



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE
CRÓNICA TRATADOS CON IMATINIB EN COMBINACIÓN CON TRASPLANTE DE
PROGENIORES HEMATOPOYETICOS.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. NATALIA DEL CARMEN NEGROE OCAMPO

**TUTOR:
DR. MARTÍN PÉREZ GARCÍA**



CIUDAD DE MEXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

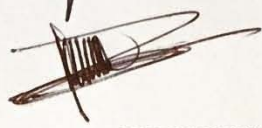
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

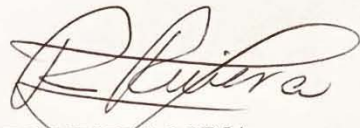
**EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON IMATINIB EN COMBINACIÓN
CON TRASPLANTE DE PROGENIORES HEMATOPOYETICOS**



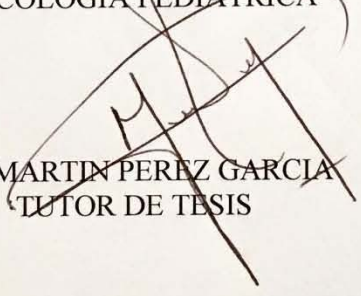
DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA.
SUBDIRECTORA DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA



DR ROBERTO RIVERA LUNA .
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA SUBESPECIALIDAD EN:
ONCOLOGIA PEDIATRICA



DR. MARTIN PEREZ GARCIA
TUTOR DE TESIS

MARCO TEÓRICO

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un desorden clonal de las células hematopoyéticas donde existe translocación de los cromosomas 9 y 22¹ (Ph = cromosoma Filadelfia) resultando en una fusión de los genes *abl* localizado en el cromosoma 9 y *bcr* del cromosoma 22². La LMC fue la primera neoplasia maligna en la que se encontró asociación con una anormalidad citogenética definida, el cromosoma Ph.³ Clínicamente se divide en tres fases: crónica, acelerada y blástica. Tabla 1.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en fase crónica caracterizada por hepatoesplenomegalia, trombocitosis y leucocitosis con predominio de granulocitos maduros así como precursores.⁴

Tabla 1. European LeukaemiaNet (ELN) criterios para definir fase de la enfermedad en LMC (adaptado de Baccarani et al, 2006)

FASE CRONICA	FASE ACELERADA	FASE BLASTICA
Sin criterios de fase acelerada o crisis blástica	<ul style="list-style-type: none">- Blastos 15-29% en sangre periférica o médula ósea- Promielocitos en sangre periférica o en médula ósea > 30% con blastos < 30%- Basofilos en sp >20%- Trombocitopenia < 100,000 sin tratamiento	Blastos > o = 30% enfermedad extramedular

Es poco común en población pediátrica, contando con 3-5 % de todos los casos de leucemia durante la infancia, con una incidencia anual de 1/1, 000,000 de casos.⁵

En la actualidad, el cáncer en la población pediátrica de 0 a 18 años de edad representa un problema de salud pública en la República Mexicana. Rivera et al⁶ reportan en un período de 2007-2012 un total de 14,178 pacientes con cáncer.

En la infancia, el 85% de los casos de LMC se diagnostican fase crónica. La hepatoesplenomegalia masiva puede estar presente en la mitad de ellos. Menos del 2% se presenta con enfermedad extramedular. Ocasionalmente, los pacientes se quejan de los síntomas atribuibles a la leucostasis, tales

como dolor de cabeza, mareos o alteraciones de la audición o la visión. El priapismo puede observarse en el 5% de los niños con leucocitosis marcada.⁷

El recuento de leucocitos muestra una cifra excesiva (mediana, 240.000 leucocitos/ μ l) con una amplia gama de células mieloides diferenciadas, incluyendo aumento de basófilos y eosinófilos, o sólo anemia moderada. Los recuentos de plaquetas pueden ser normales o elevados, superiores a 1.000.000/ μ L en el 10% de las cohortes pediátricas.⁷

En la infancia, la clasificación de LMC, las fases y definiciones para la respuesta al tratamiento no difieren de los criterios aplicados en los adultos. La LMC infantil es una neoplasia poco frecuente, y la experiencia en el tratamiento es muy limitada. Tradicionalmente el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas fue considerado el único tratamiento curativo. El Imatinib, un inhibidor de molécula tirosina quinasa BCR-ABL (ITK), se ha demostrado altamente exitoso en adultos con LMC, dando como resultado una toxicidad limitada. Este medicamento es ahora incluido como tratamiento de primera línea para la LMC en pediatría, aunque persisten preocupaciones sobre las secuelas tardías las cuales aún no han sido resueltas. Las pautas específicas de tratamiento pediátrico no han sido formuladas, y la mayoría de los algoritmos se derivan de experiencia en LMC para adultos.⁷⁻⁸

El tratamiento ha cambiado dramáticamente a través de los años. Desde 1980 hasta 2000 el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) fue el tratamiento de elección para pacientes jóvenes en fase crónica.⁷ Con el desarrollo de imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa (ITK), se ha posicionado como tratamiento de primera línea en el adulto con LMC y su rol en el tratamiento en población pediátrica con LMC es cada vez más importante.⁹

Hace más de 25 años, el TCPH aportó la curación mediante la erradicación del clon maligno. El interferón-a (IFN) fue el primer agente inmunomodulador para ofrecer cuando no existía la posibilidad de trasplante. A partir de 1983, el IFN se convirtió en el tratamiento de elección para pacientes no elegibles para TCPH, los respondedores citogenéticos completos al IFN sobrevivían sin embargo, sólo una pequeña proporción (5-10%) de los pacientes resultaron responder al IFN.³

El imatinib ha demostrado actividad antileucémica excelente y un bajo perfil de toxicidad en numerosos estudios de adultos y se ha convertido en el estándar de tratamiento para adultos con nuevo diagnóstico

de LMC en fase crónica. Como consecuencia, la estrategia de tratamiento para adultos fue cambiada drásticamente, el TCPH ya no se recomienda como tratamiento de primera línea.⁷⁻⁸

El imatinib ha reducido drásticamente el riesgo anual de progresión a etapas avanzadas a menos del 1%, sin embargo, no cura la enfermedad. La resistencia al imatinib durante el tratamiento puede desarrollarse. Así, el TCPH sigue siendo la única opción probada para la cura de la LMC. Las respuestas se logran con una probabilidad de 96 y 69%, respectivamente, después de un año de tratamiento.³

El mecanismo de acción del imatinib es como inhibidor competitivo de la tirosina cinasa⁸⁻¹⁰, la fusión de proteínas *bcr/abl* aumenta la actividad de las tirosin cinasas¹¹, las cuales juegan un papel crítico en la modulación de señales de factores de crecimiento. La primera generación de ITK (imatinib) recibió la aprobación para el tratamiento de LMC en pacientes pediátricos en 2003.

Cuando el clon leucémico se vuelve insensible al imatinib, la utilidad de un ITK de próxima generación (dasatinib, nilotinib) puede ser explorado como un tratamiento de segunda línea, en lugar del TCPH, pero esta estrategia puede incluirse para toda la vida, por lo que el gran factor desconocido de los efectos a largo plazo de los ITK debe ser evaluado, al considerar este tratamiento para los niños.⁷

La segunda generación de ITK (Dasatinib y Nilotinib) ganaron su aprobación por FDA en 2006 y 2007 respectivamente.¹²

El Imatinib fue inicialmente utilizado en pacientes con LMC con cromosoma Filadelfia de reciente diagnóstico o en aquellos donde la terapia con interferón alfa no fue satisfactoria.¹² Debido a la baja incidencia de LMC en pacientes pediátricos, solo pocos estudios han evaluado el tratamiento de esta enfermedad con ITK en niños y adolescentes. Un estudio fase IV realizado en Francia evaluó 44 niños con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, después de 16 meses de tratamiento el rango de remisión hematológica completa fue de 86% y 93% en 3 meses y 6 meses respectivamente, además de presentar un 62 % de remisión citogenética a los 12 meses¹³

La segunda generación de ITK (Dasatinib, Nilotinib) tiene mayor selectividad y afinidad para *bcr/abl* que el imatinib, se considera un tratamiento eficaz en pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib, además de inhibir todas las mutaciones resistentes a imatinib excepto T315I.¹³ Esta mutación resulta de la sustitución de treonina por isoleucina en el aminoácido 315 siendo resistente entonces a las primeras dos generaciones de ITK¹⁴. En población pediátrica su experiencia es limitada, por lo que no existen

recomendaciones actuales, se ha evaluado su uso en estudios fase 1 y fase 2 ¹⁶. Existe un ITK de tercera generación (Ponatinib), el cual ha demostrado ser activo a pesar de la mutación T315I, sin embargo no se ha investigado su uso en niños. ¹⁷

El TCPH es el único tratamiento curativo comprobado en pacientes pediátricos con LMC, desde la introducción y aprobación de ITK por la FDA en el año 2003, el número de trasplantes ha disminuido, sin embargo no existe evidencia de que imatinib sea curativo, esto es particularmente importante en población pediátrica en quienes la meta es la curación de la enfermedad más que un tratamiento paliativo. Se ha reportado un rango de supervivencia libre de evento de 60%-75%, en los pacientes que son trasplantados en fase crónica con donador compatible relacionado. ¹⁸

El TCPH alogénico en niños está siendo gradualmente reemplazado por ITK, los resultados de TCPH para LMC en adultos son superiores en pacientes más jóvenes, los niños se consideran excelentes candidatos para TCPH. El tiempo óptimo para TCPH es durante fase crónica, antes de que progrese a crisis blástica, en estos casos, la supervivencia es menor del 20%. ⁷

El ensayo prospectivo CML-paed I, de 1995 a 2004, destinado a trasplantar niños de un donante familiar con LMC en primera remisión después de 6 meses de tratamiento con hidroxiurea ± IFN, y aquellos con un donante no relacionado (DNR) dentro 12 meses después del diagnóstico, resultó en una supervivencia a 5 años de $87 \pm 11\%$ en el grupo de donante HLA-idéntico, pero sólo $52 \pm 9\%$ en donante no relacionado.

3

El enfoque óptimo de acondicionamiento en los niños parece ser el mismo que en adultos: datos que comparan la radiación corporal total versus un régimen basado en busulfán / ciclofosfamida y no han producido diferencias significativas en la supervivencia global. Considerando las secuelas a largo plazo de la radiación corporal total, sin embargo, la mayoría de los pediatras preferirán busulfán/ciclofosfamida como régimen de acondicionamiento. La mortalidad fue 20% en los trasplantes de hermanos y 31% para los receptores de trasplantes no relacionados. ⁷

El resultado para los pacientes que recibieron trasplantes en fases avanzadas de LMC fue significativamente peor. Se realizó trasplante en niños en fase crónica, de un donante hermano dentro de los primeros 6 meses y de un DNR dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico, después de tratamiento inicial hidroxiurea. Este enfoque resultó en SLE del 87% en el grupo de hermanos y 52% en

trasplante de DNR. En un estudio retrospectivo con 125 niños japoneses con LMC, incluyendo 17 pacientes (13%) con tratamiento previo con imatinib. Los pacientes con pretratamiento con imatinib tuvieron una SG a 5 años del 82%.⁷

Hasta ahora, ningún estudio ha comparado directamente los resultados de los niños con LMC tratados con imatinib frente a los tratados con TCPH. Un pequeño análisis retrospectivo de 28 niños japoneses reveló que los pacientes con tratamiento previo con imatinib (18) sobrevivieron con una mediana de seguimiento de 51 meses, mientras que la curva de supervivencia en 16 pacientes tratados con TCPH no alcanzó una meseta incluso después de 15 años de SLE 64% debido a recaídas tardías y problemas asociados a EICH.⁷

El tratamiento ITK de primera línea tiene como objetivo revertir todas las complicaciones clínicas, citogenéticas, y los signos moleculares de la LMC. El European LeukemiaNet ha publicado criterios sobre cuándo y cómo realizar evaluaciones de respuesta en adultos. La ausencia de recomendaciones específicas en niños sugiere la necesidad de adoptar tales criterios basados en los adultos hasta que se disponga de más datos.⁷

La dosis estándar recomendada de imatinib para niños es 260-300 mg / m² (dosis máxima absoluta 400 mg), según se deduce de un ensayo pediátrico de fase I. En niños menores de 4 años de edad, casi no hay experiencia con los niveles de sangre y la farmacocinética. La dosis pediátrica recomendada para LMC fase acelerada es de 400 mg / m² diarios (dosis máxima absoluta, 600 mg) y para LMC en fase blástica, es de 500 mg / m² (máximo absoluto dosis, 800 mg). Para minimizar los efectos adversos.³⁻⁷

Un estudio realizado por el Programa Japonés de Donación de Médula, el cual incluye 125 pacientes trasplantados antes de los 20 años de edad, de donador no relacionado (DNR), reporta una supervivencia libre de evento a 5 años (SLE) de 55%; la SLE fue significativamente alta en los niños que fueron trasplantados en fase crónica, reportando un 65.2% en comparación de aquellos trasplantados en fases avanzadas con SLE de 32.4%. Así mismo la supervivencia global (SG) a 5 años fue de 59.3%, de igual manera, los pacientes trasplantados en fase crónica presentaron SG de 70.7% en comparación con SG de 32.4% en pacientes que se encontraban en fases avanzadas.¹⁸

Un análisis retrospectivo realizado por el Grupo Europeo para Trasplante de Sangre y Médula Ósea reportó un supervivencia a 3 años de 75% en pacientes que se trasplantaron en fase crónica de donador relacionado, y un 65% en DNR.²

Se han realizado algunos estudios para valorar los resultados de la suspensión de imatinib sin trasplante destacándose el EURO SKI (European stop tyrosine kinase inhibitor study) en donde se reportan 200 pacientes con una duración promedio de tratamiento con imatinib entre 5 y 8 años, de los cuales se suspendió tratamiento a 111 y de ellos 89 presentaron recaída en su mayoría durante los primeros 6 meses y de éstos, 76 remitieron nuevamente posterior al reinicio de ITK. ¹⁹

Otro estudio, el STOP- 2G- ITK study, llevado a cabo por el grupo francés para el estudio de LMC, reclutó 52 pacientes, siendo el criterio de inclusión iniciar con ITK de segunda generación como Nilotinib, Dasatinib, Bolutinib con una media de tratamiento de 6.5 años y una media de remisión de 2.3 años. Se les dió seguimiento entre 12-60 meses y se observó recaída en 24 de 56 pacientes 46% y tuvieron que reiniciar tratamiento. ²⁰

Las experiencias pediátricas con ITK en LMC siguen siendo muy limitadas, el tratamiento con imatinib puede estar asociado con diversos efectos secundarios, pero la mayoría son de leve a moderada severidad. En niños, la toxicidad es menor que en adultos. Los más comúnmente observados son artralgia, mialgia, náusea, vómito, diarrea, erupción cutánea, elevación de enzimas hepáticas (AST, ALT), letargia, aumento de peso y citopenia. El edema, que afecta a un tercio de la población adulta, tiene incidencia de menos del 5% en los niños. Eventos adversos de grado 3 y 4 (con una frecuencia <10%) son hematológicos, comprenden neutropenia, anemia, trombocitopenia y linfopenia.

También se ha demostrado que los ITK alteran el metabolismo mineral óseo (hipofosfatemia, hiperparatiroidismo). La remodelación ósea puede comprometer el crecimiento longitudinal. Hay al menos cuatro informes de casos y tres series de casos que han destacado el retraso del crecimiento como un efecto adverso de imatinib en niños con LMC debido a los efectos adversos de ambos enfoques de tratamiento. ⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LMC es poco común en pediatría, por lo que existen pocos estudios en este grupo de pacientes, los protocolos de tratamiento están basados en guías de tratamiento para adultos. El único tratamiento curativo para la LMC es el TCPH, sin embargo desde la era de los ITK el tratamiento dirigido contra la LMC ha tomado auge, y no existe una normativa para la suspensión del mismo, y se ha demostrado que la sobrevida es mayor si se recibe previo al trasplante, así mismo se ha demostrado que suspenderlo con remisión molecular da lugar a recaída en un 40% de los casos. Por lo que la interrogante que resulta es si agregar medicamento dirigido, al régimen de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas puede ayudar a incrementar las tasas de curación. En los último años se ha tomado la conducta de combinar estos tratamientos, por lo que la interrogante para este estudio es describir la evolución de los pacientes pediátricos con LMC tratados en combinación con ITK y TCPH.

JUSTIFICACION

La LMC en niños, ocupa el 3 a 5% de los casos, existen pocos estudios en este grupo de edad, y los protocolos de tratamiento están basados en estudios en adultos. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es el único tratamiento con curación comprobada para esta enfermedad. En el tratamiento de la LMC pediátrica, dos etapas bien diferenciadas: pre y post inhibidores de tirosin kinasa.

En la primera, el único tratamiento curativo era el trasplante alogeneico de precursores hematopoyéticos en reportes publicados entre 1982 y 2004, la sobrevida libre de eventos, con trasplante relacionado era de 61 a 63% y la sobrevida global de 66 a 87%, a los 3 a 5 años. Para los trasplantes no relacionados, los resultados de sobrevida libre de eventos eran de 30 a 55 %, con una sobrevida global de 45%.

Imatinib fue el primer inhibidor de Tirosin kinasa, disponible en uso desde el año 2002, su uso se generaliza a partir del 2003, acumulando una experiencia de 10 años en la población pediátrica. Es un tratamiento efectivo y bien tolerado, lográndose remisiones citogenéticas y moleculares con la administración constante.

El objetivo del estudio es conocer si agregar medicamento dirigido, al régimen de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas puede ayudar a incrementar las tasas de curación. El rol del TCPH frente a ITK prolongado es muy incierto. Los efectos adversos que se derivan de ITK con el tiempo de duración del tratamiento y el potencial de progresión de la enfermedad pesan más en la población pediátrica con LMC.

Imatinib tiene licencia para el tratamiento de la LMC en más de 80 países del mundo, pero los estudios en niños son escasos. En Europa (grupo I-BFM) y en los Estados Unidos (COG), los ensayos pediátricos están planificados en combinación de imatinib con TCPH.

Existe el reto de determinar si el tratamiento con ITK podría curar a un paciente, particularmente aquellos con enfermedad indetectable. Estudios en pacientes adultos que suspendieron el imatinib después de haber alcanzado una remisión molecular completa durante 2 años, el hallazgo de que el 40% de los pacientes no presentó recaída después de un intervalo de seguimiento de 42 meses es prometedor.

Los esfuerzos para establecer los algoritmos terapéuticos óptimos para la LMC pediátrica requiere un seguimiento multicéntrico a largo plazo. Como cualquier recomendación para pacientes pediátricos es difícil debido a la falta de datos clínicos a largo plazo. Esperamos que la disponibilidad de estos datos apoye pronto algoritmos de tratamiento pediátrico para la LMC que ya no se extrapolen a partir de los resultados de los ensayos con adultos.

OBJETIVOS

GENERAL:

- Describir la evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC sometidos a tratamiento combinado con ITK y TCPH.

ESPECÍFICOS:

- Describir la frecuencia de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMC sometidos a tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas atendidos en el INP de 1998 hasta el 2016.
- Describir los datos epidemiológicos de los pacientes pediátricos con LMC en tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Describir la frecuencia de los diferentes tipos de fuente que recibieron los pacientes pediátricos con LMC en tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Describir la frecuencia de días para el injerto mieloide de los pacientes pediátricos con LMC en tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Describir la frecuencia de los diferentes tipos de acondicionamiento de los pacientes pediátricos con LMC en tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Describir la frecuencia de enfermedad injerto contra huésped de los pacientes pediátricos con LMC en tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Describir la frecuencia de recaída de los pacientes pediátricos con LMC en tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Describir la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con LMC en tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Describir el promedio de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LMC hasta el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.

POBLACIÓN OBJETIVO:

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que hayan recibido tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, atendidos en el servicio de TCPH del Instituto Nacional de Pediatría, que hayan recibido tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, de 1998 a 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMC atendidos en el servicio de TCPH en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de TCPH del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre de 2016.
4. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de TCPH del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre de 2016 y que hayan recibido como tratamiento trasplante de células progenitoras hematopoyéticas e ITK (imatinib).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Ninguno

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES				
Variable	Definición Unidad de medición	Categoría		Escala
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	Masculino / femenino	De acuerdo a lo descrito por oncólogo médico en nota de exploración física.
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Años, de acuerdo al calendario anual.	De acuerdo a lo descrito por oncólogo médico en nota médica.
Enfermedad injerto contra húesped	Grupo de manifestaciones clínicas e histológicas provocadas por la reacción de células inmunocompetentes de las células trasplantadas que interaccionan con tejidos de un receptor inmunosuprimido originando lesión en los mismos,	Cualitativa ordinal	Según gradación de EICH (anexo 1)	Según descrito en expediente clínico.
Acondicionamiento	Protocolo de quimioterapia, inmediatamente previo al trasplante	Cualitativa nominal politómica	Busulfan/ciclofosfamida	Según descrito en protocolo de acondicionamiento,

Injerto mieloide	Primer día de 3 días consecutivos con neutrófilos mayor de 500.	Cuantitativa discreta	Días postrasplante.	Según descrito en nota médica.
Dosis CD34+	Cantidad de células madre infundidas definidas como CD34+	Cuantitativa continua	Número de células CD34+ por kg/receptor	Según descrito en nota médica de infusión.
Tiempo transcurrido de Dx a TCPH	Tiempo desde el diagnóstico de LMC hasta el TCPH	Cuantitativa discreta	Número de meses	Según descrito en expediente clínico
Recaída	Criterio de exacerbación de la enfermedad definido por alteración en la biometría hemática y/o detección de la traslocación 9:22	Cualitativa nominal dicotómica	Según reporte en el expediente clínico	Presente/ Ausente
Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Según el certificado de defunción, presente en el expediente clínico.	Presente/ Ausente

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de LMC atendidos en el servicio de TCPH del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre de 2016.
- Se realizó un listado de expedientes de pacientes.

- Se revisaron expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de LGC, atendidos en el servicio de TCPH de enero de 1998 a diciembre de 2016 y se seleccionaron los que cuentan con los criterios de inclusión:
- Pacientes que hayan recibido tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se realizó la recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, tiempo de diagnóstico, acondicionamiento, fecha del trasplante, situación actual. (Anexo 2: hoja de recolección de datos).
- Se creó una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

RECURSOS:

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos

HUMANOS:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizó el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor, recolectó la información de los expedientes clínicos y base de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central como porcentaje, media, mediana moda, se graficarán en diagramas de pastel.

ASPECTOS ETICOS:

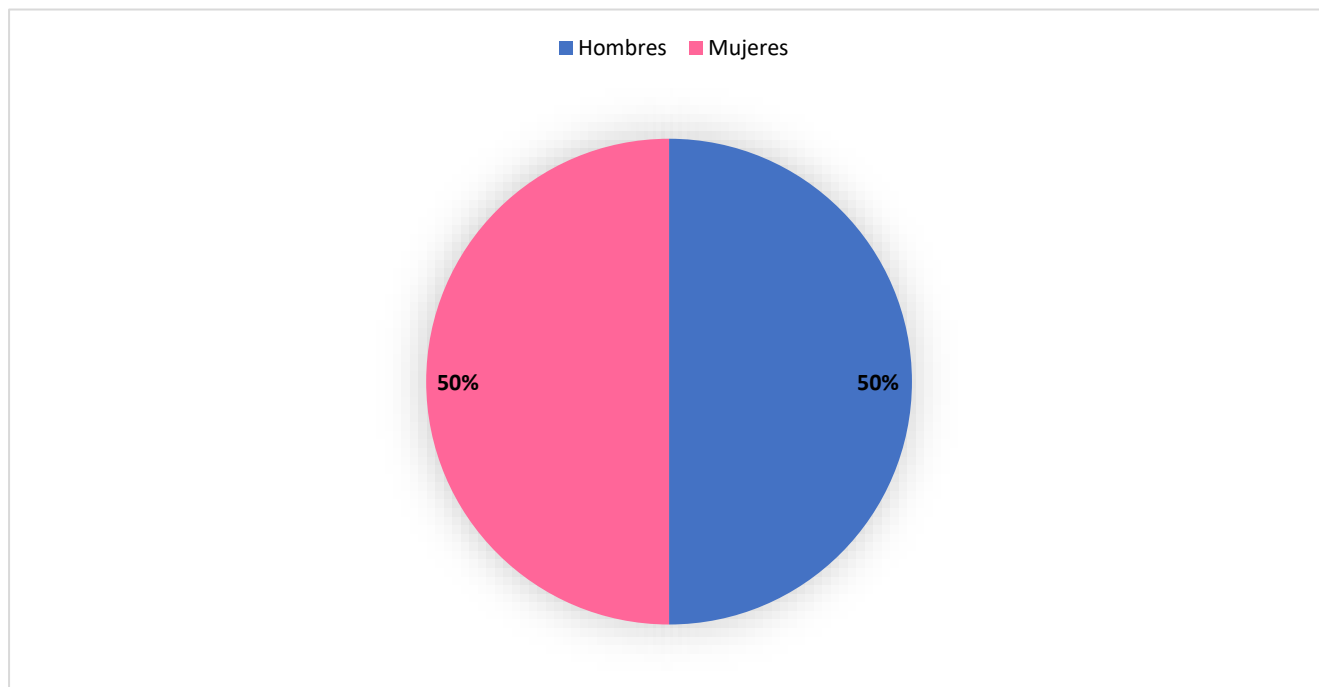
Estudio descriptivo sin riesgo no requiere consentimiento informado. La confidencialidad de la información estará sujeta al manejo por parte exclusiva del investigador sin compartir ninguna información asociada a reconocimiento del individuo

RESULTADOS

En el periodo de 1998 a 2016, en el Instituto Nacional de Pediatría se atendieron a 15 pacientes con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica, de los cuales 7 son mujeres y 8 son hombres. De los 15 pacientes, atendidos en dicho periodo, 10 pacientes recibieron tratamiento combinado con inhibidor de tirosina quinasa y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, todos estos realizados después del 2004.

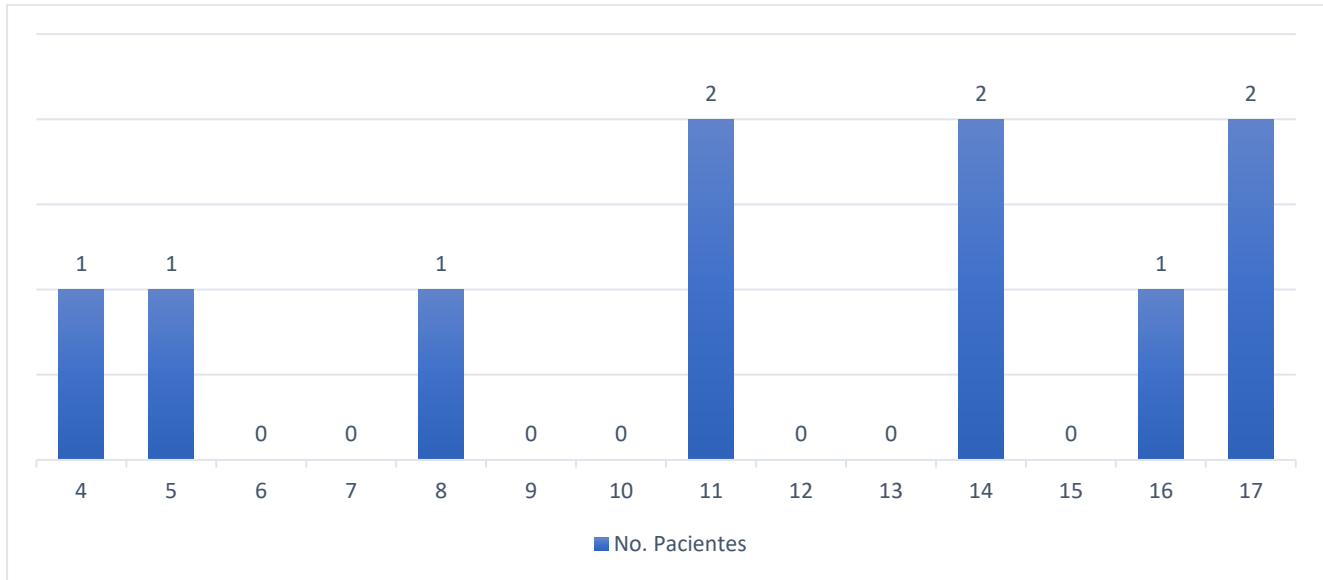
De los 10 pacientes, con tratamiento combinado con ITK y TCPH, 9 pacientes recibieron trasplante de donador relacionado HLA 100% compatible y un paciente recibió trasplante de donador no relacionado HLA 100% compatible en el año 2016. La fuente de células progenitoras en todos los casos fue de sangre periférica.

Para fines de la descripción de la evolución de los pacientes se incluyeron los 10 pacientes que recibieron tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. De los cuales 5 fueron hombres y 5 mujeres.



Gráfica 1. Frecuencia por sexo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica sometidos a tratamiento combinado con ITK y trasplante de progenitoras hematopoyéticas atendidos en el INP de 1998 a 2016.

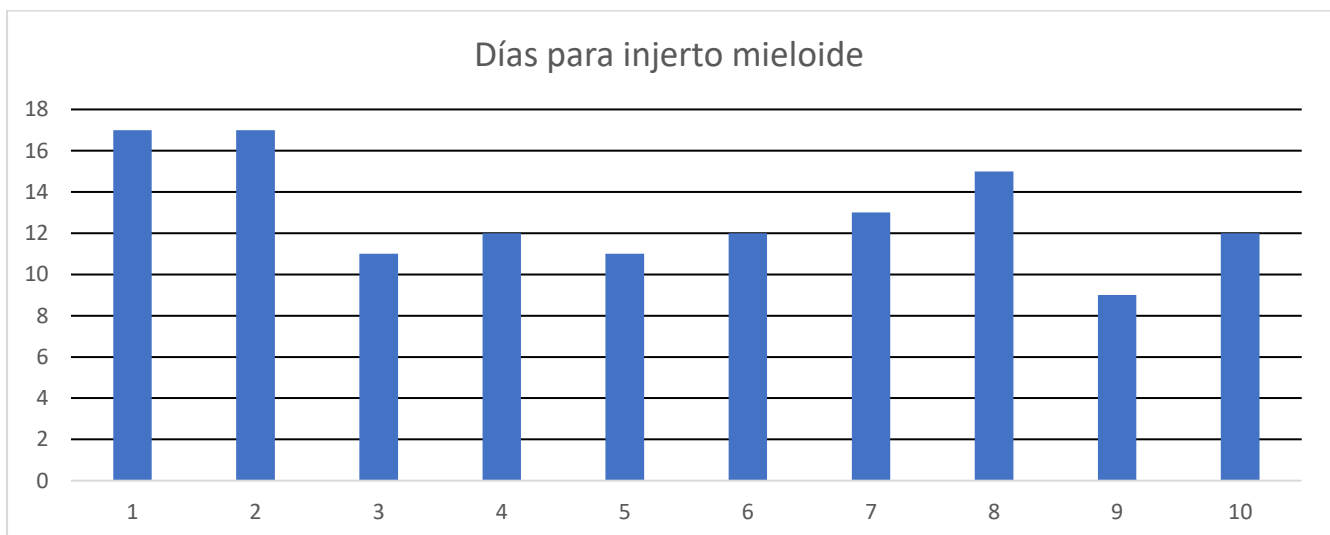
El periodo de edad comprendido fue de 4 a 17 años, con una media 11.7 años.



Grafica 2. Frecuencia por edad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica sometidos a tratamiento combina con ITK y trasplante de progenitoras hematopoyéticas atendidos en el INP de 1998 a 2016.

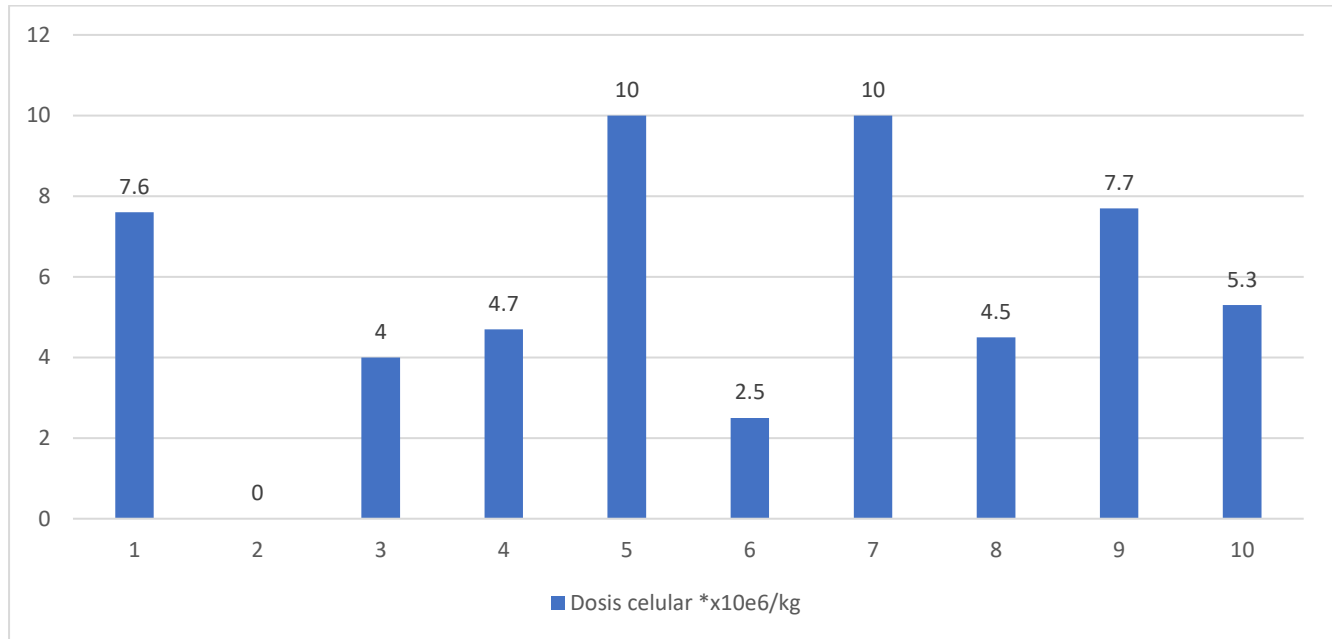
De los 10 pacientes trasplantados, 4 recibieron acondicionamiento con busulfan vía oral y 6 con busulfan intravenoso ambos combinados con ciclofosfamida.

El promedio de días para el injerto mieloide, definido como el primer día de 5 días consecutivos con más de 500 neutrófilos/mm³ fue de 12.9 días, con rango desde 9 a 17 días.



Grafica 3. Número de días para injerto mieloide, en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica sometidos a tratamiento combinado con ITK y trasplante de progenitoras hematopoyéticas atendidos en el INP de 1998 a 2016.

El promedio de la dosis celular de CD34 fue de 5.52 x10e6/kg receptor, con rangos desde 2.5x10e6/kg receptor hasta 10 x10e6/kg receptor. Del paciente refenciado No. 2 no se encontró dato de dosis celular en el expediente clínico.



Grafica 4. Dosis celular utilizada en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica sometidos a tratamiento combinado con ITK y trasplante de progenitoras hematopoyéticas atendidos en el INP de 1998 a 2016.

El 70% de los pacientes presentó enfermedad injerto contra huésped, correspondiendo a 7 pacientes, de los cuales 6 presentaron enfermedad aguda con afección a piel (5 pacientes), hígado (3 pacientes), gastrointestinal (2 pacientes); y 1 paciente presentó enfermedad injerto contra huésped crónica pulmonar sin antecedente previo de enfermedad aguda. De los 6 pacientes que presentaron EICH aguda 3 pacientes presentaron afección crónica pulmonar.

Grado de afección por órganos de la EICH aguda		
Hígado	Grado 1	0
	Grado 2	3
	Grado 3	0
	Grado 4	0
Digestivo	Grado 1	0
	Grado 2	0

	Grado 3	2
	Grado 4	0
Piel	Grado 1	0
	Grado 2	0
	Grado 3	3
	Grado 4	1
EICH crónica		
Limitada	0	
Extensa	Pulmonar	3
	Cutánea	1

Grafica 5. Grados de enfermedad injerto contra huésped, en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica sometidos a tratamiento combinado con ITK y trasplante de progenitoras hematopoyéticas atendidos en el INP de 1998 a 2016

Ningún paciente presentó recaída de la enfermedad posterior al tratamiento combinado con ITK y TCPH.

La frecuencia de muerte fue de 2 pacientes de los 10 pacientes que recibieron tratamiento combinado con ITK más TCPH. De los cuales se trata de un masculino que falleció a los 14 meses posterior a su segundo trasplante en el año 2012 ya que previamente se había trasplantado de mismo donador relacionado HLA 100% compatible en el año 2000, sin embargo había presentado recaída de la enfermedad en el 2005. Cabe mencionar presento EICH aguda grado IV a piel y gastrointestinal grado III. Finado por sepsis de foco pulmonar por *Acinetobacter Baumannii*. EL otro paciente masculino finado a los 2 meses del trasplante por hemorragia pulmonar con sepsis grave de foco abdominal, con presencia de EICH aguda a piel y gastrointestinal grado III.

El promedio de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LMC hasta el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas fue de 29.2meses, con rango de 10 hasta 162 meses.

ANÁLISIS

En el periodo de 1998 a 2016, en el Instituto Nacional de Pediatría se atendieron a 15 pacientes con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica, 10 pacientes recibieron tratamiento combinado con inhibidor de tirosina quinasa y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 5 pacientes recibieron tratamiento diferente a ITK previo al trasplante, de éstos el 100% recibió interferón.

El tratamiento previo más frecuente entre los pacientes de este estudio fue el interferón, este fue el primer agente inmunomodulador para ofrecer cuando no existía la posibilidad de trasplante. A partir de 1983, el IFN se convirtió en el tratamiento de elección para pacientes no elegibles para TCPH.³ Los pacientes que recibieron INF en este estudio fueron pacientes atendidos de 1998 a 2004. Cuando el imatinib aún no era aprobado, ya que la primera generación de ITK (imatinib) recibió la aprobación para el tratamiento de LMC en pacientes pediátricos en el 2003.

Como era de esperarse, la mayoría de los pacientes recibió trasplante alogénico de donador relacionado HLA 100% compatible, de donador hermano, correspondiendo a un 90%, solo un paciente recibió trasplante de donador no relacionado HLA 100% compatible. Si bien la literatura reporta en un ensayo prospectivo de 1995 a 2004, resultando en una diferencia de supervivencia a 5 años de $87 \pm 11\%$ en el grupo de donante HLA-idéntico, pero sólo $52 \pm 9\%$ en donante no relacionado,¹³ sin embargo no se puede hacer una comparación de evolución con nuestro estudio debido a la diferencia en número de pacientes, ya que un solo paciente fue trasplantado de donador no relacionado y fue realizado en el año 2016, con seguimiento apenas de menos de un año y se trata de un estudio descriptivo.

El imatinib ha reducido drásticamente el riesgo anual de progresión a etapas avanzadas a menos del 1%, sin embargo, no cura la enfermedad, por lo que los estudios recientes se enfocan a tratamiento combinado, como es el caso de este estudio, sobretodo en población pediátrica, donde la curación es el objetivo final. Se ha reportado un rango de supervivencia libre de evento de 60%-75%, en los pacientes que son trasplantados en fase crónica con donador compatible relacionado.¹⁸ En este estudio hemos encontrado que de los 10 pacientes atendidos desde el año 1989 a 2016 con tratamiento combinado con ITK y TCPH el 80% se encuentra actualmente vivo correspondiendo a 8 pacientes (80%), sin embargo este estudio es únicamente descriptivo, no se pueden realizar comparaciones de sobrevida, se sugiere realizar estudios prospectivos.

En este estudio la media de tiempo entre diagnóstico y el trasplante fue de 29.2 meses con rango desde 10 hasta 162 meses, encontrándose con que solo 3 de los 10 pacientes fueron trasplantados antes de los 12 meses del diagnóstico, de los cuales el 100% se encuentra vivo, correlacionado a la literatura con menos de un año del diagnóstico de la enfermedad hacia el trasplante, mejor pronóstico de supervivencia.⁷

El enfoque óptimo de acondicionamiento en los niños como menciona Suttorp M et al,⁷ es un esquema basado en busulfan ciclofosfamida, en este estudio se encontró que el 100% de los pacientes recibió este régimen.

Hasta ahora, ningún estudio ha comparado directamente los resultados de los niños con LMC tratados con imatinib frente a los tratados con TCPH. Un pequeño análisis retrospectivo de 28 niños japoneses reveló que los pacientes con tratamiento previo con imatinib (18) sobrevivieron con una mediana de seguimiento de 51 meses, mientras que la curva de supervivencia en 16 pacientes tratados solo con TCPH no alcanzó una meseta incluso después de 15 años de SLE 64% debido a recaídas tardías y problemas asociados a EICH.⁷ En este estudio se quiere demostrar la evolución favorable del tratamiento combinado ITK y TCPH ya que la evolución de los pacientes en este estudio, se encuentran vivos el 80% actualmente.

La frecuencia de EICH aguda del 70% en nuestros pacientes, puede ser debida a dosis celular, la fuente de sangre periférica y a su relación con procesos infecciosos, ya que los pacientes que presentaron EICH avanzado grados III y IV fueron pacientes que recibieron celularidad mayor ($< 7 \times 10^6 / \text{kg}$ receptor) y corresponde a los dos pacientes finados con sepsis y el tercer paciente con afección por EICH avanzada (piel grado III e hígado grado II) recibió infusión de linfocitos por quimerismo mixto, por lo cual se presupone la afección importante que tuvo.

Suttorp M et al,⁷ menciona como causas de muerte complicaciones asociadas a EICH lo cual correlaciona con nuestro estudio en donde se encontró que los dos pacientes finados con enfermedad injerto contra huésped avanzada asociada a sepsis.

CONCLUSIONES

El tratamiento combinado con ITK y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento de elección para los pacientes con LMC en pediatría, en nuestro estudio se observó evolución favorable en los mismos encontrándose el 80% vivo a la actualidad.

Es necesario el seguimiento a largo plazo para evaluar la toxicidad del uso prolongado de ITK, establecer las pruebas para la evaluación de las mutaciones asociadas a los receptores de ITK, especialmente I351 el cual confiere una resistencia a las tres generaciones de ITK y es una indicación absoluta de ir a trasplante en cualquier modalidad.

.

BIBLIOGRAFIA

1. Apperley, Jane F. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet* , Volume 385 , Issue 9976 , 1447 - 1459
2. Suttorp M, Eckardt L, Tabea J, Millot F. Management of chronic myeloid leukemia in childhood. *Current Hematologic Malignancy Reports*. June 2012, Volume 7, Issue 2, pp 116-124
3. M Suttorp. Innovative approaches of targeted therapy for CML of childhood in combination with paediatric haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* (2008) 42, S40–S46
4. Innes AJ, Apperley JF, Chronic Myeloid Leukemia–Transplantation in the Tyrosine Kinase Era. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Dec;28(6):1037-53
5. Hamidieh AA, Ansari S, Darbandi B, Soroush A, ArjmandiRafsanjani K, Alimoghaddam K, Bahosh G, Behfar M, Ghavamzadeh A. The treatment of children suffering from chronic myelogenous leukemia: A comparison of the result of treatment with imatinib mesylate and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2013 Jun;17(4):380-6
6. Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardos R, Olaya-Vargas A, Shalkow-Klincovstein J, Pérez-García M, Pérez-González A, Díaz-Jiménez V, Amador-Zarco J, Melchor Vidal Y. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *AnMed (Mex)* 2015; 60 (2): 9197.
7. Suttorp M, Eckardt L, Tabea-Tauer J, Millot F. Management of Chronic Myeloid Leukemia in in Childhood. *Curr Hematol Malig Rep* (2012) 7:116–124
8. Giona F, Putti MC, Micalizzi C, Menna G, Moleti ML, Santor N, et al. Long-term results of highdose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience. *British Journal of Haematology*, 2015, 170, 398–407.

9. Oyekunle A, Klyuchnikov E, Ocheni S, Kröger N, Zander AR, Bacarani M, Bacher U. Challenges for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Acta Haematol.* 2011;126(1):30-9
10. JaeWook Lee, NackGyun Chung. The treatment of pediatric chronic myelogenous leukemia in the imatinib era. *Korean J Pediatr.* 2011 Mar; 54(3): 111–116.
11. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Bacarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ. Imatinib Compared with Interferon_α and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed ChronicPhase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2003 Mar 13;348(11):994-1004
12. Suttorp M, Millot F. Treatment of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia in the Year 2010: Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Stem-Cell Transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010:368-76
13. Arora A, Scholar EM. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Dec;315(3):971-9
14. Suttorp M, Yaniv I, Schultz KR. Controversies in the Treatment of CML in Children and Adolescents: TKIs versus BMT?. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Jan;17(1 Suppl):S115-22
15. Mace ML, Dahl J, Jabbour EJ. Which tyrosine-kinase inhibitor to use first in chronic phase chronic myelogenous leukemia? *Expert Opin Pharmacother.* 2015 May;16(7):999-1007
16. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood.* 2012 Feb 23;119(8):1821-30
17. Hijjiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic Myeloid Leukemia_α in Children, Clinical Findings, Management, and Unanswered Questions. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Feb;62(1):107-19

18. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med.* 2013 Nov 7;369(19):1783-96
19. Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A, Atsuta Y, Kato K, Nagatoshi Y. Outcome of 125 Children with Chronic Myelogenous Leukemia Who Received Transplants from Unrelated Donors: The Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Feb; 16(2): 231-8
20. Mahon F, Richter J, Guilhot J, Muller MC, Dietz, C, Porkka K, et al. Interim Analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in Chronic Myeloid Leukemia : The EURO-SKI study. *Blood* 2014; 124 (21), 151
21. Rea, D., Nicolini, F. E., Tulliez, M., Rousselot, P., Guilhot, F., Gardembas, M., Guerci, A., Coiteux, V., Legros, L., Guillerm, G., Pignon, J. M., Giraudier, S., Etienne, G., Villemagne, B., Escoffre, M., Charbonnier, A., & Mahon, F. (2014). Dasatinib or Nilotinib Discontinuation in Chronic Phase (CP)-Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients (pts) with Durably Undetectable BCR-ABL Transcripts: Interim Analysis of the STOP 2G-TKI Study with a Minimum Follow-up of 12 Months – on Behalf of the French CML Group. *Blood*, 124(21), 811.

ANEXO 1

GRADACION CLINICA DE EICH

Grado de afección por órganos de le EICH aguda				
Hígado	+	Bilirrubina 2-3mg/dl		
	++	Bilirrubina 3-6mg/dl		
	+++	Bilirrubina 6-15mg/dl		
	++++	Bilirrubina > 15mg/dl		
Digestivo	+	Diarrea >500ml o > 30ml/kg/día o EICH proximal		
	++	Diarrea >1000ml o > 60ml/kg/día		
	+++	Diarrea >1500ml o > 90ml/kg/día		
	++++	Diarrea >2000ml o dolor abdominal cólico +++/fleo		
Piel	+	Eritema maculopapular <25% de la superficie corporal (SC)		
	++	Eritema maculopapular del 25% al 50% de SC		
	+++	>50%o eritrodermia		
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y/o descamación		
Índice de gravedad de la EICH aguda (IBMTR)				
Índice	Piel (grado)	Hígado	Digestivo	
A	+	0	0	
B	++	+ / ++	+ / ++	
C	+++	+++	+++	
D	++++	++++	++++	
Gradación clínica de la EICH aguda (Glucksberg)				
Grado	Piel (grado)	Hígado	Digestivo	Afección del estado general
I	+ / ++	0	0	0
II	+ / ++ / +++	+	+	+
III	++ / +++	++ / +++	++ / +++	++
IV	++ / +++ / ++++	++ / +++ / ++++	++ / +++ / ++++	+++
Gradación clínica de la EICH crónica				
Grado	Afección			
Limitada	Cutánea localizada y/o hepática (salvo formas histológicamente avanzadas)			
Extensa	Resto			

