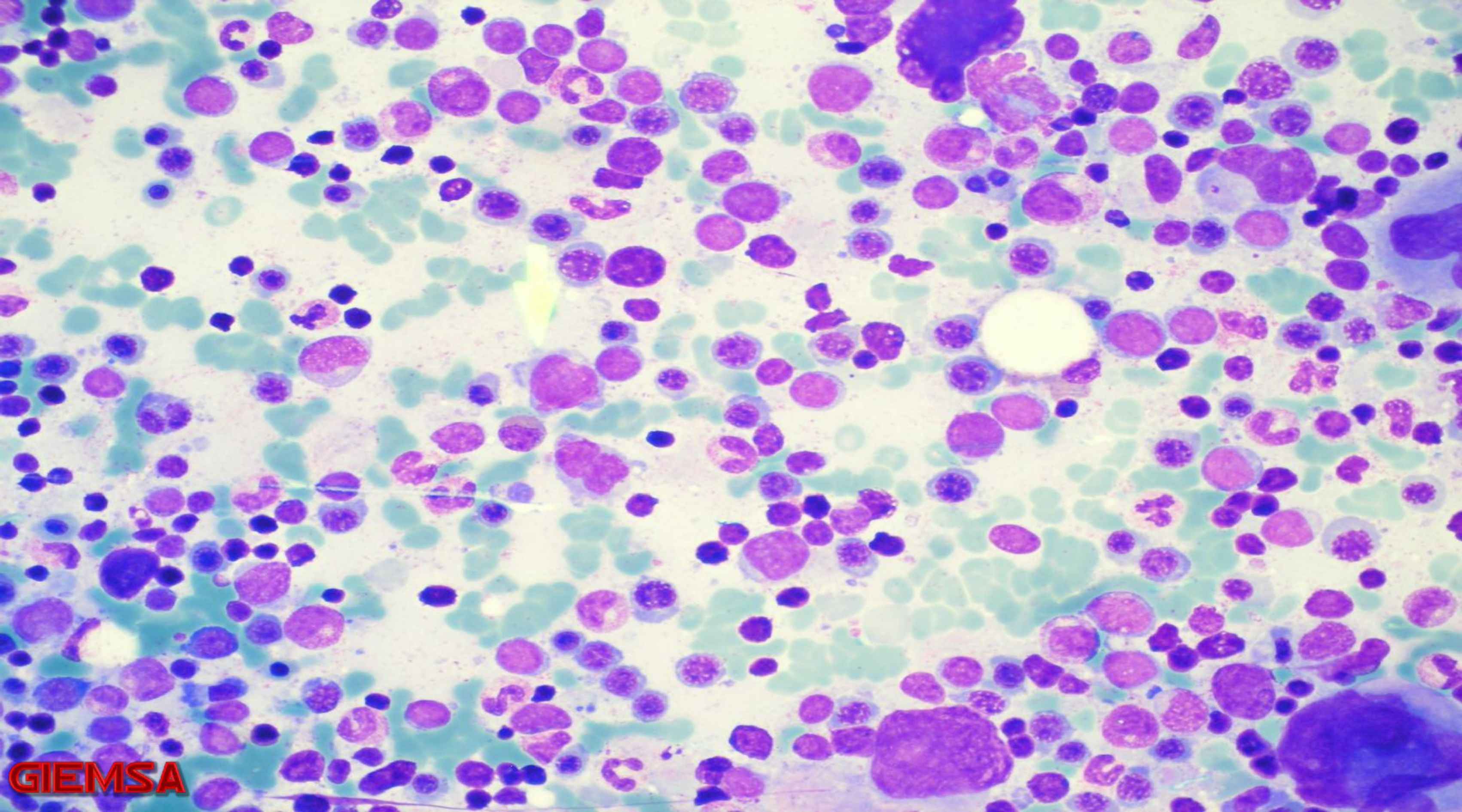
GIEMSA



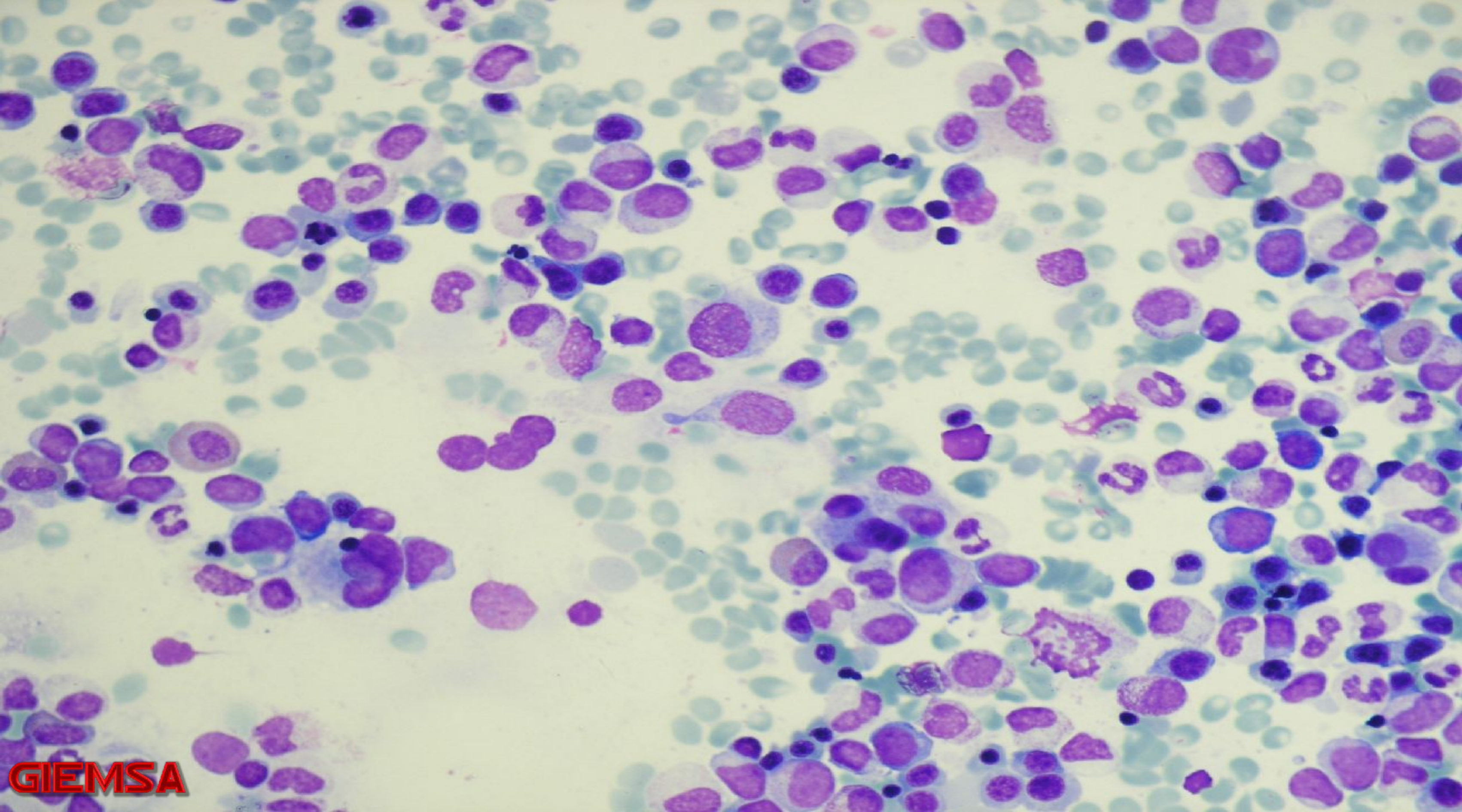
GIEMSA



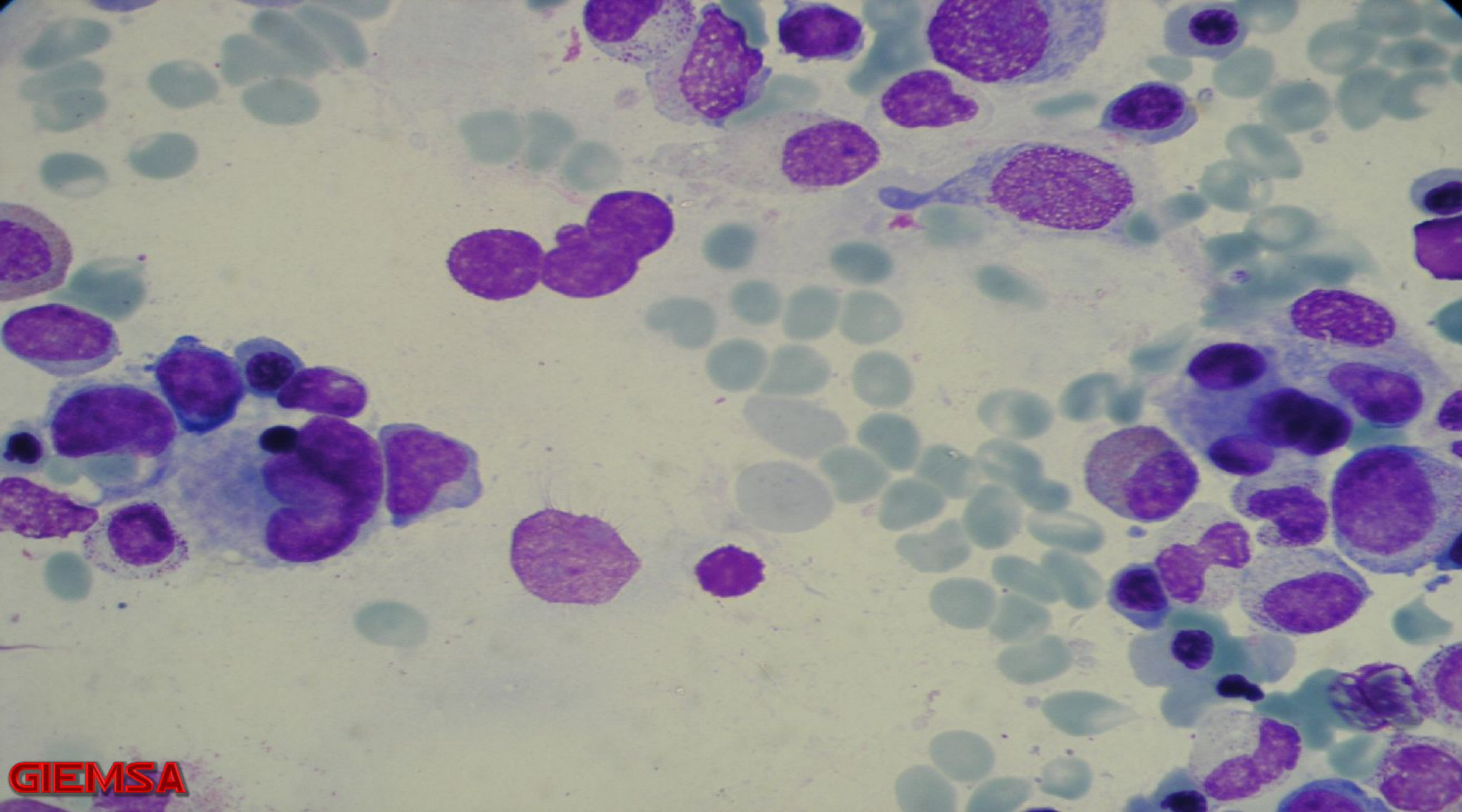
GIEMSA



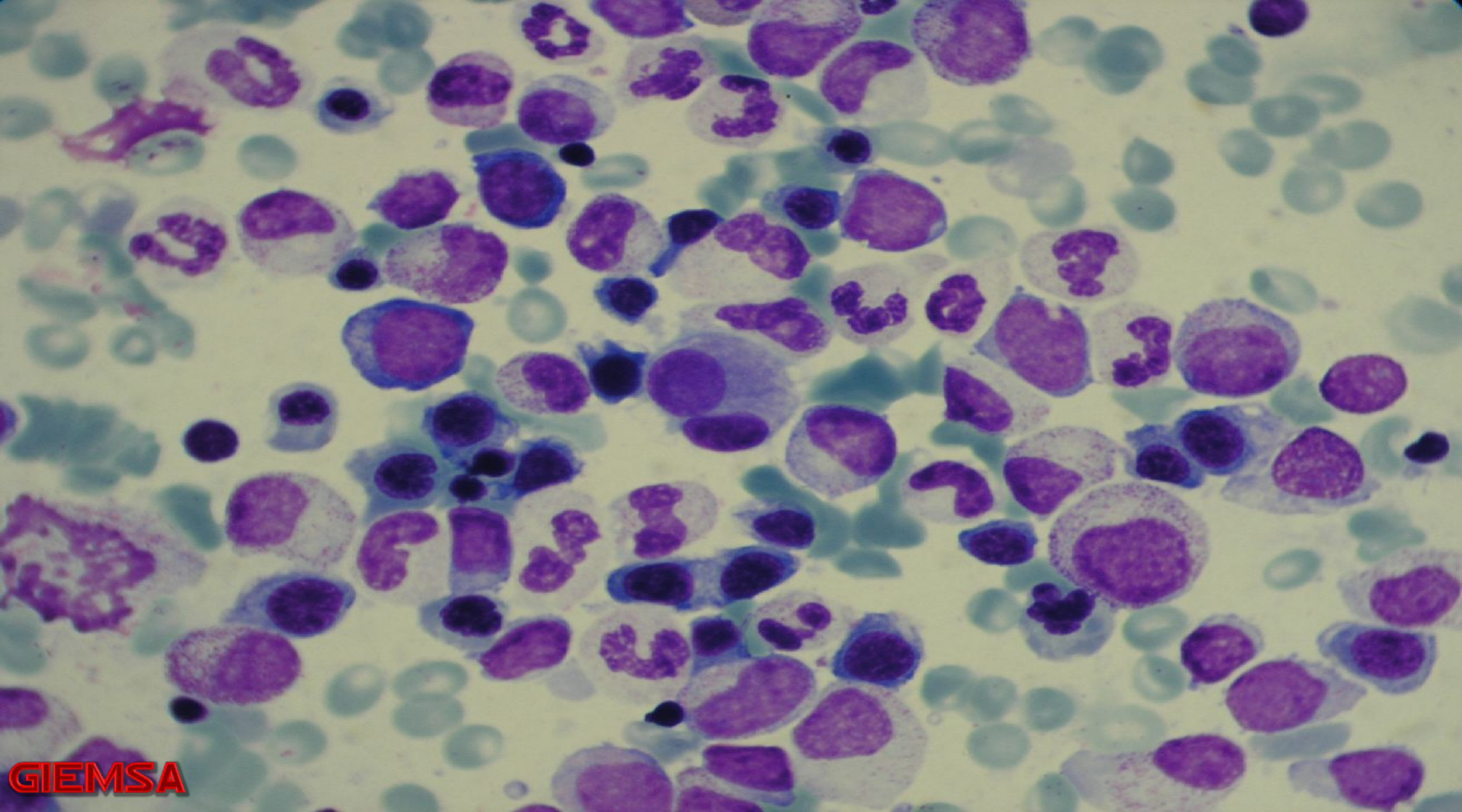
GIEMSA



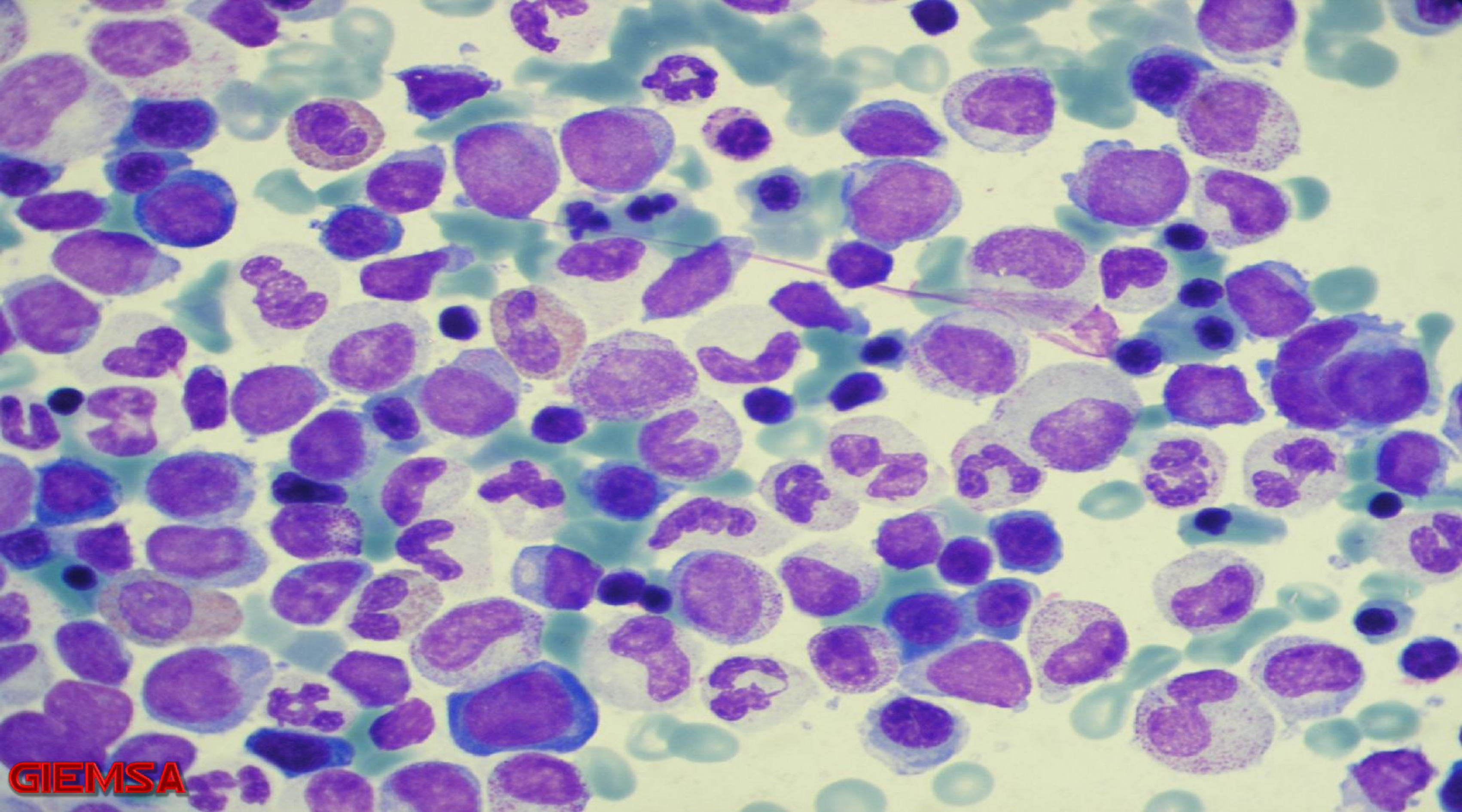
GIEMSA



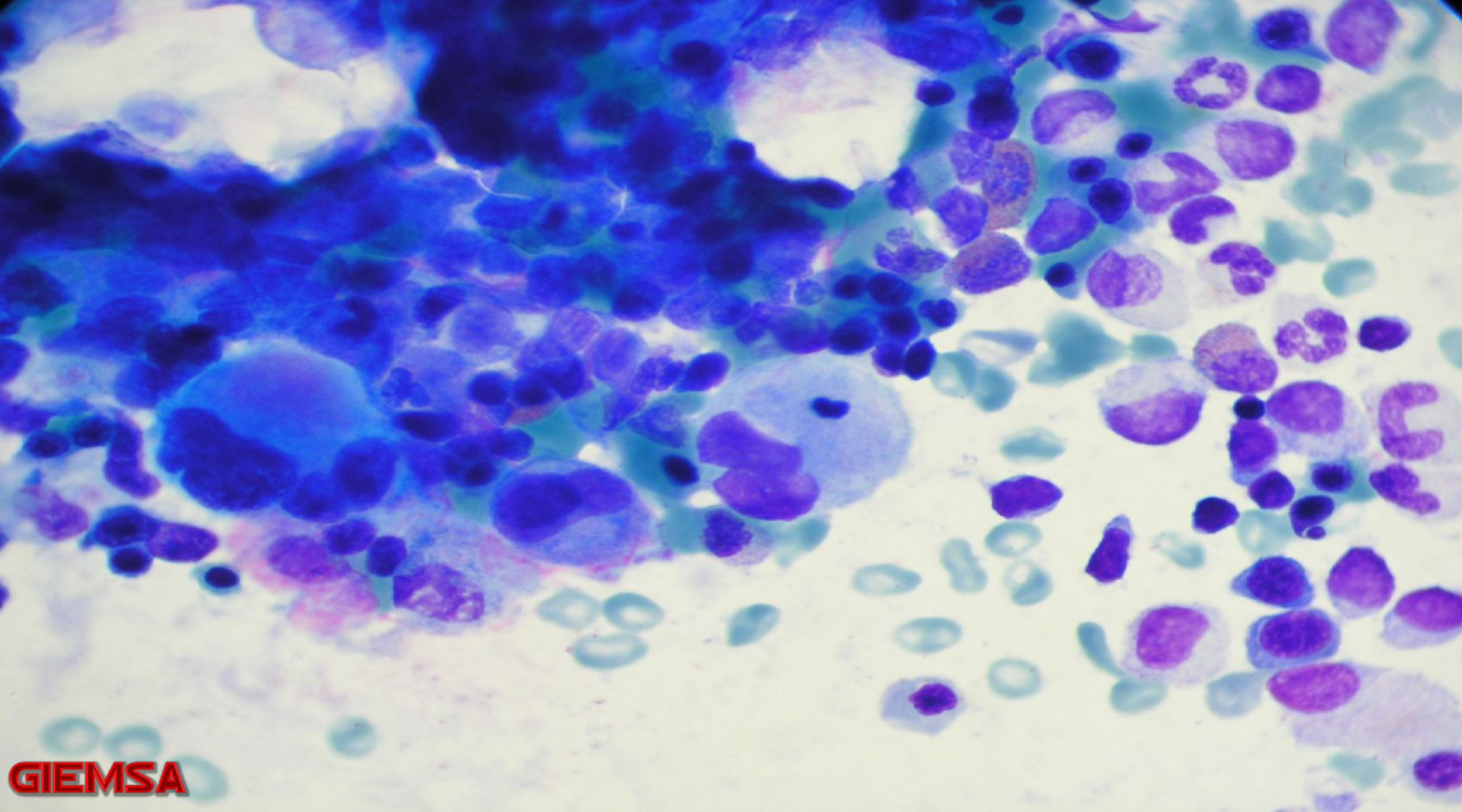
GIEMSA



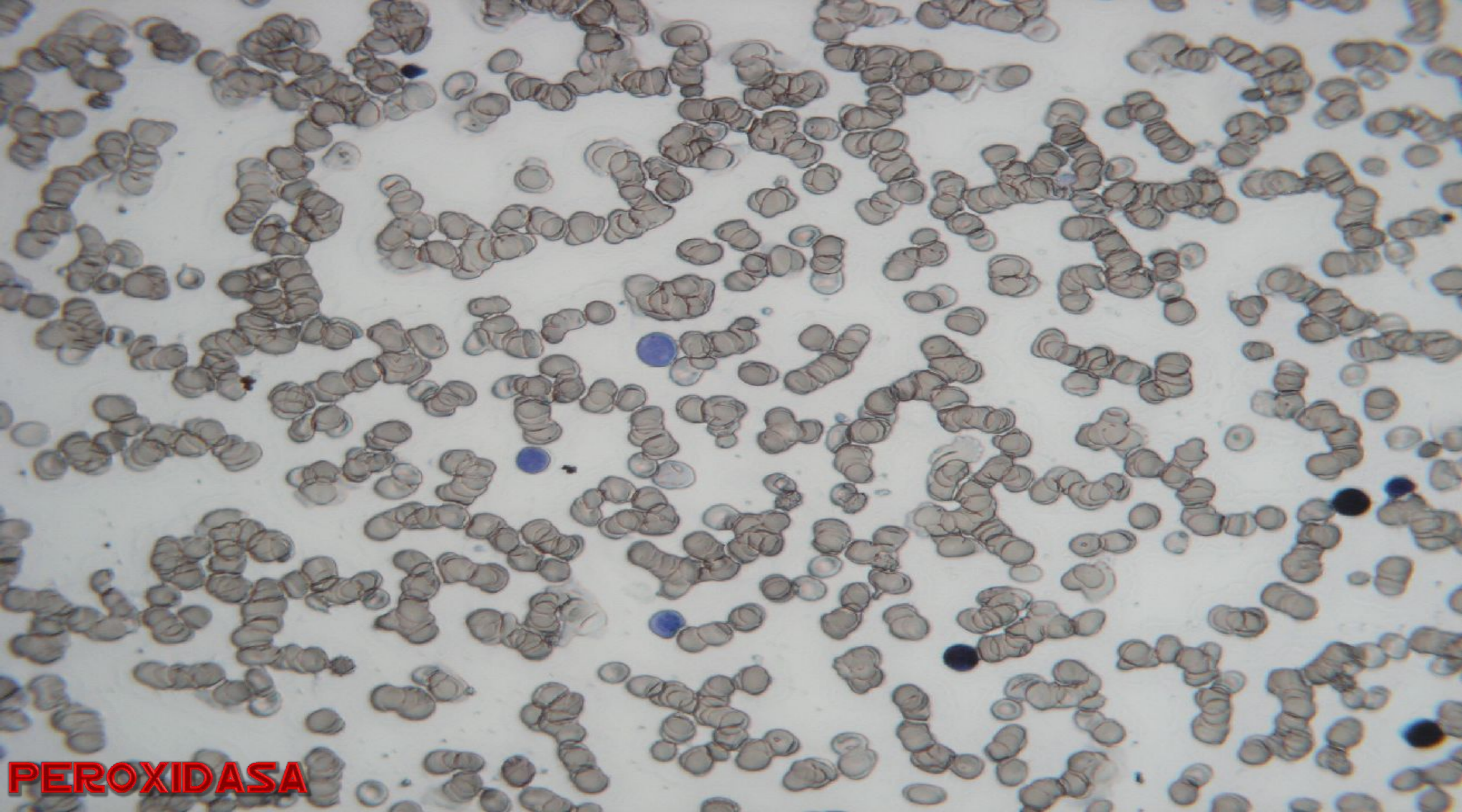
GIEMSA



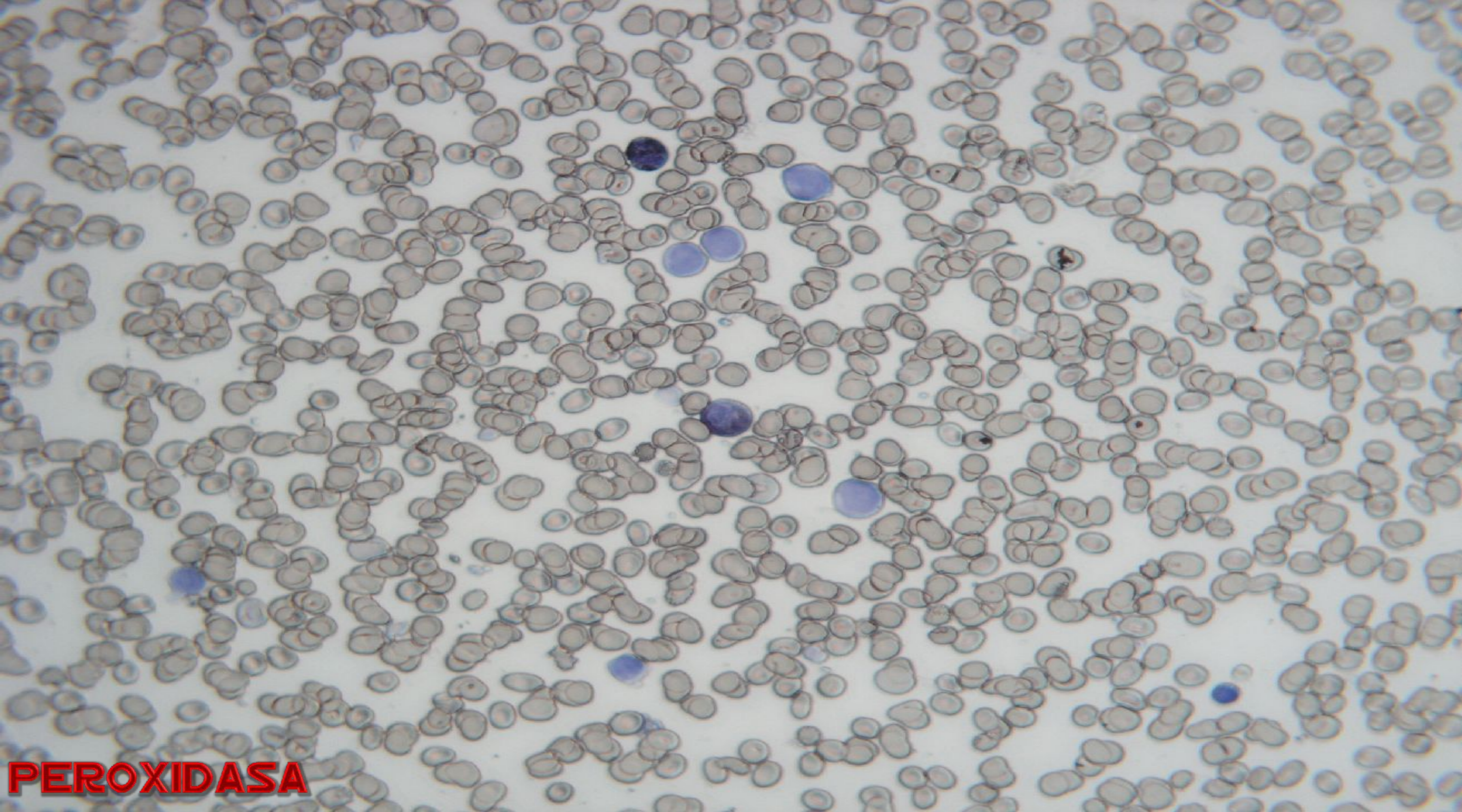
GIEMSA



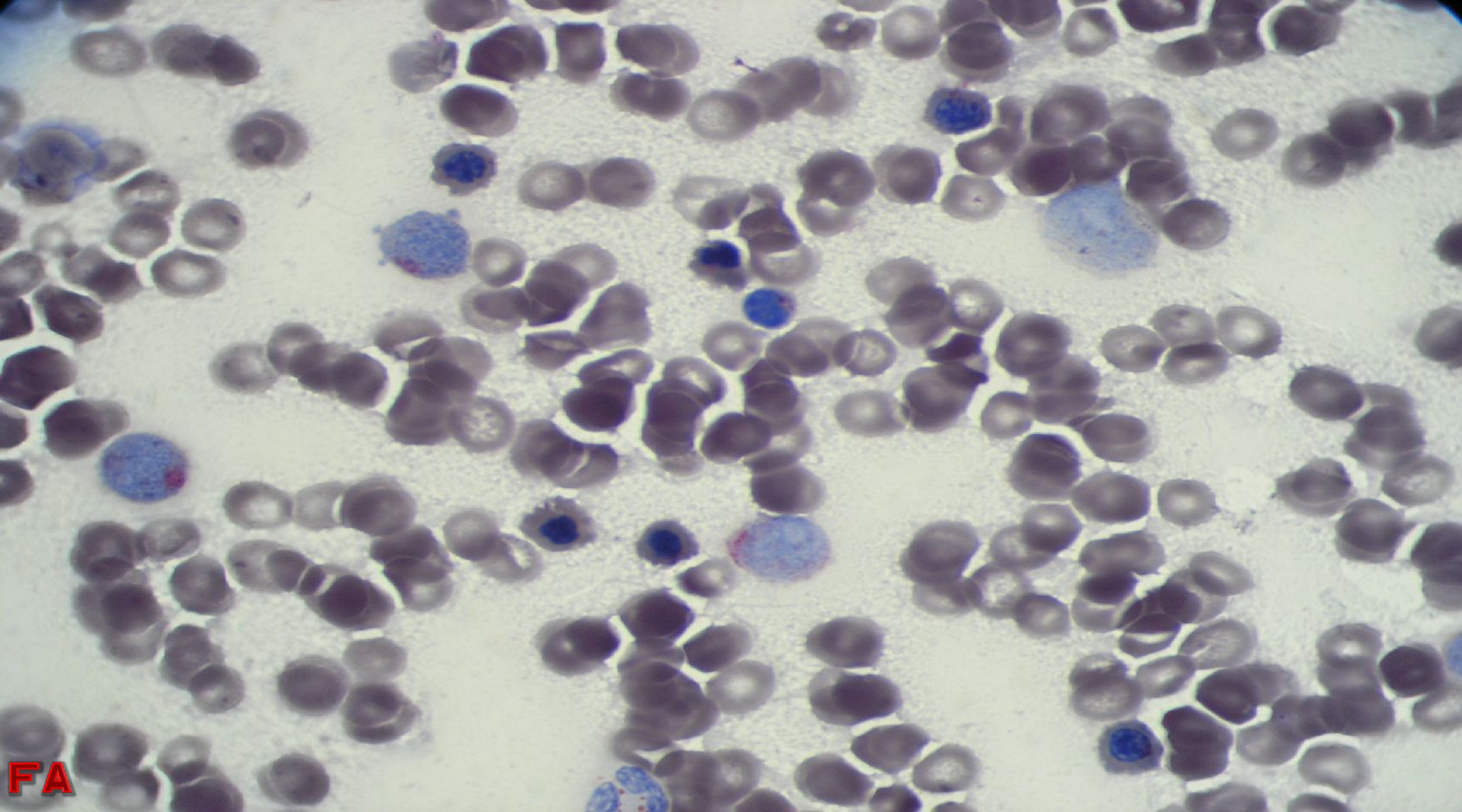
GIEMSA

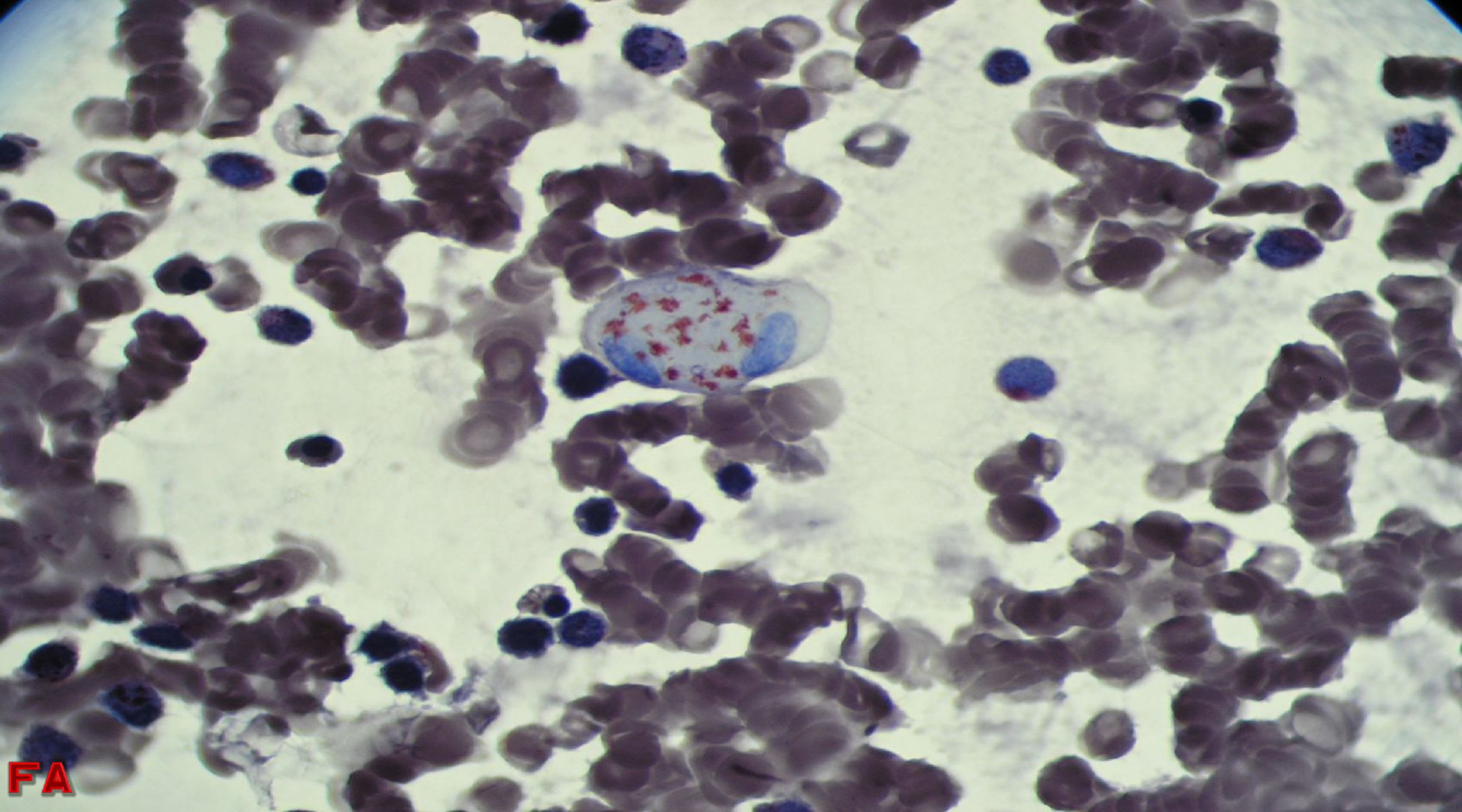


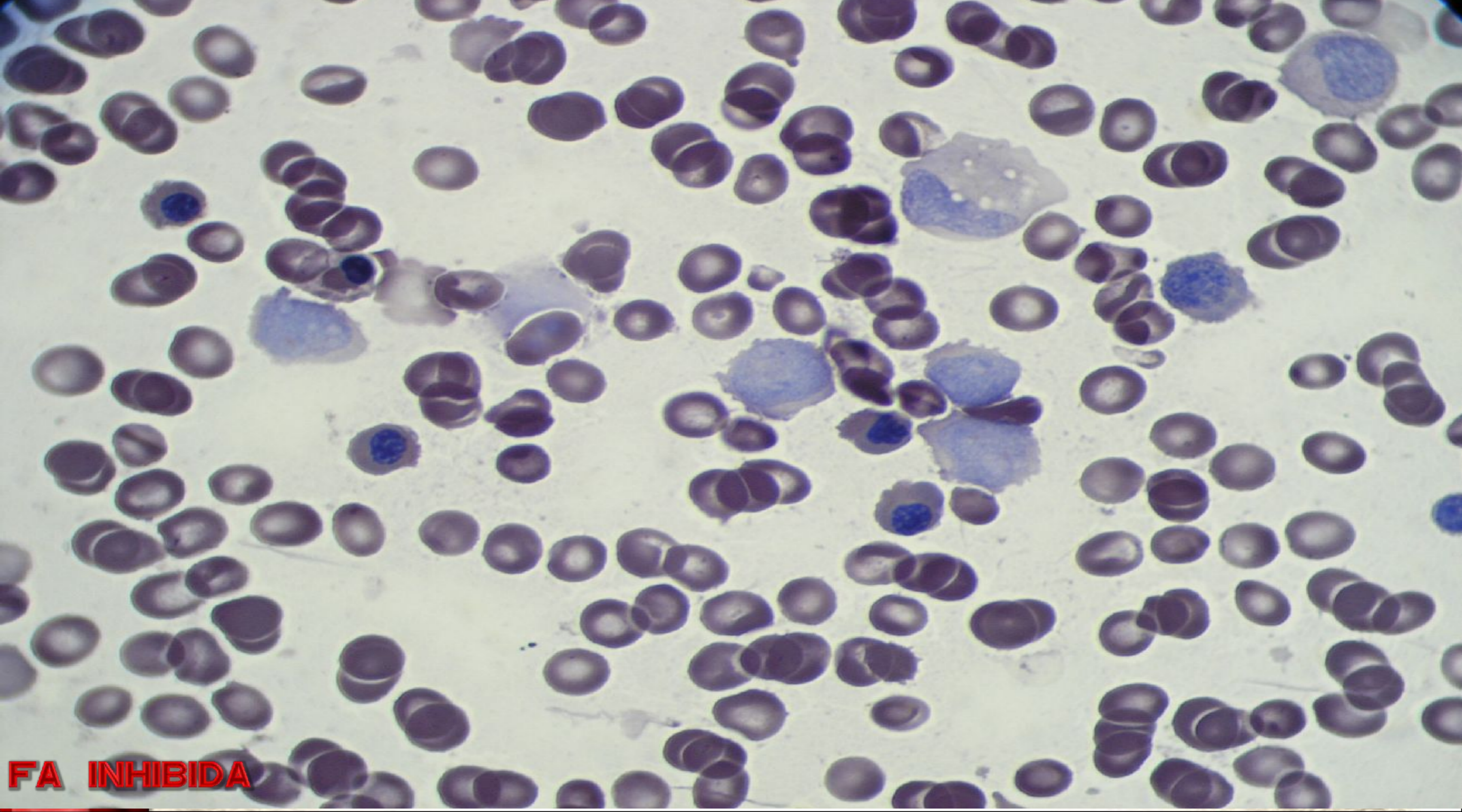
PEROXIDASA



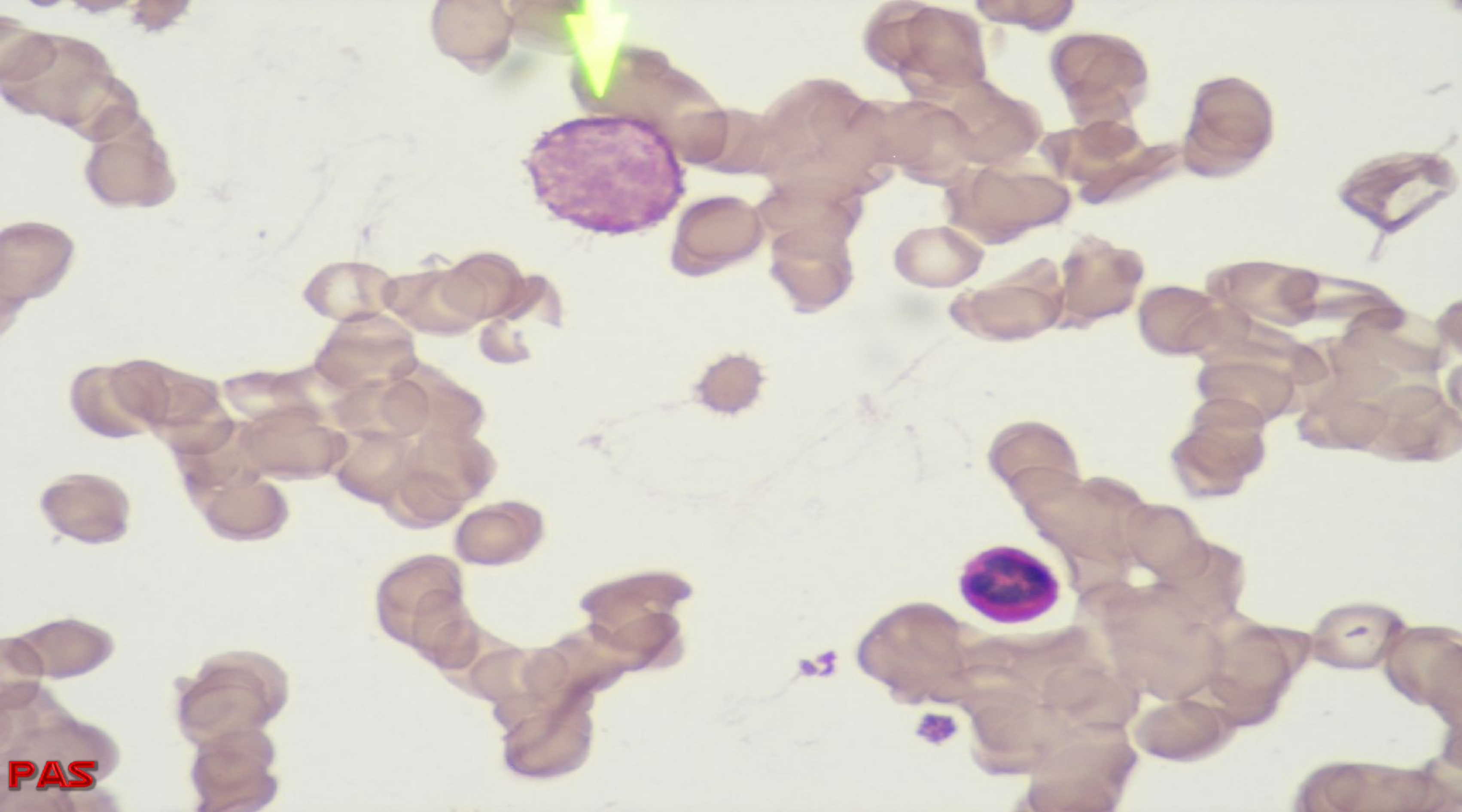
PEROXIDASA







FA INHIBIDA



PAS

DIAGNÓSTICO: CITOMETRÍA DE FLUJO

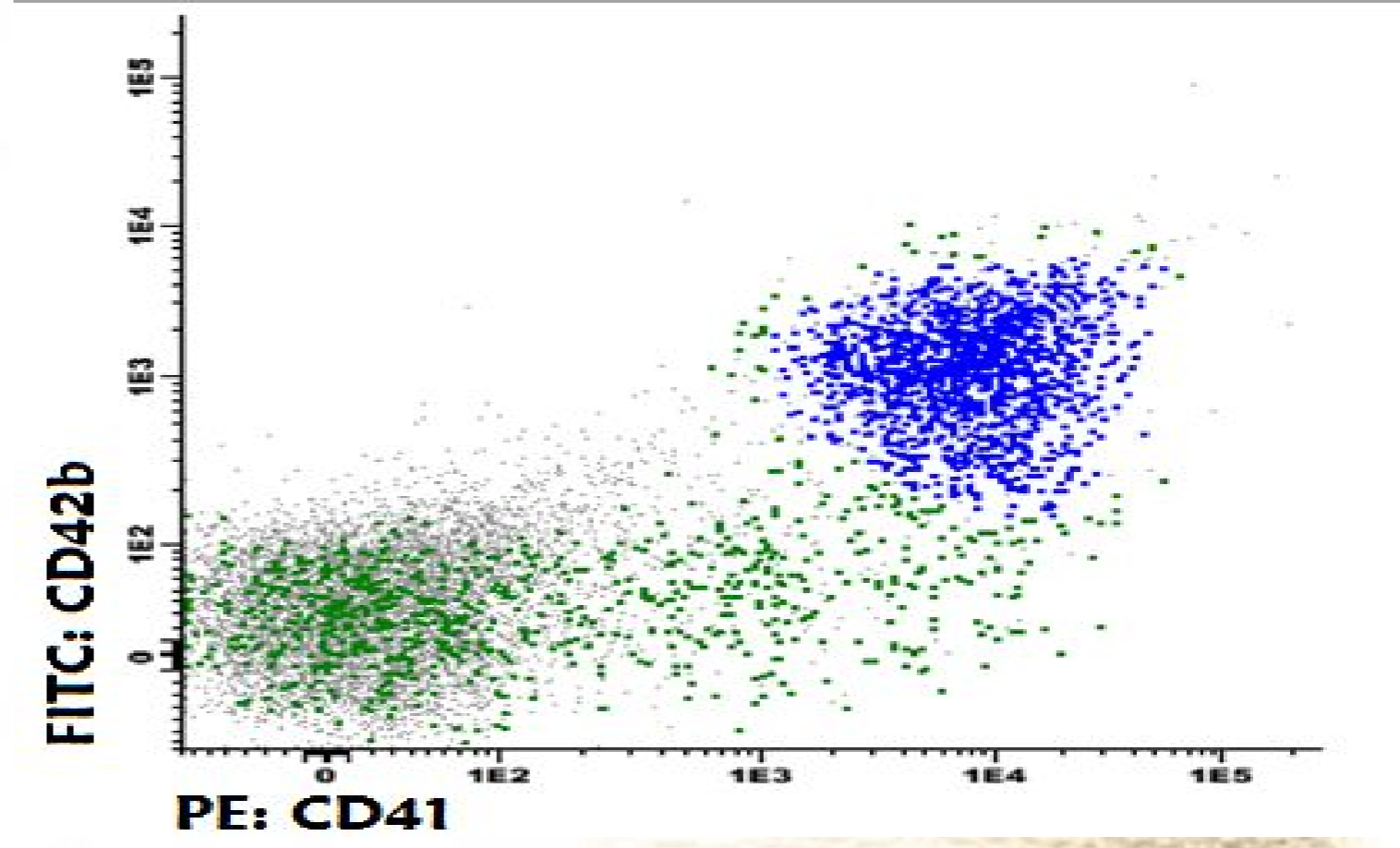
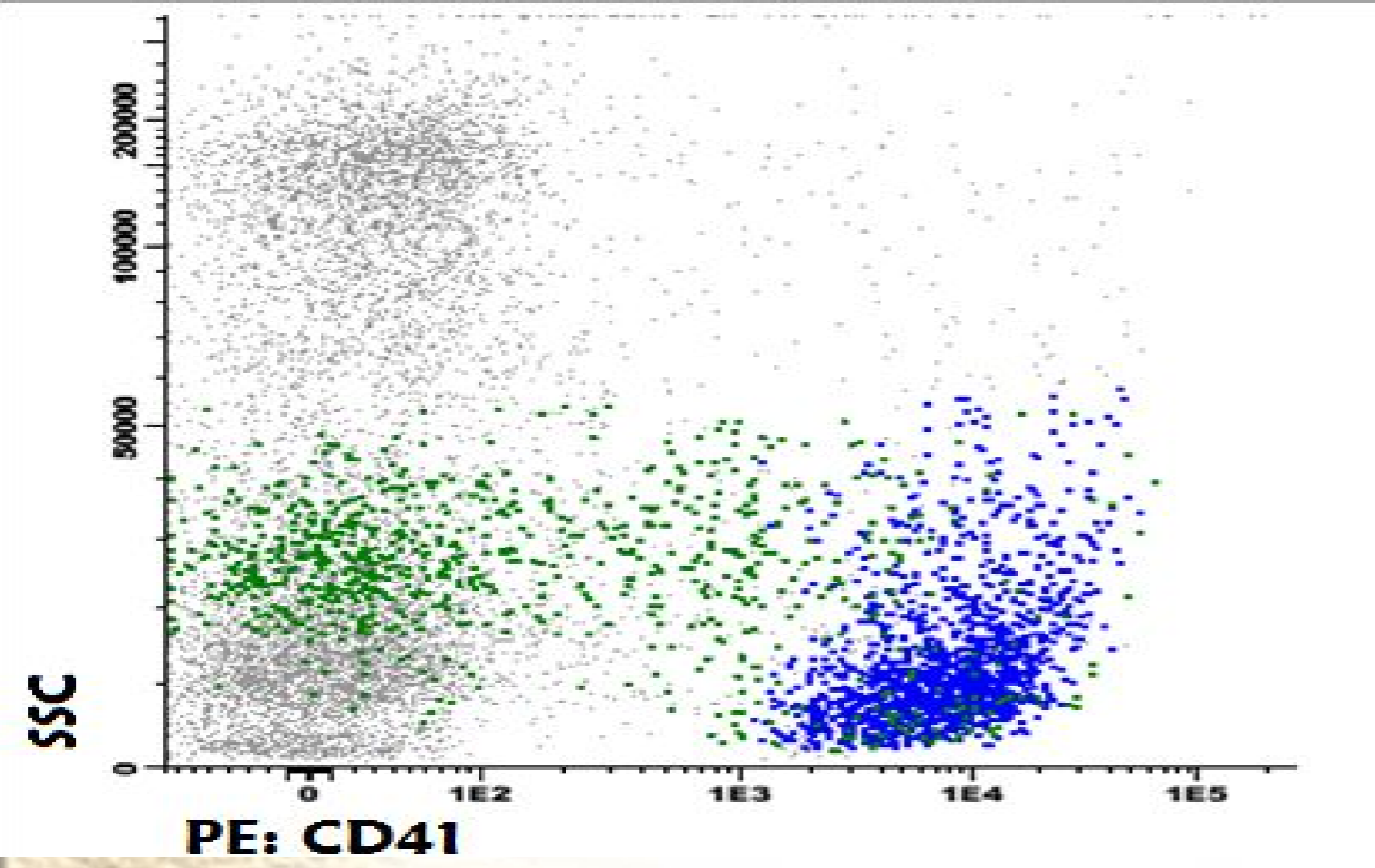
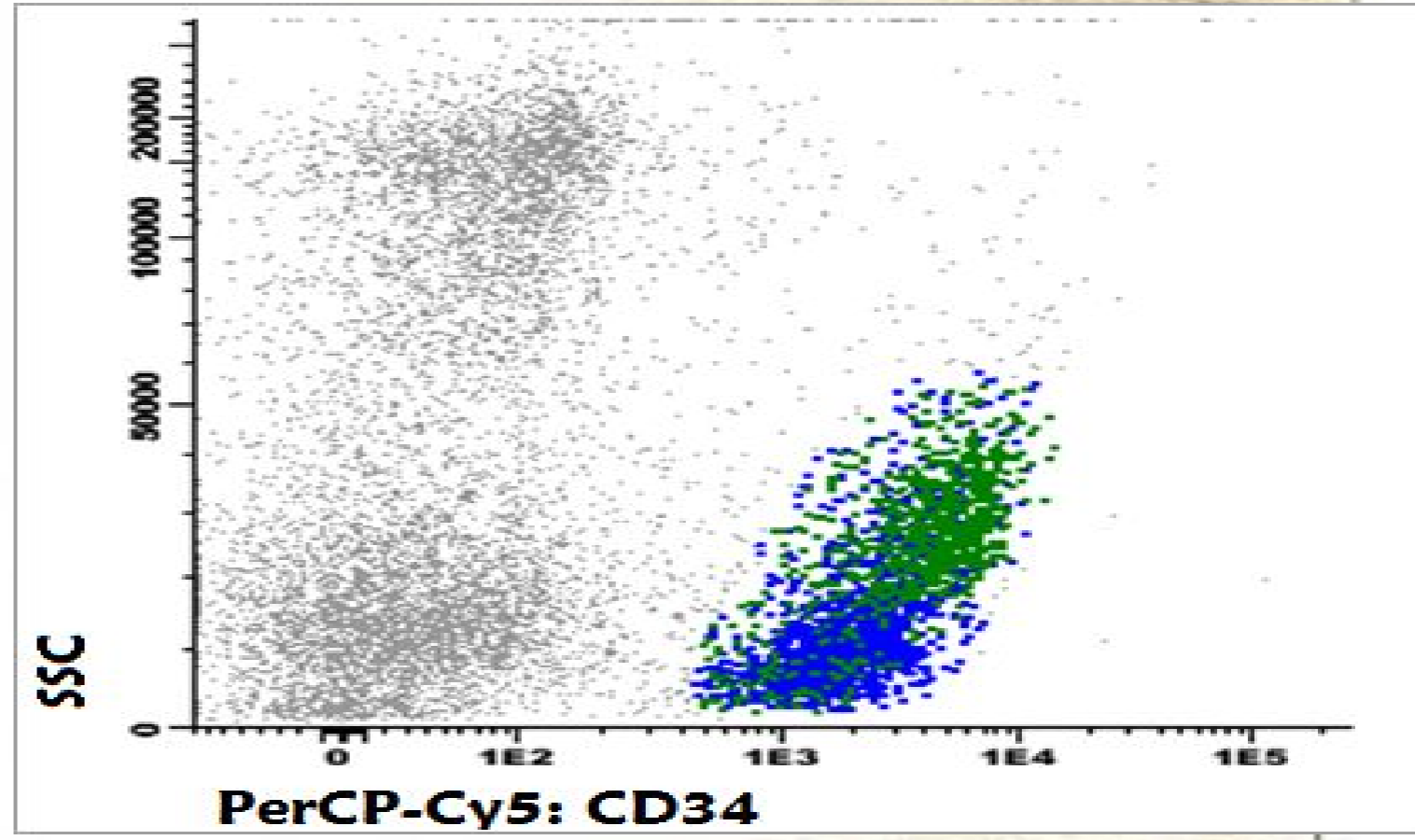
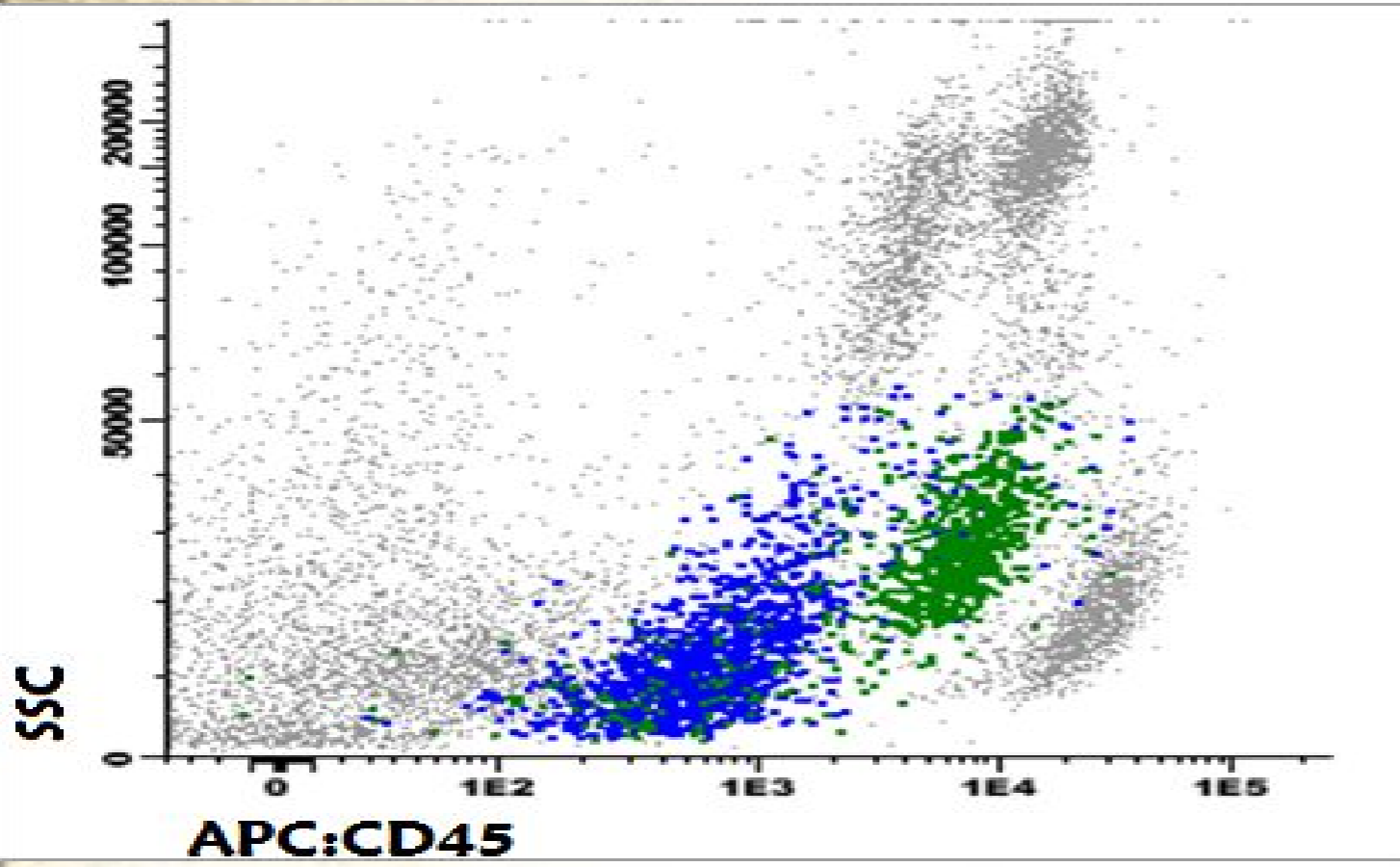
□ INMUNOFENOTIPO:

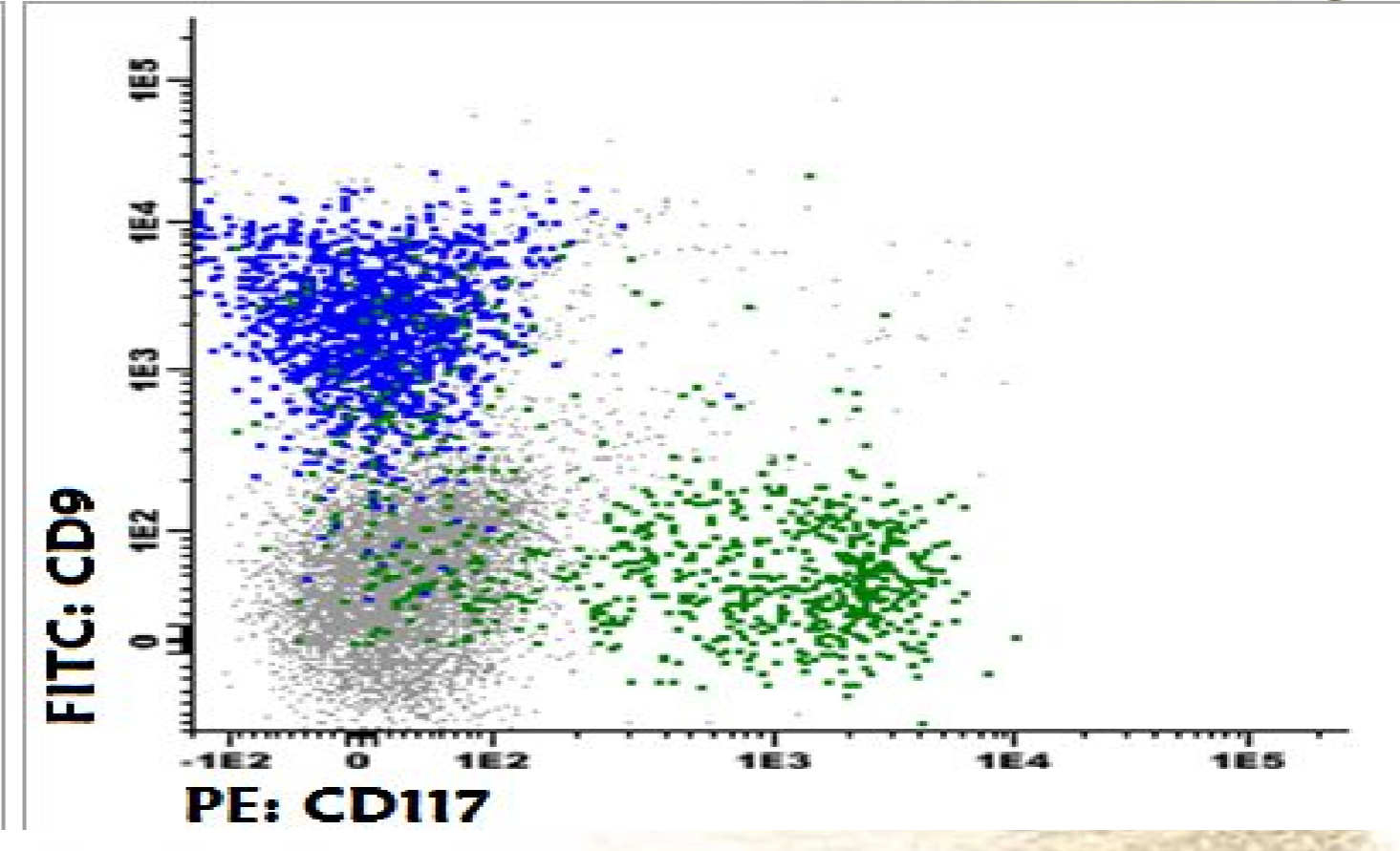
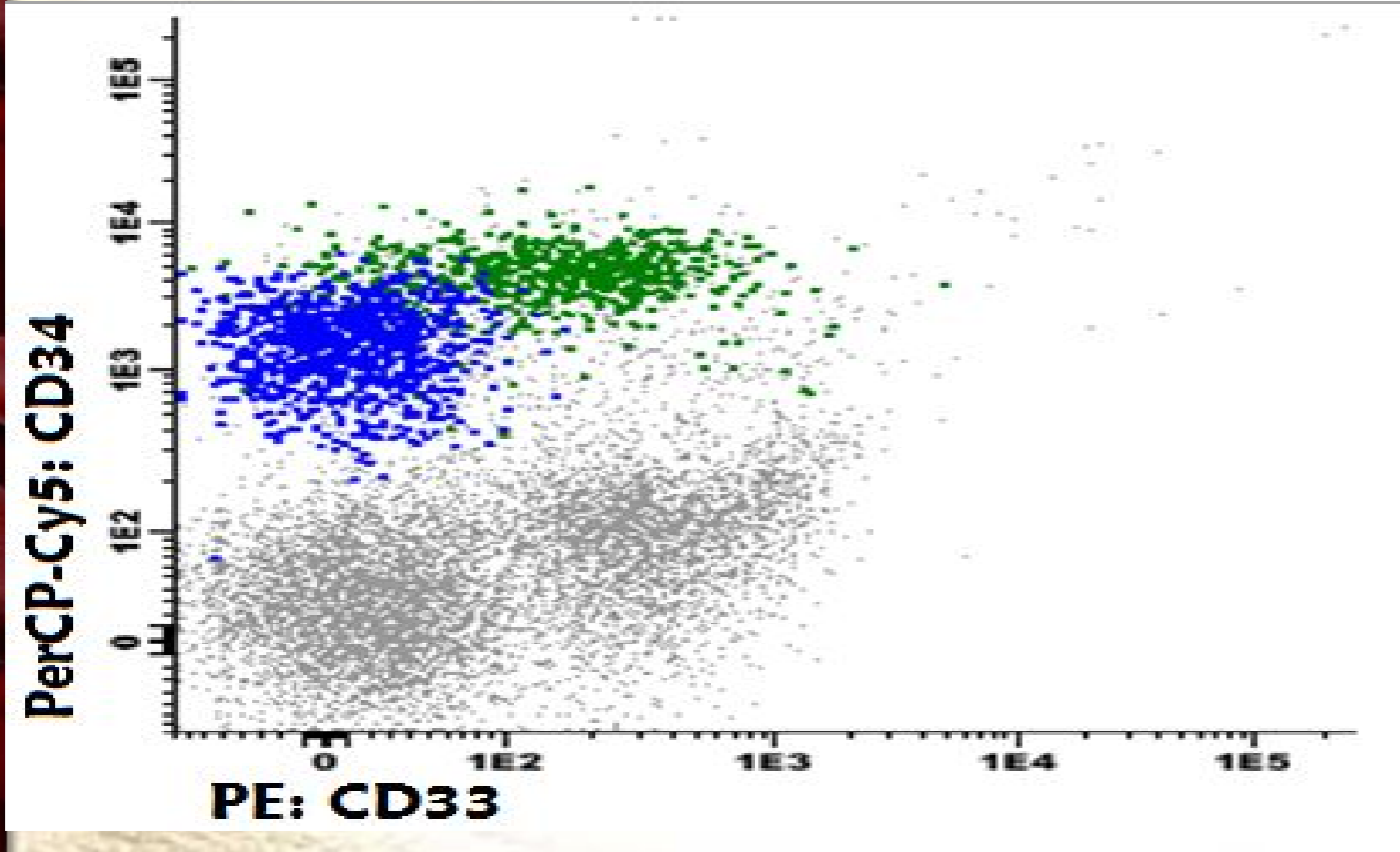
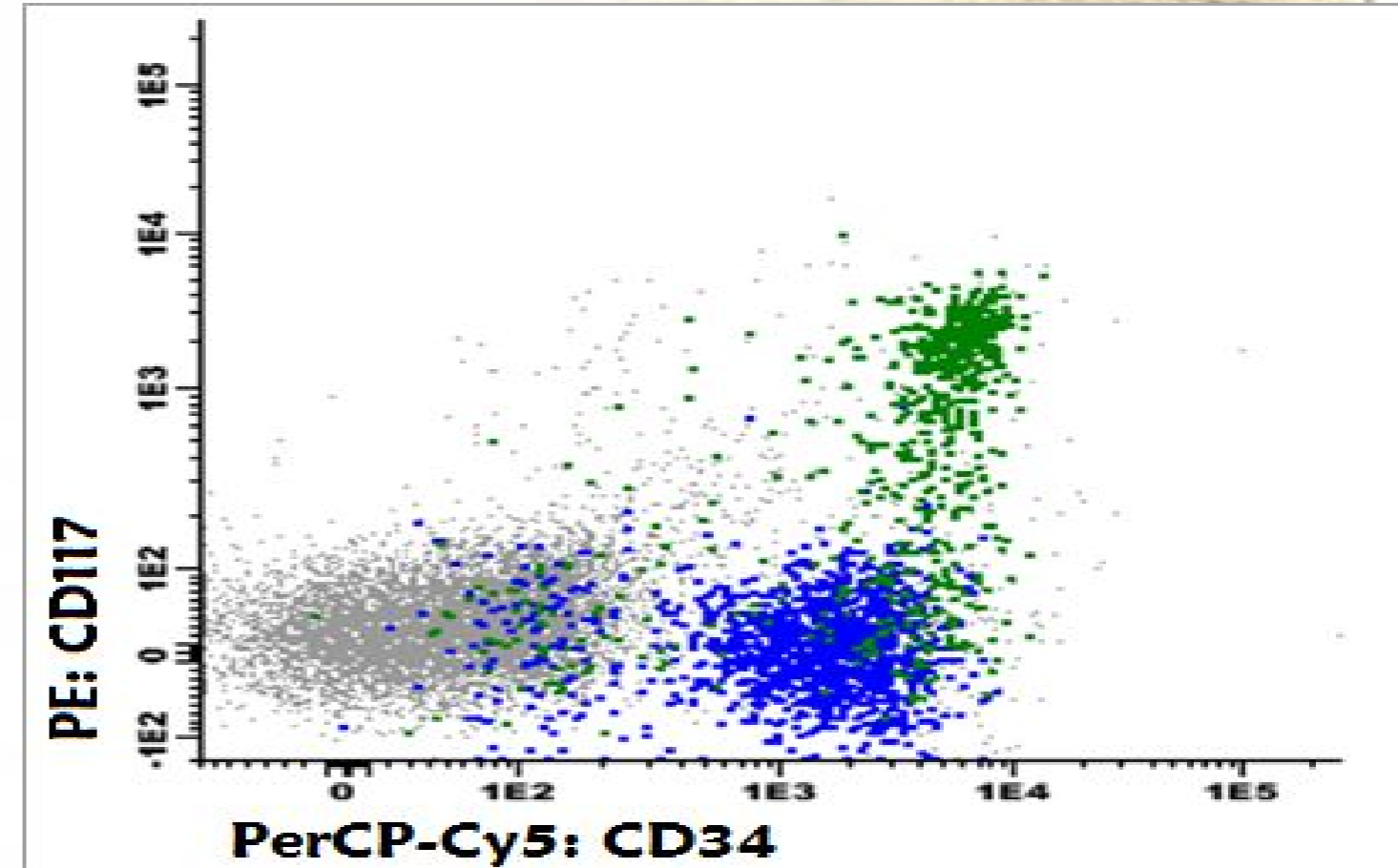
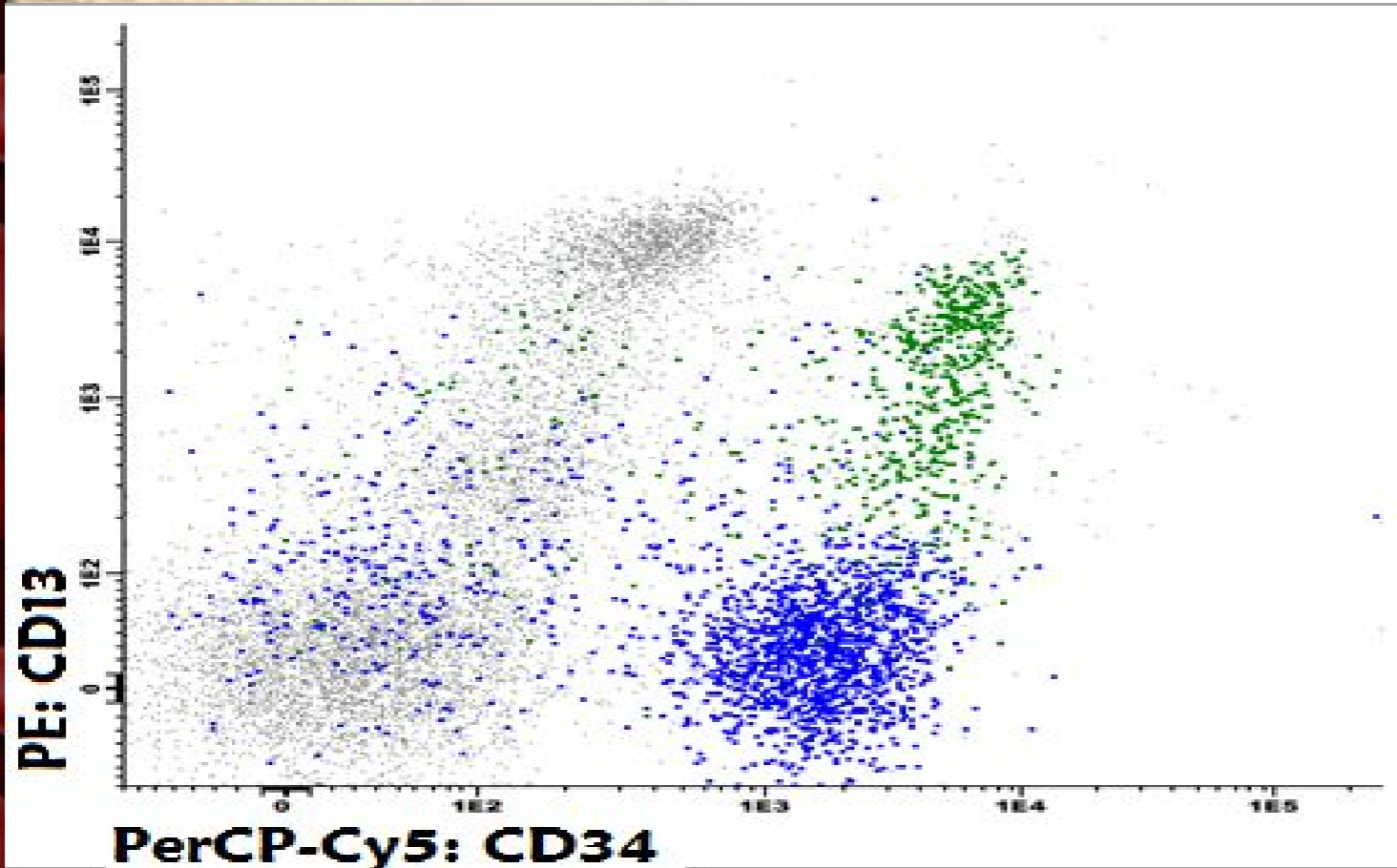
- 29% de blastos CD34+ que se distribuyen en 2 poblaciones:

- 9% son CD13+, CD33+, CD117+, CD7+, CD41+, CD61+

- 20% son CD41+, CD42B+, CD61+ CD7+,
pero no expresan marcadores mieloides







DIAGNÓSTICO: CITOGENÉTICA

- FISH LSI 7q- negativo
- FISH LSI 5q- negativo
- Cariotipo: ausencia de metafases*

DIAGNÓSTICO: BIOLOGÍA MOLECULAR

- WT1 expresión baja/moderada
- NPM-1 negativo
- FLT3/ITD negativo
- FLT3/D835 negativo



JUICIO DIAGNÓSTICO

NEOPLASIA MIELOIDE ASOCIADA A TRATAMIENTO:

- ❖ Componente Mieloide
- ❖ Componente Megacariocítico



LAM SECUNDARIA A TRATAMIENTO

- ❑ ↑ Supervivencia pacientes con neoplasias → ↑ Secuelas por tratamiento
- ❑ El desarrollo de segundas neoplasias es una de las secuelas más devastadoras del cáncer en población pediátrica y adultos jóvenes
- ❑ Debido a los avances en el tratamiento y al aumento en la esperanza de vida → ↑ Segundas neoplasias en edades más avanzadas
- ❑ Las segundas neoplasias pueden ser de cualquier subtipo histológico, desde tumores benignos hasta tumores malignos de alto grado:
 - Leucemia mieloide aguda (LAM) /síndrome mielodisplásico (SMD): *t-SMD/t-LAM
 - Leucemia linfoblástica aguda (LAL)



T-SMD/T-LAM

- ❑ 10-20% de los casos de LAM, SMD y SMD/SMP
- ❑ Incidencia entre pacientes tratados con agentes citotóxicos varía según:
 - Enfermedad de base
 - Estrategia de tratamiento
- ❑ Riesgo según la edad:
 - **Aumenta con la edad** en pacientes tratados con agentes alquilantes y radiación
 - **Similar según la edad** en paciente tratados con inhibidores de la topoisomerasa II



T-SMD/T-LAM

- ❑ Consecuencia directa de mutaciones inducidas por la terapia citotóxica
- ❑ Selección de una clona mieloide con un fenotipo mutador con un riesgo elevado para eventos mutacionales
- ❑ Varios subtipos clínicos y citogenéticos de t-AML en relación con el tratamiento citotóxico previo
- ❑ Periodo de latencia entre 1ª neoplasia y t-SMD/t-LAM :
 - Varía de varios meses a años
 - Depende de:
 - Dosis acumulada/intensidad de dosis
 - Agentes específicos
- ❑ El curso clínico suele ser **progresivo** y relativamente **resistente** a las terapias convencionales que se utilizan para las leucemias que surgen de novo



PRIMERAS NEOPLASIAS

Diseases Treated With Drugs Associated With Risk of Development of Therapy-Related Myeloid Neoplasms

Group/Disease

Hematologic neoplasms

Hodgkin lymphoma

Non-Hodgkin lymphoma

Multiple myeloma

Acute lymphoblastic leukemia

Acute myeloid leukemia

Chronic myeloproliferative neoplasms

Solid tumors

Breast carcinoma

Ovarian carcinoma

Prostate carcinoma

Lung carcinoma

Cervical carcinoma

Testicular tumors

Ewing sarcoma

Primitive neuroectodermal tumor

Neuroblastoma

Osteosarcoma

Wilms tumor

Rhabdomyosarcoma

Nonmalignant disorders

Rheumatoid arthritis

Wegener granulomatosis

Seizure disorders

Psoriasis

Multiple sclerosis

Severe congenital neutropenia



AGENTES CITOTÓXICOS

Cytotoxic Agents Implicated in the Development of Therapy-Related Myeloid Neoplasms

Class/Agent

Alkylating agents

Busulfan
Carboplatin
Carmustine
Chlorambucil
Cisplatin
Cyclophosphamide
Dacarbazine
Dihydroxybusulfan
Lomustine
Mechlorethamine
Melphalan
Mitomycin C
Procarbazine
Semustine
Thiotepa

Topoisomerase II inhibitors

Bimolane
Dactinomycin
Daunorubicin
Doxorubicin
4-Epi-doxorubicin
Etoposide
Mitoxantrone
Razoxane
Teniposide



AGENTES CITOTÓXICOS

Cytotoxic Agents Implicated in the Development of Therapy-Related Myeloid Neoplasms

Class/Agent

Antimetabolites

Fludarabine
6-Mercaptopurine
Methotrexate
Antimicrotubule agents

Docetaxel
Paclitaxel
Vinblastine
Vincristine

Radiotherapy

Usually involving large fields, eg, conditioning before bone marrow transplantation, large-field therapeutic irradiation

Growth factors

Granulocyte CSF and granulocyte-macrophage CSF in context of radiochemotherapy

Immunomodulator
Azathioprine

CSF, colony-stimulating factor.



ALQUILANTES/TOPOISOMERASA II

Characteristics of Alkylating Agent-related and Topoisomerase II-related Secondary Acute Myeloid Leukemia

Feature

Epipodophyllotoxins

Anthracyclines/Mitoxantrone

Alkylating Agents

Genetic aberrations

MLL rearrangements (common),
AML1-ETO, *CBF β -MYH11*,
PML-RAR α

PML-RAR α , *AML1-ETO*, *CBF β -MYH11*,
MLL rearrangements (rare)

Monosomy or partial deletions of
chromosome 7 and 5 (common)

Mean interval between
diagnosis of primary
malignancy and
secondary AML, y

Common presentation

2-3

2-3

5-7

Acute onset; AML M4, M5; APL

Acute onset; AML M4, M5; APL

Protracted onset usually AML M1,
M2 preceded by MDS

Additional risk factors

See Table 3

High cumulative dosage, concomitant
use of alkylating agents

High cumulative dosage, young age,
concomitant use of
epipodophyllotoxins



T-SMD/T-LAM Y ALQUILANTES

- Hallazgos en SP y MO \approx SMD primarios, aunque el grado de disgranulopoyesis y dismegacariopoyesis suele ser mayor
- La **anemia y trombocitopenia** son extremadamente comunes
- Leucopenia** también puede estar presente
- Marcada **displasia trilineal**
- Fibrosis reticulina** leve/moderada
- La anomalía más común es la monosomía 7, seguida en frecuencia por del (5q) y por monosomía 5
- Estas anomalías se observan en SMD primarios y LAM de novo (edad avanzada y exposición agentes carcinógenos como el benceno)



T-LAM E INHIBIDORES TOPOISOMERASA II

- ❑ Translocaciones que afectan al gen **MLL** en el cromosoma **11q23** y, con menor frecuencia, gen **AML1** en el cromosoma **21q22**
- ❑ Periodo de **latencia mucho más corto** (2-3 años)
- ❑ **SMD** menos común



T-LAM: QT COMBINADA

- ❑ Combinación de **epipodofilotoxinas** y agentes **alquilantes** (ej, cisplatino) o **antimetabolitos** (ej, la mercaptopurina o metotrexato) también se ha asociado con una mayor incidencia de t-LAM

- ❑ **Antraciclinas y Mitoxantrone:**
 - Se ha asociado a mayor incidencia de t-LAM

 - Adultos que desarrollaron t-LAM tras QT con mitoxantrone para tratamiento de leucemia aguda → anomalías citogenéticas más frecuentes: cromosomas 7q, 20q, 1q, y 13q, pero no en 11q23 (inhibidores de la topoisomerasa II)

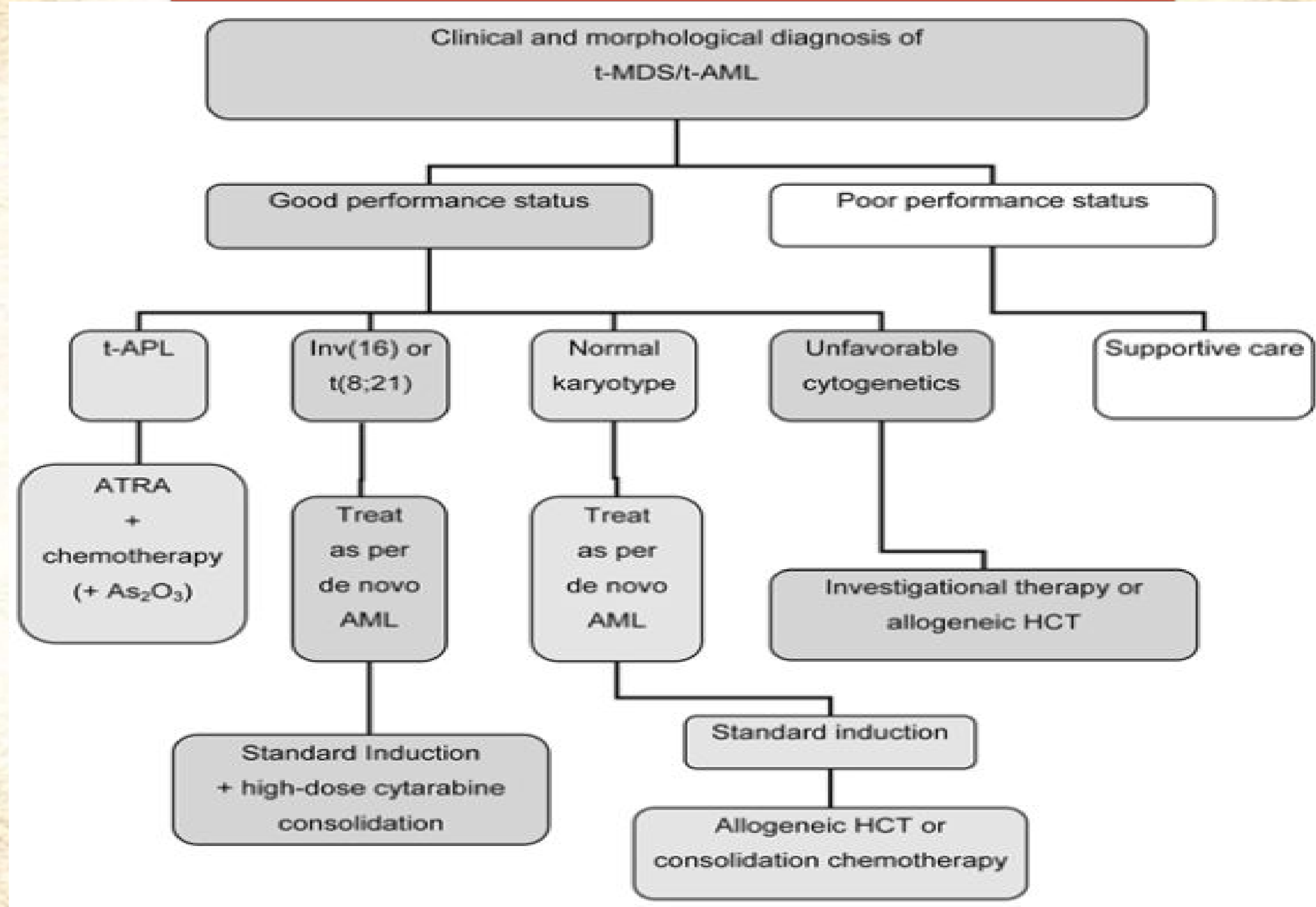


TRATAMIENTO

- ❑ Pacientes con t-LAM que tienen un buen estado general deben ser tratados de manera similar que los que presentan LMA de novo (mismas anomalías citogenéticas)
- ❑ Citogenéticas favorables: t (15; 17), inv (16), y t(8;21) → **QT estándar**
- ❑ Otros cariotipos → **QT intensiva** y **trasplante** de células madre hematopoyéticas
- ❑ Cariotipos desfavorables → *son necesarios más estudios*

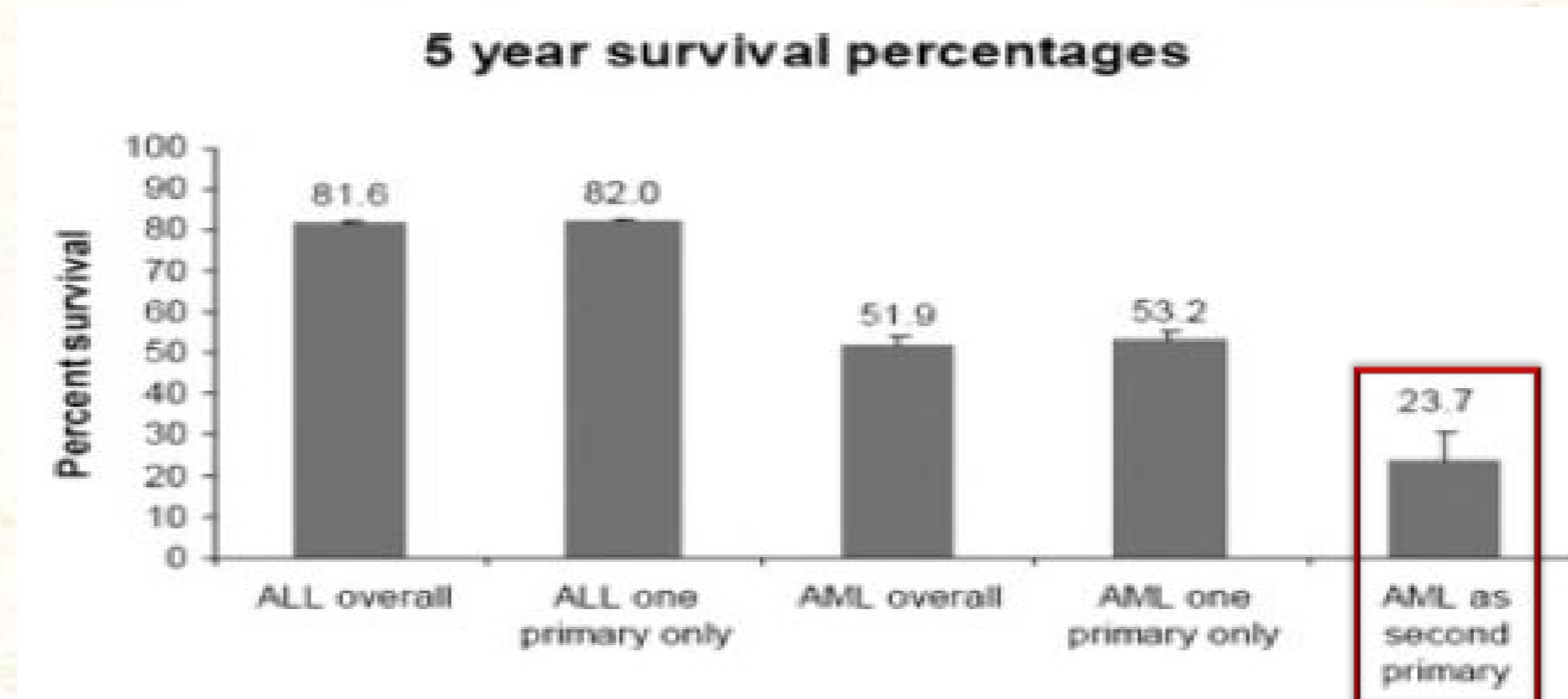


ALGORITMO TERAPÉUTICO



PRONÓSTICO

- ❑ El pronóstico de t-LAM → más pobre que LAM de novo
- ❑ Tiende a ser **refractaria a QT**
- ❑ **Peor tolerancia** al tratamiento por terapias previas (Neoplasia 1ª)
- ❑ Las tasas de supervivencia de los pacientes con t-LAM son difíciles de predecir:
 - Recurrencia del cáncer primario.



RETOMANDO NUESTRO CASO...

□ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Fenotipo Eritrocitario: O+
- Ecografía Abdomen y Pelvis: Sin alteraciones
- ECO-Cardiografía: Normal
- Espirometría: Normal
- Altura: 158 cm, Peso 48.600 Kg, SC: 1.44 m²
- No blastos en SP



INICIO DE TRATAMIENTO

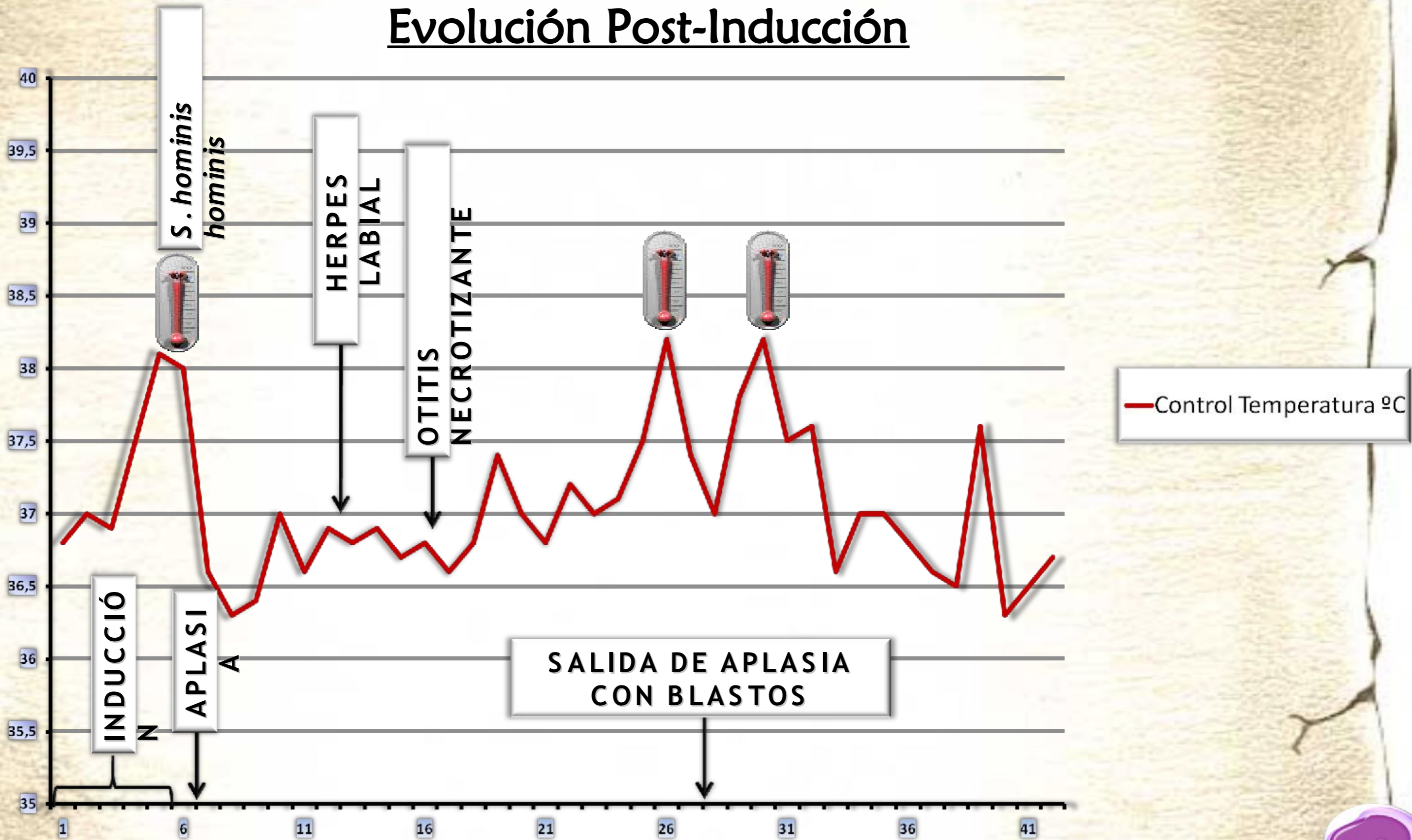
- ❑ Se coloca catéter central

- ❑ Inicia tratamiento con FLAG-IDA según protocolo para leucemias de alto riesgo:
 - Fludarabina 30 mg/m², días 1 a 4
 - ARA-C 2g/m², días 1 a 4
 - Idarrubicina 10 mg/m², días 1 a 3

- ❑ Profilaxis con Pentamidina inhalada, Fluconazol, Quinolonas y filtro HEPA



Evolución Post-Inducción



2º INGRESO

❑ 1 semana después → Ingresa para quimioterapia de rescate

❑ Hemograma:

- Leucocitos: 1360/ μ L (20%N)

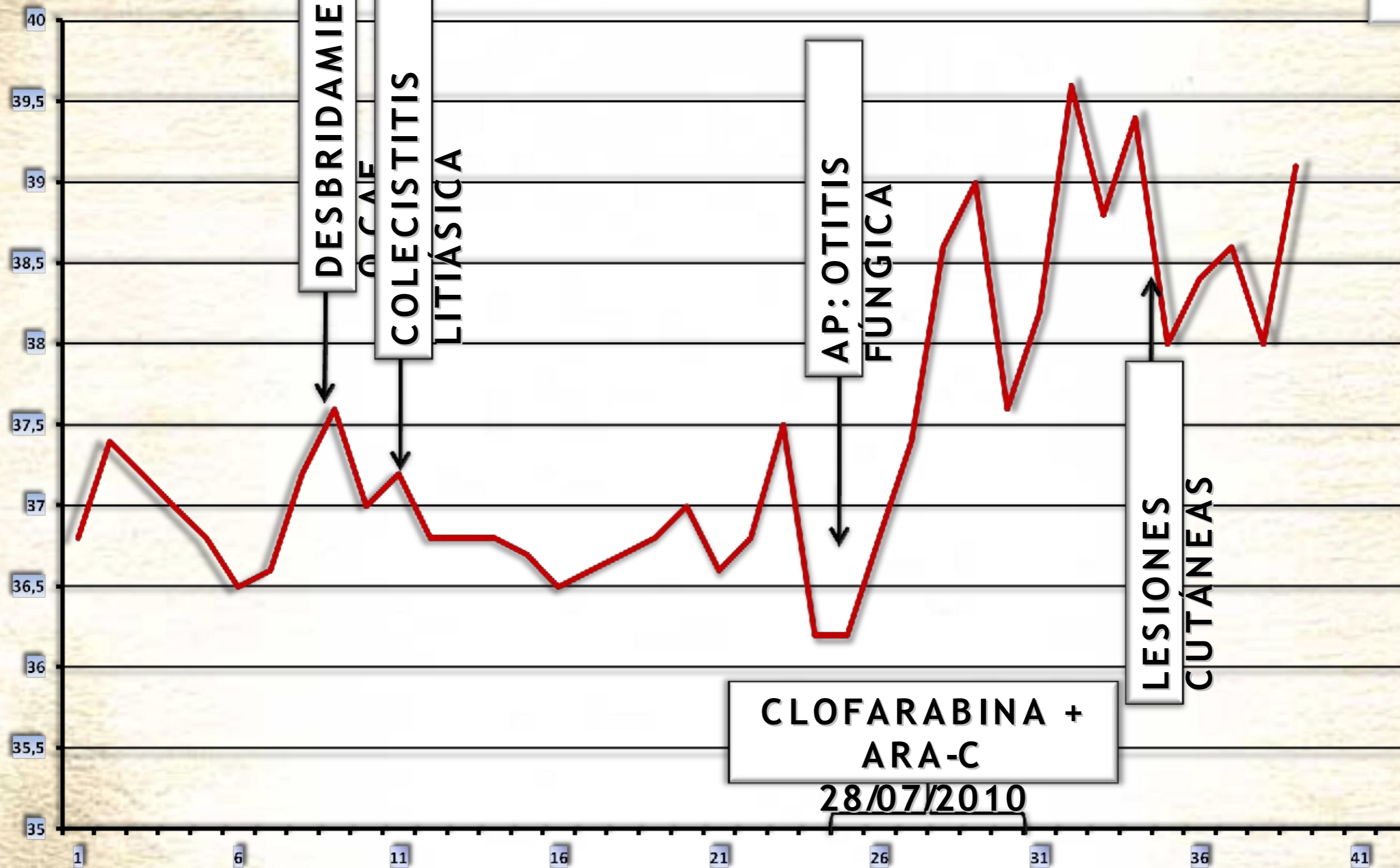
- Hb: 104 g/L

- Plaquetas: 28.000/ μ L

❑ SP: 80% blastos



Evolución Segundo Ingreso



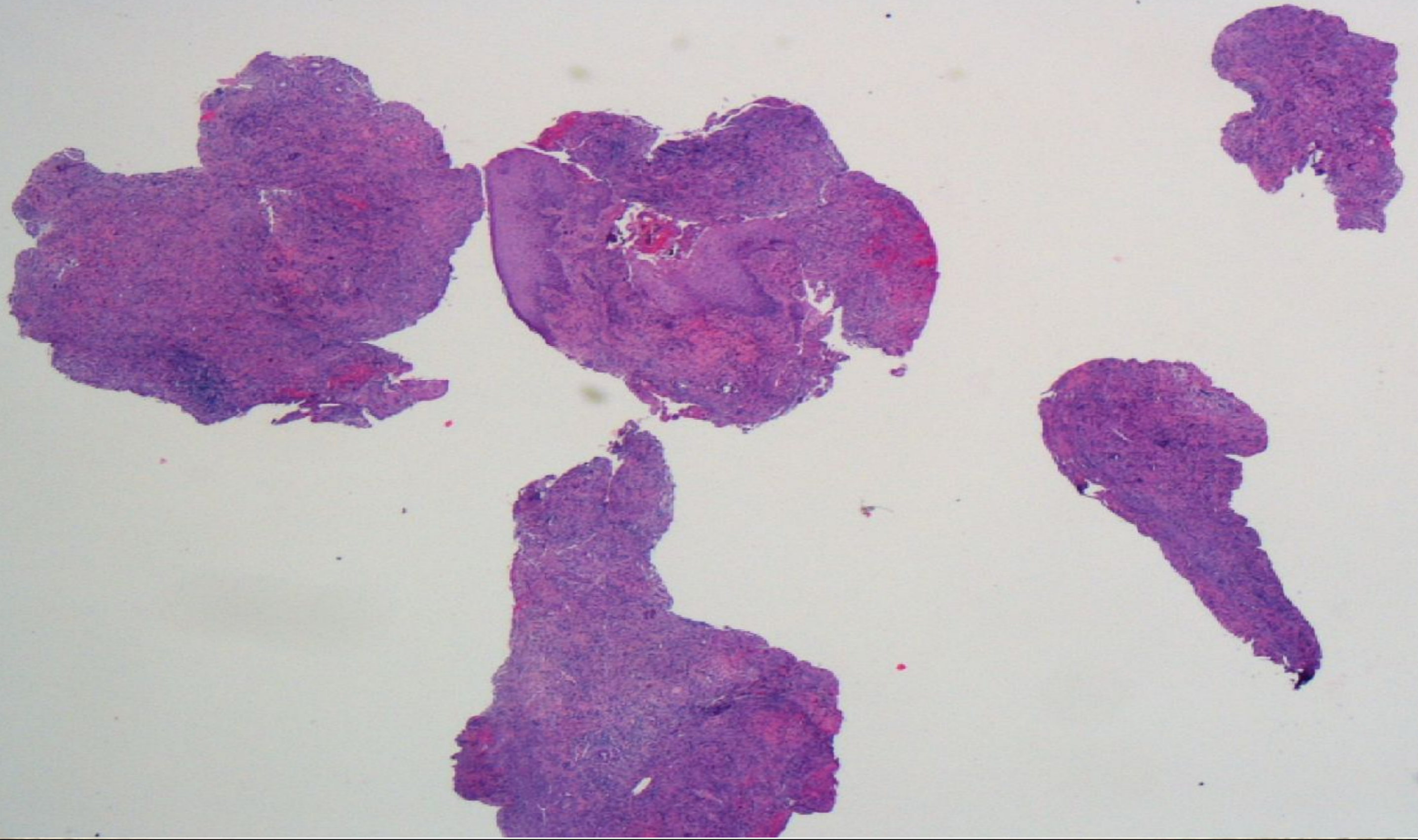


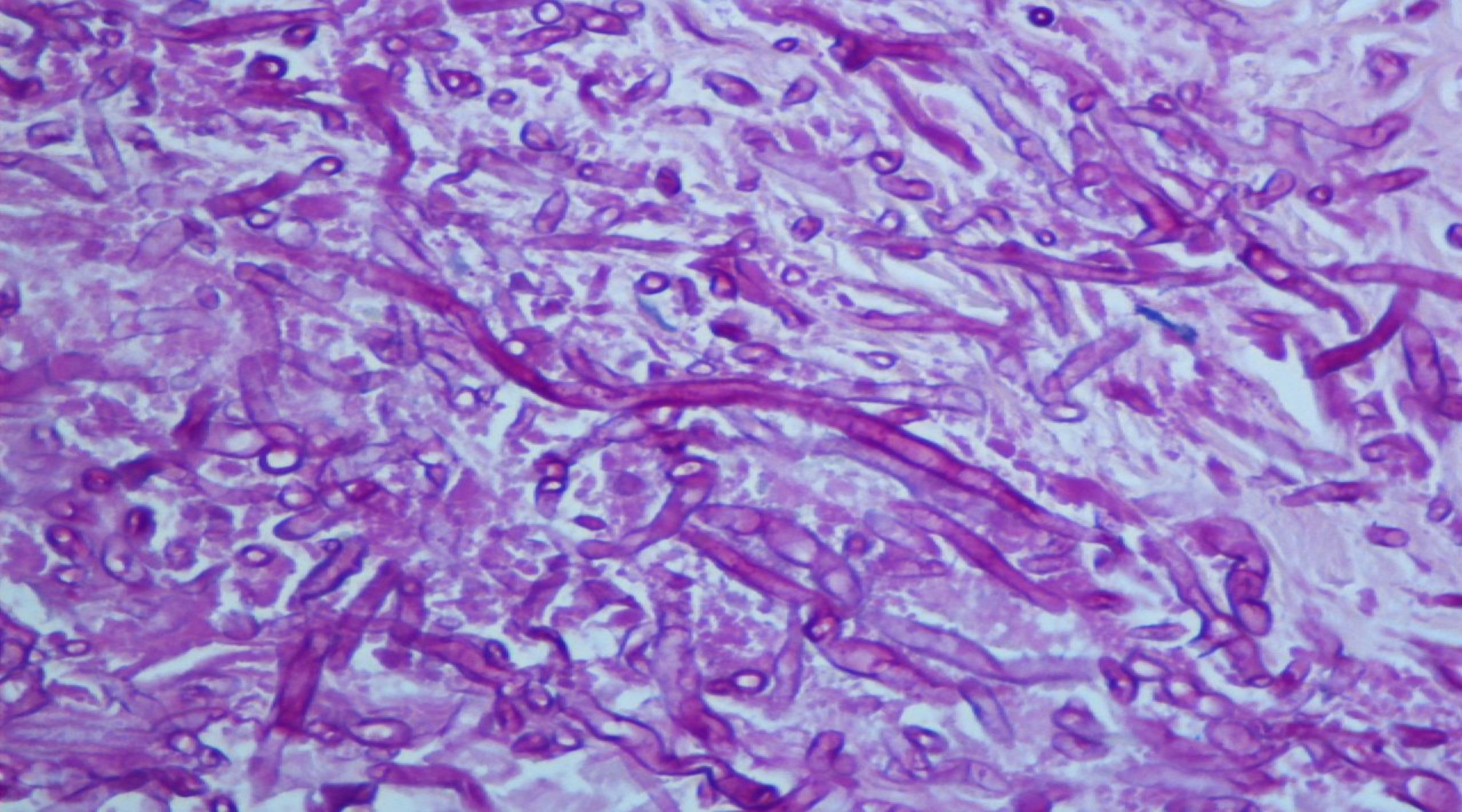


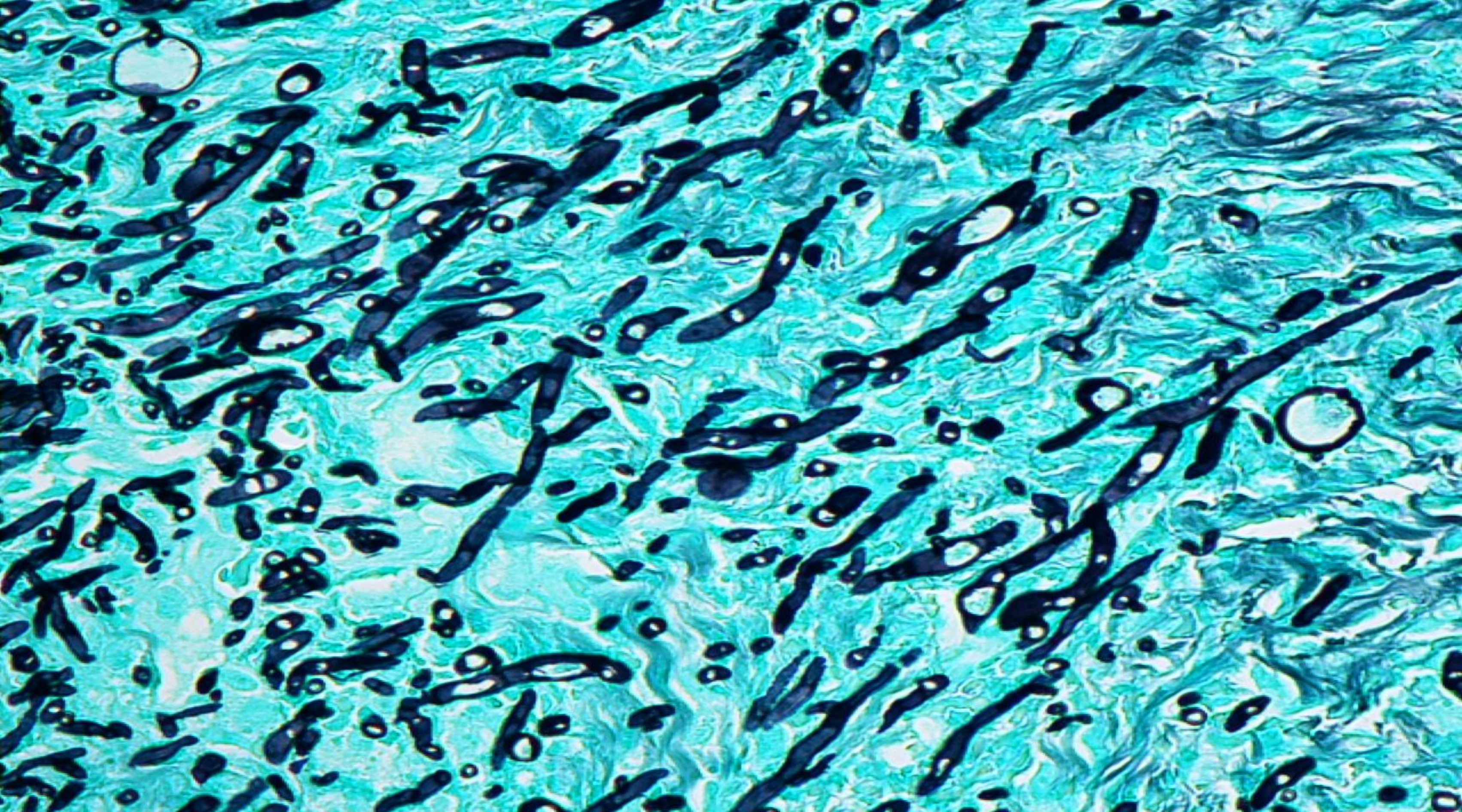
ANATOMÍA PATOLÓGICA



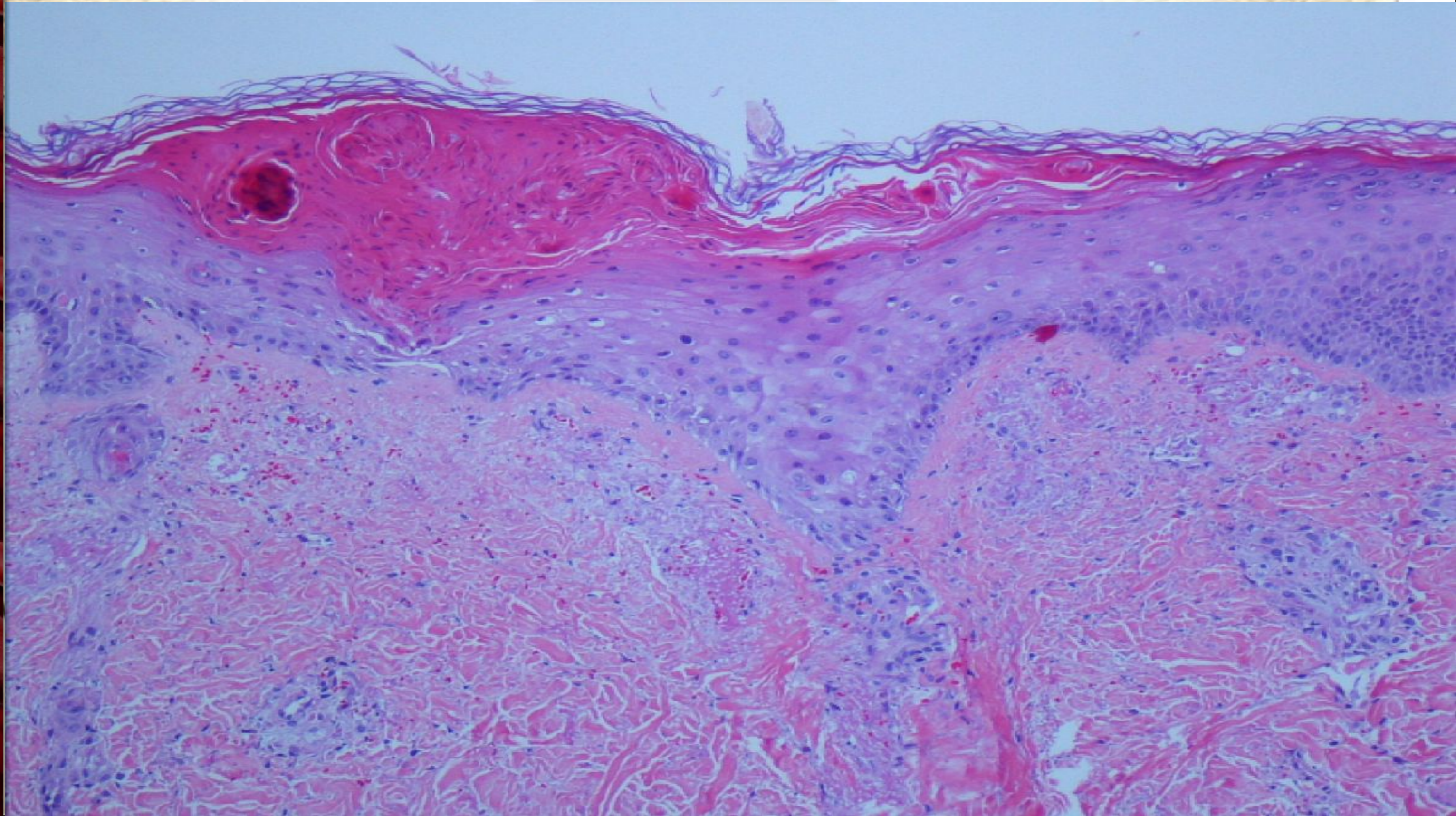
10B-9196

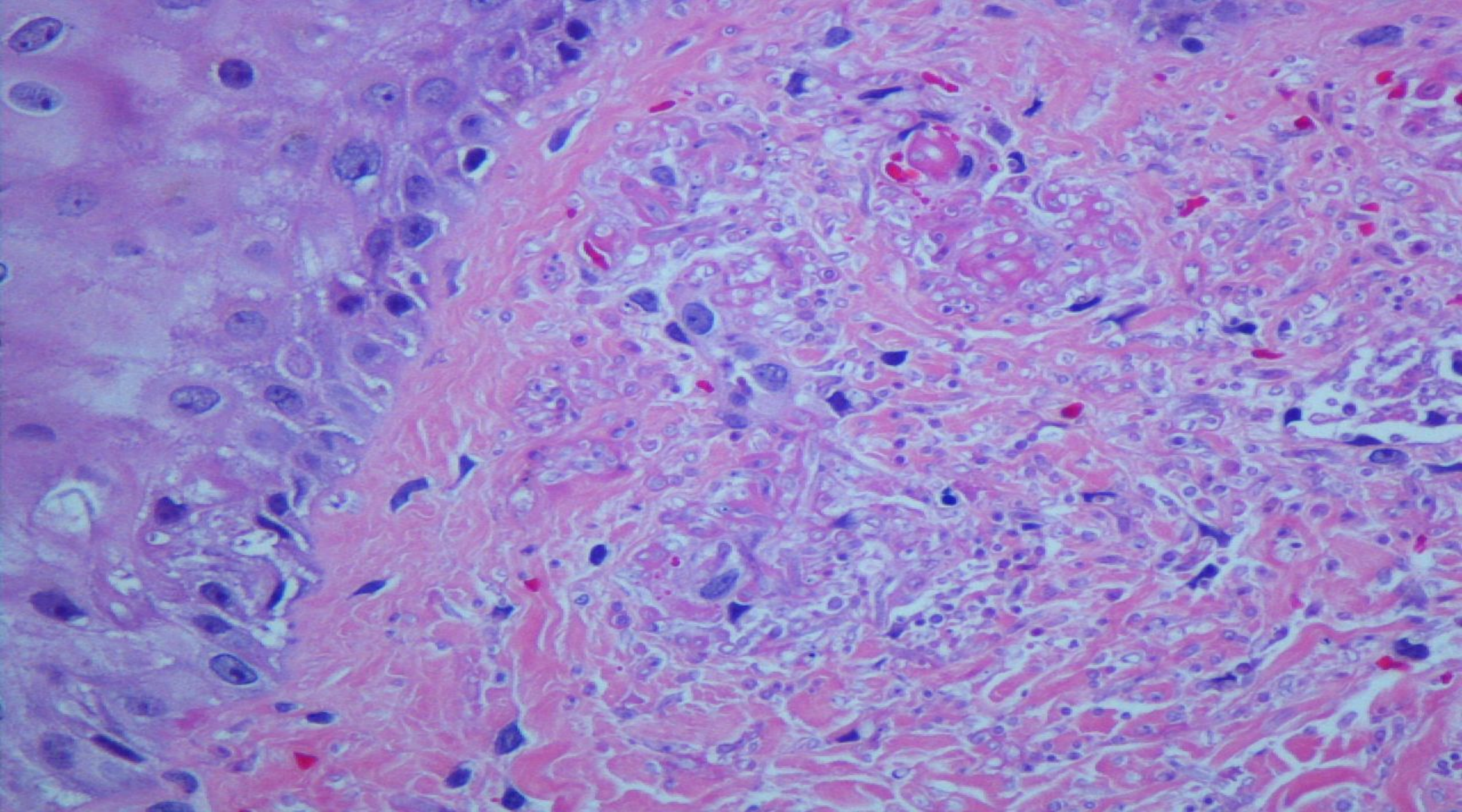


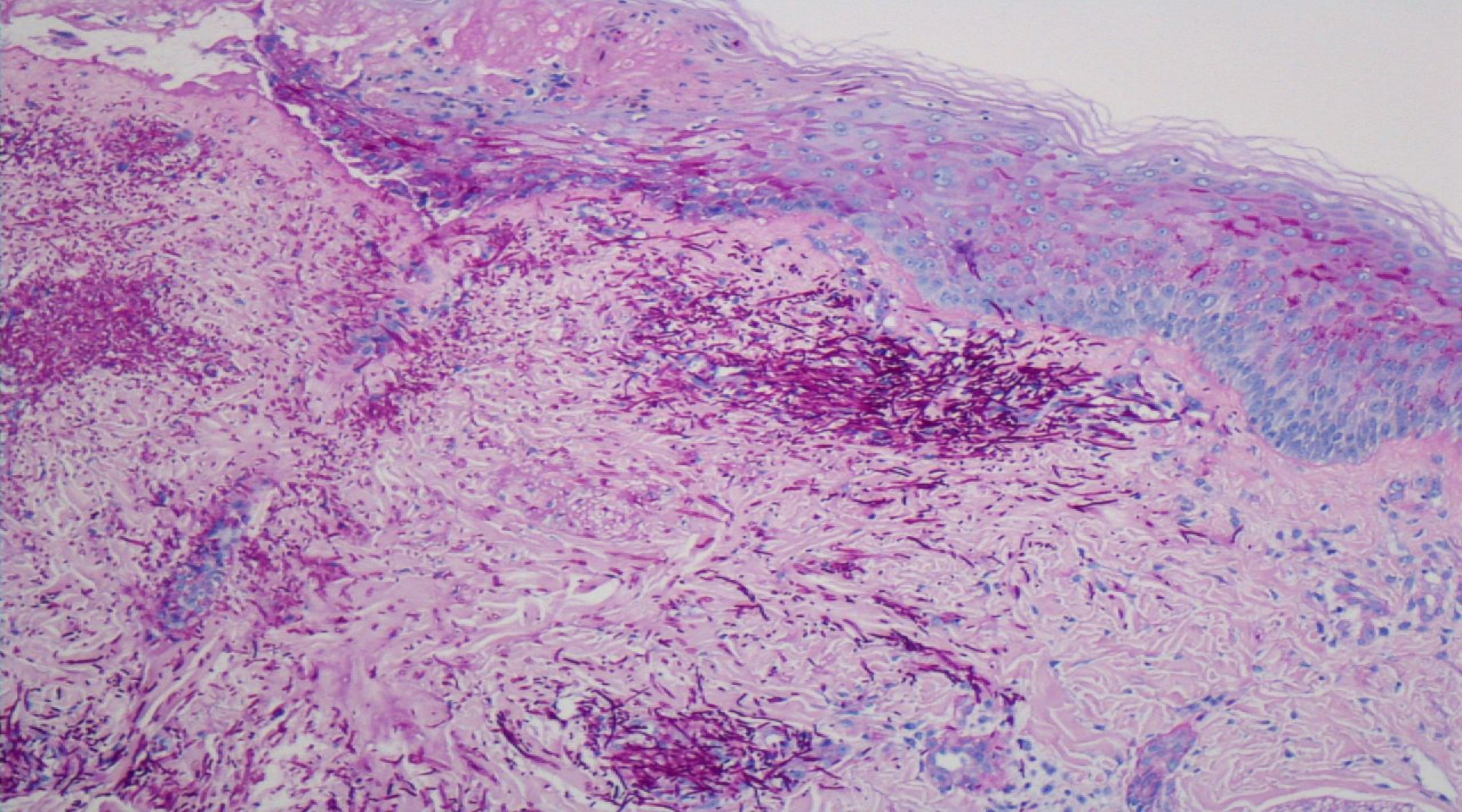


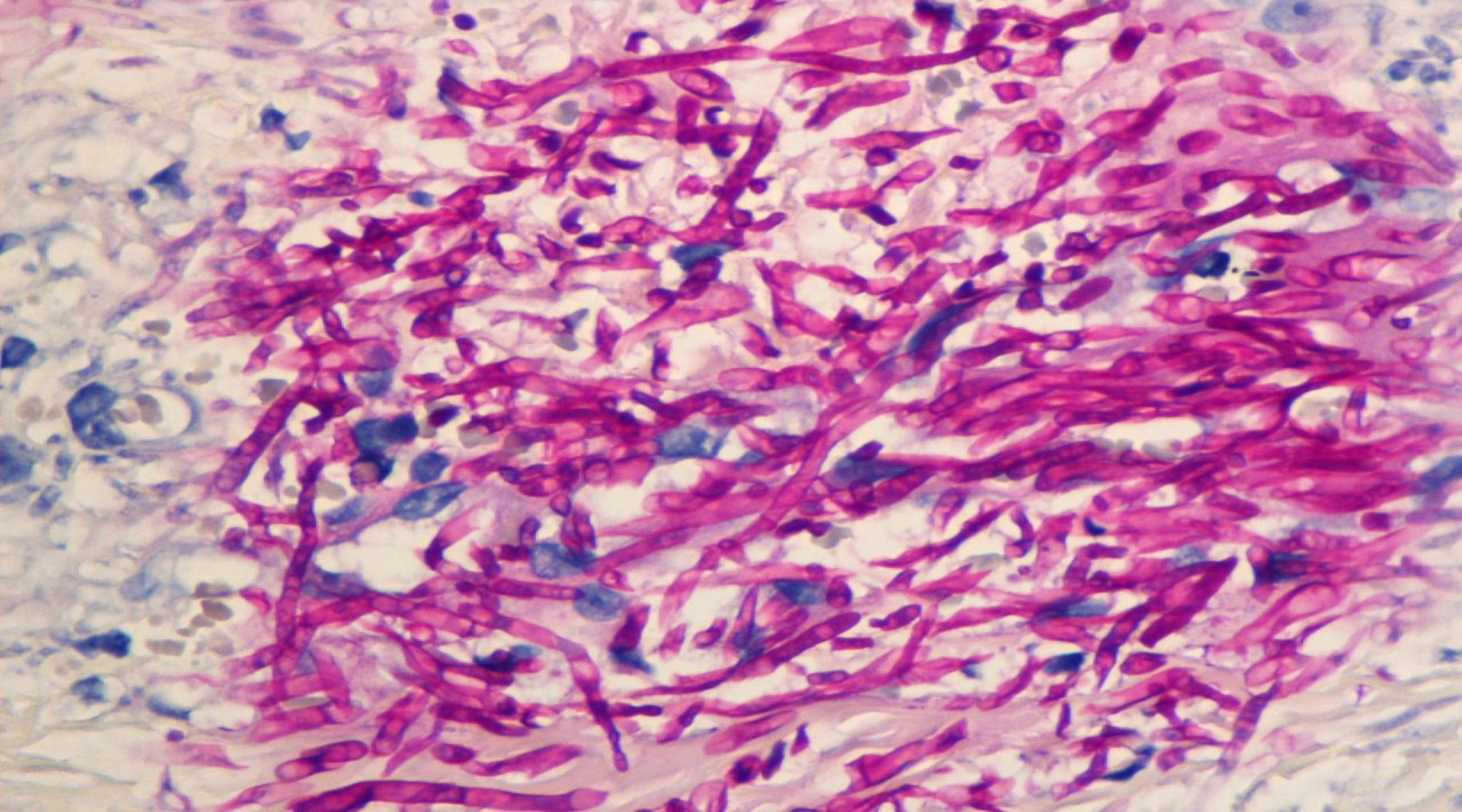


10B-10269









MICROBIOLOGÍA

□ Cultivo dermis (día +16):

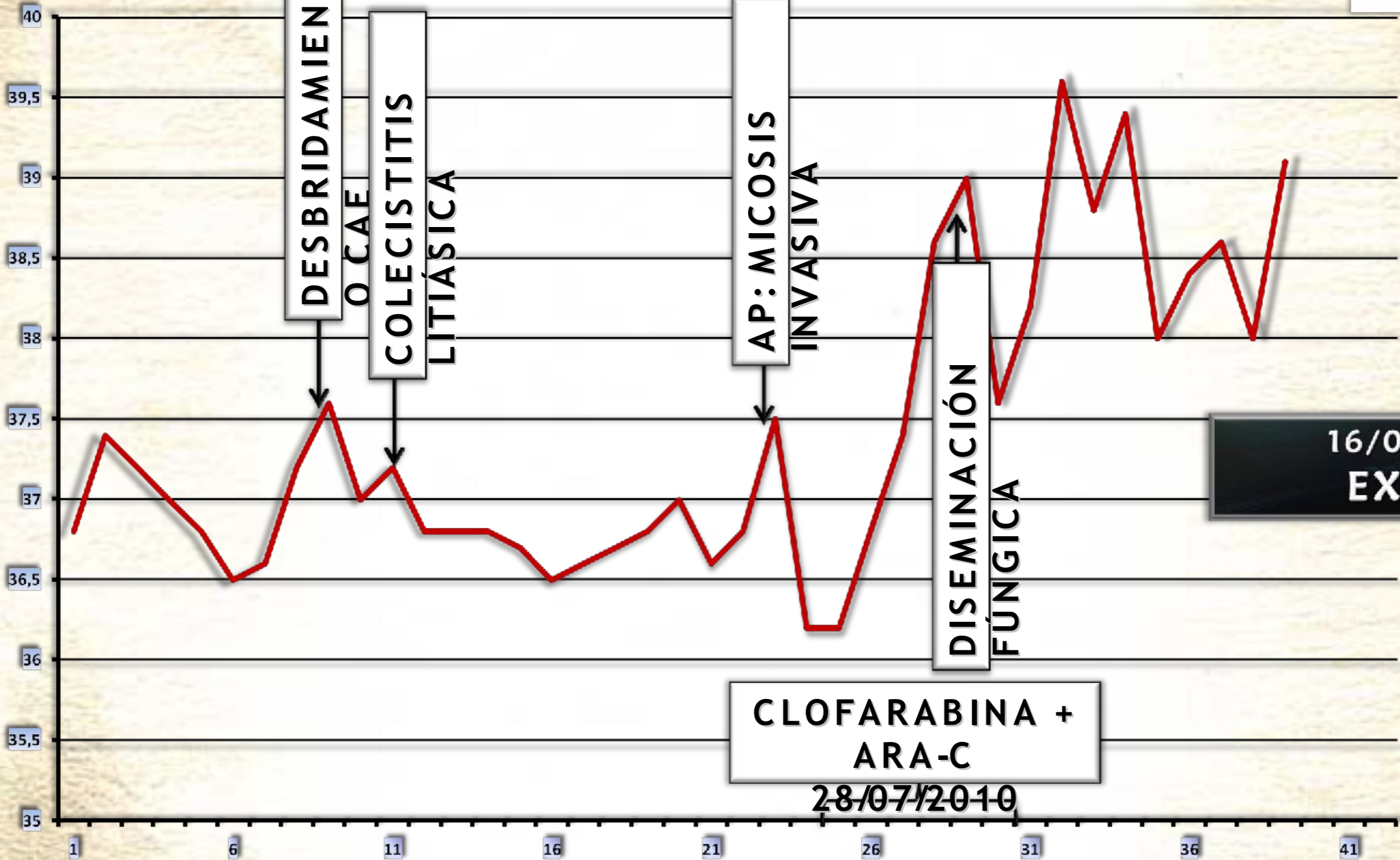
▪ ***Blastoschizomyces capitatus***

ANIDULAFUNGINA	S 2
5-FLUCYTOSINA	S 0.12
ITRACONAZOL	R 16
MICAFUNGINA	S 1
POSACONAZOL	R 8
FLUCONAZOL	R 256
CASPOFUNGINA	R 4
VORICONAZOL	SD 2
ANFOTERICINA B	R >8



Evolución Segundo Ingreso

Control Temperatura °C



CONCLUSIONES

- ↑ Supervivencia pacientes con neoplasias → ↑ Secuelas por tratamiento
- El desarrollo de segundas neoplasias es una de las secuelas más devastadoras del cáncer en población pediátrica y adultos jóvenes
- Debido a los avances en el tratamiento y al aumento en la esperanza de vida → ↑ Segundas neoplasias en edades más avanzadas
- Curso clínico **progresivo** y relativamente **resistente** a las terapias convencionales que se utilizan en leucemias de novo
- Se asocian a **cariotipos complejos** y **citogenética de mal pronóstico**



CONCLUSIONES

- **Infecciones fúngicas** suponen una causa de **mortalidad importante** en pacientes con leucemia aguda
- Aparición de **hongos emergentes** con **mala respuesta al tratamiento** con antifúngicos convencionales
- **Difícil filiación** microbiológica en **pacientes neutropénicos** que han recibido antibióticos empíricos de amplio espectro



AGRADECIMIENTOS

- Anatomía Patológica
- Cirugía General
- Dermatología
- Microbiología
- Oncología Infantil
- ORL
- UCI
- Hematología





FIN