



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Serie de casos de leucemia linfoblástica aguda, cromosoma Philadelphia positivos, diagnosticados y tratados en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del periodo 2004 al 2017”

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN:
HEMATOLOGÍA PEDIATRICA**

**PRESENTA:
ALDUCIN ROBLES JUDITH ARGELIA**

**TUTOR:
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA**

**ASESOR METODOLÓGICO:
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO**



CIUDAD DE MÉXICO 2019



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.


“Serie de casos de leucemia linfoblástica aguda, cromosoma Philadelphia positivos, diagnosticados y tratados en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del periodo 2004 al 2017”




DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS



DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO
ASESOR METODOLÓGICO

INDICE

1	Titulo	4
2	Autor	4
3	Tutores	4
4	Asesor metodológico	4
5	Introducción	4
6	Justificación	15
7	Planteamiento del problema	15
8	Pregunta de investigación	16
9	Objetivos	16
9.1	Objetivo general	16
9.2	Objetivos específicos	16
10	Métodos	16
10.1	Diseño	16
10.2	Población	17
10.2.1	Criterios de selección	17
10.2.2	Criterios de inclusión	17
10.2.3	Criterios de exclusión	17
10.3	Descripción de las variables	17
10.4	Análisis estadístico	18
11	Consideraciones éticas	19
12	Resultados	20
13	Discusión	27
14	Conclusiones	30
15	Referencias bibliográficas	31

1. TITULO:

“Serie de casos de leucemia linfoblástica aguda, cromosoma Philadelphia positivos, diagnosticados y tratados en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del periodo 2004 al 2017”

2. AUTOR

* Dra. Alducin Robles Judith Argelia

3. TUTORES DE TESIS

* Dr. Rogelio Paredes Aguilera

* Dra. Norma López Santiago

4. ASESOR METODOLÓGICO

* Dra. Norma López Santiago

5. INTRODUCCION.

En las últimas décadas el estudio y tratamiento de la leucemia se ha ampliado gracias al conocimiento y advenimiento de tecnologías novedosas que han contribuido a una mejor caracterización de esta enfermedad contribuyendo a una mejor comprensión de la naturaleza y el comportamiento de ciertos subgrupos de leucemias. Desde entonces estos avances han permitido la identificación de biomarcadores únicos asociados a las leucemias.

En base a esto las clasificaciones usadas habitualmente han sido modificadas, en el 2016 la OMS (Organización Mundial de la Salud), realizó una revisión de la clasificación previa del 2008 en donde integró nuevas características clínicas, de pronóstico, morfológicas e inmunofenotípicas a las enfermedades previamente descritas, entre ellas la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo. (LLA Ph +)(1)

El aspecto genético involucra la identificación de alteraciones tales como translocaciones, hiperdiploidía, hipodiploidía, inversiones cromosómicas y de forma más en particular la identificación de genes de fusión, que permiten una mejor estratificación en grupos de riesgo que guían la intensidad de tratamiento y mejor seguimiento de la respuesta al mismo.

La ventaja de esto se ha traducido en la posibilidad de generar tratamientos dirigidos contra dianas moleculares específicas en los subgrupos de leucemia linfoblástica aguda (LLA)

En caso particular de LLA Ph+, el tratamiento ha cambiado a lo largo del tiempo ya que previamente los pacientes con esta condición automáticamente eran categorizados como candidatos a trasplante

en primera remisión; dicha conducta actualmente es controvertida debido al surgimiento de nuevas terapias que prometen mejores resultados.

El presente trabajo está enfocado a la caracterización de los pacientes con LLA Ph+, su respuesta al tratamiento y desenlace en los diferentes escenarios.

Leucemia Linfoblástica aguda con cromosoma philadelphia positivo.

La leucemia linfoblástica aguda con translocación t(9;22) (q34; q11), o cromosoma Philadelphia positivo, constituye uno de los sub tipos de leucemias de alto riesgo más característicos.

Reseña Histórica

Cromosoma Philadelphia

El cromosoma Philadelphia fue el primer ejemplo de una anomalía cromosómica asociada al cáncer. Los Dres. Peter Nowell y Davis Hungerford observaron la presencia de un cromosoma del grupo G acortado, en cultivos de células de pacientes con leucemia (2), originalmente se pensaba que era el cromosoma 21 pero ahora se sabe que correspondía al cromosoma 22, tal descripción de dicha alteración cromosómica fue publicada en 1960 en la revista *Science* y la denominaron: "cromosoma Philadelphia" (por ser la ciudad en la que se describió por primera vez). (3), en 1973 la tinción Giemsa ayudó a Janet Rowel y cols. a identificar el cromosoma Philadelphia y describieron que el cromosoma era el producto de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. (4), con el creciente conocimiento de nuevas técnicas de citogenética Annelies de Klein y cols, informaron que la versión humana del oncogén murino Abelson (*ABL*) se había trasferido del cromosoma 9 al 22 y sugirieron que el gen podría ser constitutivamente activado por la (t 9;22)(5).

El punto de ruptura en el cromosoma 9 fue localizado en el tramo superior del oncogén *ABL*, permitiendo su translocación intacta al cromosoma 22, este punto de ruptura se agrupa en dos áreas designadas como: punto de ruptura mayor y menor (6),(7), (8), provocando la fusión de los genes *ABL - BCR*.

Gen *BCR-ABL1*.

El cromosoma Philadelphia es el resultado de un daño estructural que da lugar a la yuxtaposición de dos genes: El protooncogén Abelson (*ABL*) localizado normalmente en el cromosoma 9 y el gen Localizado en la región de ruptura del cluster (*BCR*) en el cromosoma 22.

El gen *ABL* toma su nombre de (Abelson) del nombre de un virus causante de leucemia precursor de una proteína similar a la que produce este gen.

Los puntos de ruptura en el cromosoma 9 que contiene el gen ABL se dispersan sobre una región de aproximadamente 200 Kb. habitualmente en el exón 2(a2), generando los reordenamientos e1a2, b2a2 o b3a2 y el e19a2. En el caso del gen *BCR* los puntos de ruptura en el cromosoma 22 se agrupan en dos áreas: punto de ruptura mayor (M-bcr) de 5.8 KB y un punto de ruptura menor (m-cbr) estos ocurren en los exones: 1(e1), 12(b2), 13(b3) y 19(e19).

M-bcr codifica una fusión de 210 k Da la cual frecuentemente se produce en pacientes con Leucemia Mieloide crónica (LMC) mientras que el tipo m-cbr codifica para una proteína de 190 K Da. y es la que clásicamente aparece en LLA Ph +, ambas tienen localización citoplasmática y ambas codifican para proteínas con actividad tirosina quinasa incrementada, en estudios experimentales su actividad puede inducir a células hematopoyéticas de murino in vitro a desarrollar un comportamiento parecido a las células leucémicas(9).

Rol de la proteína de fusión *BCR-ABL1* en la LLA Ph+.

Posterior a la descripción de este gen, su relevancia cobró importancia cuando se vinculó a proliferación celular descontrolada; Esto se puede explicar si partimos del fundamento que la t (9;22) provoca la fusión entre los genes *BCR-ABL*; En condiciones normales el gen *ABL* codifica una proteína que funciona como una tirosina quinasa la cual está estrictamente regulada, sin embargo una vez que se fusiona con el gen *BCR* la actividad de la tirosina quinasa se vuelve autónoma y marcadamente descontrolada en relación con el gen *ABL* normal.

Las proteínas resultantes son enzimas que transfieren un fosfato a aminoácidos específicos de proteínas sustrato provocando su fosforilación y subsecuentemente la activación de diferentes vías de señalización-transducción, que contribuyen tanto al mantenimiento de la proliferación celular como a la inhibición de la diferenciación y resistencia a los promotores de apoptosis.

Las principales vías de activación celular son las siguientes:

Vías asociadas con *BCR-ABL*

Vía *JAK2/STAT*: La activación de la kinasa Janus (*JAK*)1-3 junto con los transductores de señal y activadores de transcripción (*STAT*) 1,3,5 y 6, son promotores de crecimiento celular y supervivencia.

En diferentes investigaciones se ha observado que *JAK2* fosforila directamente al gen de fusión *BCR-ABL* en Y177 y aumenta la estabilidad de la proteína, lo que mejora la señalización de *BCR-ABL*, por otra parte, *JAK2* induce la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del oncogén

c-MYC y lo protege de la degradación. La sobre expresión de c-MYC juega un papel crítico en la transformación *BCR-ABL* ya que es un activador posterior de *JAK2* en células *BCR-ABL* positivas c-MYC y por otro lado induce transactivación de promotores de supervivencia a través de las vías de señalización *JAK2* / fosfatidilinositol 3-quinasa (*PI3K*). Estos hallazgos indican que *JAK2* controla la estabilidad de *BCR-ABL* y la señalización oncogénica en células *BCR-ABL*-positivas. (10)

Vía *PI3K-AKT-mTOR*

Es otra vía de importancia en la activación posterior de la LLA Ph+, ya que es capaz de activar el estado proliferativo de células *BCR-ABL* positivas a través de una vía independiente de *PI3K-AKT-mTOR*, brindándoles capacidad a las células de evitar el arresto del ciclo celular al aumentar el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p21 (*p21WAF-1/CIP1*). (11)

Vía (*MAPK/ERK (RAS/RAF/MEK/ERK)*), está constituida por quinasas reguladas por señal extracelular (*ERK*) esta vía, transmite señales de los receptores de superficie celular a factores de transcripción nuclear y en células *BCR-ABL* positivas, esta vía da lugar a la proliferación celular incontrolada.(12).

Además de la activación de vías de transducción y señalización por las células *BCR-ABL* positivas, existen otros elementos que contribuyen al proceso de leucemogénesis, ya sea por su disminución o supresión, los cuales son mencionados a continuación:

Ligando -*TFSF10 (TRAIL)*. Se trata de un ligando inductor de apoptosis relacionado con factor de necrosis tumoral, su función normal es inducir la muerte celular, inhibir la proliferación de células cancerígenas y supresión de su crecimiento, dicho factor en el caso de las células *BCR-ABL* positivas se encuentra disminuido; incluso en estudios posteriores se ha observado que el tratamiento con imatinib mejora la apoptosis inducida por *TRAIL*. (13).

IKZF1 (Ikaros Zinc Finger 1)

La mutación *IKZF1* está ubicada en el cromosoma 7p12 y codifica para una proteína de unión al ADN que actúa como factor de transcripción, funciona como un regulador de diferenciación de linfocitos, interviene en propiedades de células tallo y tiene actividad supresora tumoral en la leucemia linfoblástica *BCR-ABL*, las deleciones de *IKZF1* son independientes del reordenamiento *BCR-ABL* y se asocia con un perfil de expresión génica particular y un peor pronóstico.

Las mutaciones de *IKZF1* están fuertemente relacionadas con la LLA Ph+, en aproximadamente 70% a 83% de todos los casos; aproximadamente el 90% son eliminaciones y el 10% son mutaciones puntuales (14), adicionalmente la pérdida de *IKZF1* predice un pobre pronóstico en pacientes con LLA Ph+.(15)

Otros factores asociados a la leucemogénesis y contribuyentes al mal pronóstico de esta leucemia son la sobre expresión de *CRLF2* (16), *PI3K*, una alteración que se ha visto implicada en la inhibición de la recaída en la leucemia y *AKT*, implicado en pacientes con resistencia a los esteroides (17).

Cromosoma Philadelphia en la leucemia linfoblástica aguda.

Históricamente los pacientes con LLA Ph +, se han asociado a un peor desenlace en comparación con los grupos de pacientes con LLA, además los factores de mal pronóstico frecuentemente están presentes en este grupo de pacientes, como son: edad adolescente, cuenta leucocitaria alta al diagnóstico, infiltración a sistema nervioso central y mala respuesta a la ventana esteroidea; En consecuencia se ha observado que el desenlace de estos pacientes (tratados solo con quimioterapia) está caracterizado por plazos cortos de remisión, resistencia a la quimioterapia y baja tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (SLE) estimada en 40%(18), (19),(20)(21)

El mal curso de la enfermedad en estos pacientes también ha sido descrito por algunos investigadores como *D. Primo y Schultz y cols*, quienes identificaron ciertas características clínicas particulares en pacientes con LLA Ph+. Adicionalmente describieron que era posible identificar anormalidades cromosómicas aparte del cromosoma Philadelphia hasta en 64% de los pacientes (20), la importancia de esto radica en el desenlace observado en los diferentes grupos de estudio, pues a largo plazo la supervivencia de los pacientes con anormalidades cromosómicas es significativamente menor como lo reportado en su estudio; $51 \pm 11\%$ en comparación con $86 \pm 10\%$ de los que no tenían anormalidades adicionales (22)

En base a lo anterior los pacientes con LLA Ph+, han sido catalogados dentro del subgrupo de pacientes con leucemia de alto riesgo y se ha aceptado como una entidad diferenciada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Bajo estos argumentos algunos grupos de estudio han intentado clasificar a estos pacientes en subgrupos de riesgo de acuerdo a características clínicas, de laboratorio y citogenética. (23) por ejemplo el estudio realizado por *RC Riveiro y cols*. quienes analizaron la importancia pronóstica de las características clínicas y biológicas de 12 pacientes con LLA Ph + comparados con controles

históricos (23 pacientes), en ambos grupos no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia a 4 años: controles \pm 19% VS $36 \pm 13\%$, sin embargo en cada uno de los casos se notó el potencial informativo que proporcionaban los factores de riesgo cuando se aplican a los grupos de pacientes en cada caso y demostraron que aquellos pacientes con carga inicial leucocitaria $< 25 \times 10^9 / L$, tenían una alta probabilidad de cura pues este grupo de pacientes tuvo una supervivencia libre de evento de $73 \pm 19\%$.(24).

Maurizio Arico y cols. realizaron un estudio multicéntrico que incorporó 610 pacientes con LLA Ph+, los cuales fueron clasificados en base a factores de riesgo como: edad, cuenta leucocitaria al diagnóstico y respuesta inicial al tratamiento) y finalmente estos datos fueron relacionados con el desenlace, la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue 7.8 años (rango, 0.7 a 17.65 años); 72 pacientes (12%) tenían menos de 2 años de edad y solo 1 era menor de 1 año de edad.

El recuento leucocitario en el momento del diagnóstico fue de al menos 50,000 / l en aproximadamente el 43% de los pacientes y menos de 10,000 leucos / L en 23%. A pesar de la relativa alta proporción de pacientes con hiperleucocitosis, la infiltración a SNC en el momento del diagnóstico se observó en solo el 6% de los pacientes.

La buena respuesta inicial al tratamiento fue definida como: cuenta menor a 1000 blastos/L en sangre periférica (SP) después de 7 días de terapia con prednisona y una dosis de terapia Intratecal (TIT).

Este dato solo estaba disponible en 177 pacientes de los cuales 33 (19%) tuvieron una mala respuesta al tratamiento esteroideo.

En este estudio, la respuesta al tratamiento demostró ser un fuerte predictor de falla a la inducción. Por otra parte, la eliminación insuficiente de células blásticas de la sangre periférica el día 8 del tratamiento con prednisona como agente único (pobre respuesta a la ventana esteroidea) fue la característica pronóstica adversa más poderosa y se asoció con un aumento de dos veces en el riesgo de fracaso después de la remisión.(25)

Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (RT- PCR)

RT-PCR es una técnica útil para el estudio de las leucemias, mediante la cual es posible identificar a partir de secuencias del ARN mensajero transcritos de fusión del gen *BCR-ABL* e identificar diferentes reordenamientos según el punto de ruptura dentro del gen *BCR* (26). Por tanto, nos ayuda tanto a la identificación de pacientes con LLA Ph+ como al seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Enfermedad Mínima Residual (EMR)

Actualmente la detección de la EMR ha cobrado importancia en el seguimiento de los pacientes por su capacidad para la detección de clones anormales aun en niveles muy bajos durante y tras la finalización del tratamiento, mediante el uso de diferentes técnicas de laboratorio ya sea por citometría de flujo, inmunocitología o por técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)(27).

Etapa previa a los inhibidores de tirosina kinasa (ITK)

Previo al desarrollo de los ITK el tratamiento de los pacientes con LLA Ph+ tenía muchas variantes, en consecuencia, a esto algunos grupos de estudio se dieron a la tarea de analizar las diferentes modalidades de tratamiento y los desenlaces obtenidos.

En el año 2000, el grupo de Ponte di Legno realizaron una, revisión multicéntrica de los resultados de 326 pacientes con LLA Ph+, menores de 20 años que fueron diagnosticados y tratados por diferentes grupos entre 1986-1996. Se eligieron 326 pacientes, de los cuales solo fueron analizados aquellos pacientes que habían alcanzado la remisión al término de la inducción: 267 (82%) pacientes. Este subgrupo fue clasificado en 3 categorías de riesgo (alto, medio y bajo), en base a edad y cuenta leucocitaria al diagnóstico. El grupo que mostró mejor respuesta al tratamiento fue asignado a bajo riesgo que incluía pacientes menores de 10 años y cuenta leucocitaria al diagnóstico menor de 50.000 (95 pacientes) su desenlace mostró una supervivencia a 5 años de $49 \pm 5\%$. (doblemente mayor en comparación con el grupo de alto riesgo), para el grupo de riesgo intermedio (92 pacientes) la supervivencia a 5 años se estimó en $30 \pm 5\%$ y el peor pronóstico fue para los pacientes categorizados al riesgo alto que correspondía a pacientes mayores de 10 años y cuentas leucocitarias $> 100\ 000$ reportando una pobre supervivencia a 5 años, de $20 \pm 5\%$ (19),(21).

Si bien este estudio demostró que existía un pequeño grupo de pacientes (de riesgo bajo) que podía alcanzar la remisión completa solo con quimioterapia, los resultados en este grupo fueron bastantes pobres en comparación con los pacientes sometidos a TCPH.

Recientemente, el grupo de Ponte di Legno realizó un nuevo análisis multicéntrico, retrospectivo sobre el estudio de 610 pacientes con diagnóstico de LLA Ph+, todos los pacientes eran menores de 18 años diagnosticados y tratados entre 1995-2005 y ninguno de ellos incluía terapia con ITK. En

este estudio los resultados fueron modestamente mejores que los de la época anterior, con una SSC a 7 años del 31% y un sistema operativo de 44%.

La edad, el recuento de leucocitos inicial y la respuesta temprana permanecieron como factores pronósticos en este estudio.

Los pacientes con donador disponible alogénico o no relacionado obtuvieron mejores resultados que la quimioterapia sola, sin embargo, aun así, los resultados todavía eran pobres incluso con TCPH. Posteriormente limitaron el análisis a solo al 89% de los pacientes que alcanzaron una remisión completa después de la inducción la quimioterapia y midieron la supervivencia libre de enfermedad a partir del tiempo medio de haber alcanzado la RCC hasta el tiempo de TCPH (5,1 meses), la SLE a 5 años y la tasa de supervivencia global fueron 43.5% y 54.0% después del TCPH en comparación con 34.2% y el 48.3% en los pacientes tratados solo con quimioterapia (28).

En base a estas conclusiones Sharathkumar y cols. compararon las dos estrategias de tratamiento disponibles hasta ese momento: (TCPH en primera remisión VS quimioterapia), su estudio incluyó a 21 niños con LLA Ph+, de los cuales 10 recibieron quimioterapia y 11 fueron sometidos a TCPH; 4 de donador alogénico y 7 de donador no relacionado, en el grupo de los pacientes que fueron trasplantados con donador relacionado solo uno recayó a los 12 meses y falleció, los 3 pacientes restantes permanecieron libres de enfermedad (mediana de seguimiento 7.2 años), la SLE a 4 años para el grupo trasplantado de donador no relacionado fue 53 ± 15 %. En contraste a este resultado en el grupo de pacientes tratado solo con quimioterapia, 7 presentaron recaída después de un período de 12.5 meses (media) y solo 3 permanecieron en remisión completa continua (mediana de seguimiento, 2.4 años), de los pacientes que recayeron con quimioterapia recibieron TCPH en segunda remisión y todos murieron, lo que apoyó claramente la superioridad del TCPH en primera remisión VS quimioterapia sola.(29)

Introducción de nuevos fármacos inhibidores de tirosina quinasa.

A finales de la década de los noventa, fue desarrollada una droga con efecto selectivo para inhibir del funcionamiento de la actividad de la enzima tirosina quinasa producida por la traslocación *BCR-ABL*; Sus creadores: Brian y Druker desarrollaron esta molécula derivada de 2-fenilaminopirimidina e inicialmente se le dio el nombre formal "STI-5712" (conocida actualmente con el nombre de Imatinib)(30). Su eficacia en humanos fue de mostrada hasta el año 2001 primero con un grupo de pacientes con leucemia mieloide crónica y posteriormente se utilizó en adultos con

LLA Ph+ típicamente para la consolidación en pacientes postransplantados. A partir del año 2002 empezaron a surgir los primeros ensayos clínicos basados en población pediátrica: en los cuales el Imatinib era introducido como agente único en recaídas o bien en fases avanzadas de pacientes con LLA Ph+, las remisiones que se obtuvieron fueron completas en casi todos los pacientes 77 / 80, (96.2%) en un rango de 19-67 días, sin embargo la duración de la remisión fue poco duradera (31).

En estudios posteriores imatinib fue administrado junto con quimioterapia obteniendo mejores resultados, reflejados en aumento de la remisión completa continua, prolongación de la SLE así como aumento del número de pacientes que llegaban a trasplante en comparación con controles históricos de pacientes no tratados con imatinib o con la introducción tardía del mismo. (32), (33),(34).

Esta respuesta fue documentada inicialmente mediante estudios in vitro los cuales demostraron que había sinergia entre el imatinib y los fármacos citostáticos tales como las antraciclinas, vincristina y el arabinósido de citosina (Ara-C), posteriormente la respuesta fue reproducida en algunas cohortes de pacientes como la presentada por el "Grupo Oncológico Pediátrico" (COG), en su protocolo llamado AALL0031, en dicho estudio se evaluó cual era el desenlace de añadir imatinib a un régimen de quimioterapia intensivo, el estudio incluyó 92 pacientes, divididos en 5 cohortes de pacientes cada una con diferente dosis y periodos de administración de imatinib, todas las cohortes fueron seguidas durante 3 años y al término de este periodo los investigadores observaron que en todos los grupos de pacientes, el imatinib había incrementado la SLE.(35)

En la segunda etapa (seguimiento a 5 años), se obtuvieron observaciones interesantes como: el impacto de las anomalías adicionales al cromosoma Philadelphia y el valor pronóstico de la enfermedad mínima residual en el desenlace, como conclusiones finales de este protocolo se confirmó que la adición de imatinib al tratamiento de quimioterapia, mejoraba la SLE partiendo de cifras previas a su uso de 40% VS $88\% \pm 11\%$ y $70\% \pm 6\%$ a los 3 y 5 años de seguimiento respectivamente(31),(36). Así mismo la EMR resultó ser altamente predictiva de recaída en el periodo de inducción y no así en los siguientes ciclos de quimioterapia lo que sugirió que el imatinib podía minimizar el valor predictivo de la EMR, por último, reportaron que los pacientes con anomalías cromosómicas adicionales presentan hasta 35% menos de SLE en comparación con los que no las tenían.

En el AALL0031 no se observó toxicidad adicional significativa relacionada con imatinib, a diferencia con lo reportado en el estudio de *Lim y cols* quienes si reportaron algunos datos de toxicidad, tales como: neutropenia grado 4 (cuenta leucocitaria <500/uL) en 100% y trombocitopenia (plaquetas <25,000 u/L) en 84%, durante el periodo de inducción a la remisión (IR), sin embargo la recuperación medular en estos pacientes no fue retrasada, observaron una mediana de recuperación a los 25 días; Otros tipos de toxicidad descrita durante la IR fueron: náusea o vómito (8%), dispepsia (2%), estomatitis (3%) hiperbilirrubinemia (11%), elevación de enzimas hepáticas (14%) y azoemia en (15%) de los pacientes(36).

A pesar de dichos efectos adversos, el imatinib ha demostrado superioridad de los beneficios en comparación a los riesgos que confiere.

Con el fin de mejorar esto actualmente se están tratando de introducir otros tipos de fármacos ITK (dasatinib, nilotinib, bosutinib), que prometen mejores tasas de remisión, menor grado de resistencia al tratamiento y menor toxicidad.

Tendencias actuales de tratamiento en pacientes con LLA Ph+.

A pesar de las mejoras y las nuevas opciones de los tratamientos disponibles aún quedan muchas cuestiones por resolver como la Identificación del ITK óptimo, la dosis óptima, si la quimioterapia aun es recomendada y hasta que etapa de tratamiento y si es que el trasplante sigue siendo una opción recomendada y en qué momento.

Uso de inhibidores de tirosina quinasa en el tratamiento de LLA Ph+ para pacientes pediátricos.

En niños el fármaco de primera línea es el Imatinib. Ya que el resto de fármacos correspondientes a los ITK, aún se encuentran en fase de investigación.

Las dosis optimas del Imatinib aun varían entre diferentes estudios sin embargo el rango recomendado para la edad pediátrica es entre 260mg/m²sc a 340 mg/m²sc. (22).

Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas como tratamiento de LLA Ph+

Aunque el TCPH de donador alogénico todavía es considerado como la mejor opción de tratamiento para pacientes con LLA Ph+, actualmente se han adicionado algunas indicaciones sobre el tipo y tiempo más idóneo para este tratamiento.

Nuevos estudios han analizado el valor predictivo de la EMR en pacientes con LLA Ph+ sometidos a tratamiento combinado de quimioterapia más ITK.

Los pacientes con LLA Ph+ que logran EMR a los 3 meses tienen una supervivencia superior en comparación con aquellos con una respuesta molecular menor y tienen excelentes resultados a largo plazo, incluso sin TCPH, en base a esto la propuesta actual es la monitorización de la Enfermedad Mínima residual (EMR) con el fin de identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de recaída. (37)(38).

Uso de los ITK después del trasplante

Hasta la actualidad la conducta a seguir sobre si continuar la administración de ITK posterior al trasplante y por cuanto tiempo administrarlos sigue siendo un tema de discusión. Previamente la recomendación fue dada como una estrategia para disminuir la incidencia de recaída en pacientes postrasplantados actualmente los estudios disponibles son escasos y contradictorios. (39); en algunos estudios el uso de los ITK en pacientes post trasplantados demuestran mejor control de la enfermedad, aumento de la sobrevida libre de evento y sobrevida libre de enfermedad.(40), (41), (42). Sin embargo, aún no se han establecido las pautas de manejo en cuanto a dosis, momento de reinicio posterior al TCPH ó tiempo de mantenimiento posterior al TCPH.

En algunos estudios han sido probadas distintas estrategias terapéuticas, *Carpetery cols.* utilizaron la adición temprana de Imatinib en 15 pacientes post trasplantados de los cuales 12/15 continuaron con remisión molecular 1 año después de TCPH.(43). Sin embargo en el protocolo AALL0031 realizado por *Schultz y cols.*, el uso de Imatinib posterior al TCPH no mostró ningún impacto significativo para el mantenimiento de la remisión molecular, al igual que en el estudio realizado por *P.kebriaei y cols.* quienes tampoco encontraron beneficios con el uso de ITK peri y trasplante (44). Aún quedan muchas interrogantes por resolver sobre este pequeño subgrupo de leucemias y por ello es que este trabajo está enfocado a la identificación de las características de los pacientes, factores de riesgo presentes, el tratamiento usado en cada uno de ellos y su desenlace.

6. JUSTIFICACION

En el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría no existe un estudio que analice las características de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda cromosoma philadelphia positivo, ni tampoco ha sido evaluado el impacto del uso de imatinib en el desenlace de sus pacientes.

Dado la importante repercusión en la salud presente y futura de esta patología, junto al interés que suscita actualmente en la comunidad científica se considera importante realizar este estudio para conocer el comportamiento de la enfermedad y así facilitar y promover el uso adecuado de los recursos en salud y económicos.

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LLA Ph+ es un subgrupo de enfermedad poco frecuente en la edad pediátrica e históricamente el pronóstico para estos pacientes es malo debido su alta mortalidad y recaída, en comparación con los casos sin asociación a cromosoma Philadelphia, por lo tanto, el diagnóstico correcto y tratamiento oportuno es fundamental.

Una forma útil de inicio de abordaje de estos pacientes es la identificación de factores de riesgo de con el fin de realizar, adecuada clasificación e identificación temprana de la traslocación con fines de inicio de tratamiento precoz.

En este subgrupo de leucemia el desarrollo de terapias blanco como los inhibidores de tirosina quinasa han influido notablemente en el curso de la enfermedad ya que mundialmente se ha informado mejoría en cuanto a las tasas de remisión, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de eventos.

En el Instituto Nacional de Pediatría al ser un centro de referencia de pacientes con leucemia resulta primordial el conocimiento de la epidemiología y características en sus pacientes, adicional a esto de acuerdo a las recomendaciones hechas por la COG y otros grupos hematológicos, hemos incluido el uso de inhibidores de tirosina quinasa (imatinib) al protocolo de tratamiento de LLA (Ph+), debido a la baja experiencia en el comportamiento de estos pacientes es vital el reporte de cada uno de los pacientes y sus desenlaces.

8. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores pronósticos presentes al momento del diagnóstico en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda Philadelphia + diagnosticados por el servicio de hematología en el INP dentro del periodo comprendido entre el 2004 al 2014 y cuál ha sido el desenlace en cada uno de ellos?

9. OBJETIVOS

9.1 OBJETIVO GENERAL

Se describieron las características epidemiológicas, factores de mal pronóstico y los desenlaces de los pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.

9.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- * Se estimó la prevalencia de los pacientes con LLA Ph+.
- * Se estimó la proporción del género de los pacientes.
- * Se recolectaron datos clínicos de los pacientes como hepatomegalia y esplenomegalia.
- * Se recolectaron los parámetros de laboratorio al diagnóstico como nivel hemoglobina, carga leucocitaria y cuenta plaquetaria.
- * Se analizaron las herramientas utilizadas al diagnóstico como cariotipo y RT-PCR
- * Se calcularon las proporciones de los pacientes con t(9;22) aislada y la de los pacientes con t(9;22) más anormalidades citogenéticas adicionales.
- * Se describió la respuesta a la ventana esteroidea en cada paciente.
- * Se definió el curso clínico de cada uno de los pacientes tomando en cuenta: si presentó alguna de las siguientes eventualidades: falla a la ventana esteroidea, recaída, tipo de recaída y tiempo de recaída
- * Se describió el tratamiento usado y sus desenlaces correspondientes.

10. MÉTODOS

10.1 Diseño

Tipo de estudio: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y retro selectivo.

10.2 Población

-Todos los expedientes de pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con diagnóstico de LLA Ph+, adscritos al servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría dentro del periodo 2004 y 2014.

10.2.1 Criterios de selección

10.2.2 Criterios de inclusión

-Expedientes de pacientes pediátricos menores de 18 años con diagnóstico de LLA Ph+, adscritos al servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría dentro del periodo comprendido entre el 2004 al 2014.

10.2.3 Criterios de Exclusión

-Expedientes de pacientes pediátricos menores de 18 años con diagnóstico de LLA Ph+ que hayan recibido algún tipo quimioterapia previa fuera del Instituto Nacional de Pediatría.

-Expedientes de pacientes que no cuenten con los siguientes datos: edad al diagnóstico, género, nivel de hemoglobina, carga leucocitaria al diagnóstico, porcentaje de blastos, cuenta plaquetaria, detección positiva de t (9:22).

-Expedientes de pacientes que no hayan continuado el tratamiento.

10.2.1.1 Descripción de las variables:

Nombre	Definición	Categoría	Unidad de Medición
Edad	Edad cumplida en años al momento del diagnóstico	Cuantitativa Discreta	1. < 1 año 2. >1-9 años 3. ≥ 10 años
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Nivel de Hemoglobina	Cantidad de hematíes incluidos en plasma por litro de sangre total.	Cualitativa ordinal	1. >10 2. 7-9.9 3. 5-6.9 4. <5
Carga leucocitaria al diagnóstico.	Número de leucocitos en hemograma al diagnóstico de LLA Ph +	Cualitativa ordinal	No. x 10 ⁹ 1. < 10.000 2. 10.000-49.999 3. 50.000-99.999 4. ≥ 100.000
Numero de plaquetas al	Número de plaquetas en hemograma al diagnóstico de LLA Ph+ , por µL.	Cualitativa ordinal	1. 75.000 a 150.000 2. 50.000 a 75.000

diagnostico			3. 25.000 a 50.000 4. < 25.000
Porcentaje de blastos en SP al diagnóstico	Número de células de características inmaduras al conteo de 100 células en muestra de biometría hemática.	Cualitativa ordinal	Porcentaje % 1. 0-20 2. 21-40 3. 41-60 4. 61-80 5. 81-100
porcentaje de blastos en MO al diagnóstico	Número de células de características inmaduras al conteo de 100 células en muestra de medula ósea	Cuantitativa ordinal	Porcentaje % 1. 20-49 2. 50-75 3. >75
Cariotipo	Técnica usada en citogenética útil para determinar presencia o ausencia de anomalías en estructura o número de los cromosomas.	Cualitativa nominal politómica	1.t: (9:22) 2.Hipodiploidia 3. Otro tipo de translocación asociada 4.Sin material
Hepatomegalia	Incremento del tamaño de hígado en relación a la cicatriz umbilical.	Cualitativa Nominal politómica	1.encima de cicatriz umbilical 2.debajo de cicatriz umbilical 3.Ninguno
Esplenomegalia	Incremento del tamaño de bazo mayor a sus dimensiones normales, relación a a cicatriz umbilical.	Cualitativa Nominal politómica	1.encima de cicatriz umbilical 2.debajo de cicatriz umbilical 3.Ninguno
Tipo de esquema de quimioterapia	Protocolo de quimioterapéuticos usados en el tratamiento,	Cualitativa Nominal politómica	1. De alto riesgo 2. Protocolo células T 3. Híbrido
Respuesta a esteroides	-Buena: < 1000 blastos en sangre periférica y Médula Ósea con < 25% de blastos el día 0 de la inducción a la remisión -Mala: > 1000 blastos en sangre periférica o Médula Ósea con > 25% de blastos el día 0 de la inducción a la remisión	Cualitativa Nominal politómica	1.Buena 2.Mala
Falla a la Inducción	Médula Ósea con más de 5% de blastos al final de la inducción	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 Si 2 No
Recaída	Aparición de Blastos ya sea en SNC, MO, SNC y testículo	Cualitativa Nominal politómica	1. Medula ósea 2. Sistema nervioso central 3. Molecular 4. Mixta

Recaída MO	Más de 30% de blastos después de haber logrado una remisión hematológica <input type="checkbox"/> Muy temprana: hasta los <18 meses después de la RCC <input type="checkbox"/> Temprana: >18 - 36 meses de RCC <input type="checkbox"/> Tardía: > 36 meses de RCC	Cualitativa, nominal, politómica	1. No 2. Muy temprana 3. Temprana 4. Tardía
Recaída SNC	SNC 2 o 3 con previo SNC 1 <input type="checkbox"/> Muy temprana: recaída en menos 18 meses de RCC hasta <input type="checkbox"/> Temprana: 18 - 36 meses de RCC <input type="checkbox"/> Tardía: > 36 meses de RCC	Cualitativa, nominal, politómica	1. No 2. Muy temprana 3. Temprana 4. Tardía
Recaída molecular	reaparición del transcritto de fusión BCR / ABL luego de la negatividad de la PCR cuantitativa (q-RT-PCR). detectada en dos muestras consecutivas de médula ósea separadas tres a cuatro semanas al menos una de otra.	Cualitativa, nominal, politómica	1. No 2. Muy temprana 3. Temprana 4. Tardía
Cese electivo de la Quimioterapia	Cese de la quimioterapia después de 30 meses de remisión completa continua	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No

10.4. Análisis estadístico

Se realizó una base de datos en Excel 2016 con información de los expedientes de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA Ph+, en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.

Se utilizó estadística descriptiva medidas de tendencia central como media, moda y mediana para variables cualitativas se utilizó porcentajes y frecuencias

Se empleó el paquete estadístico SPSS v 23 para el análisis específico de cada variable. Los valores e información quedaron expresados en graficas histogramas y tablas.

11. Consideraciones éticas.

Se utilizaron los expedientes de manera adecuada manteniendo la confidencialidad, orden y sin agregar información adicional del paciente para obtener un conjunto de datos que serán manejados con el único propósito de generar información la cual será verídica y conforme los datos de los expedientes

12. Resultados:

Se revisaron los expedientes de 9 pacientes pediátricos entre los 0-18 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre el 1ro de enero del 2004 y 31 de diciembre del 2014.

Previamente fueron excluidos 2 expedientes de pacientes debido a falta de expediente completo.

Las características demográficas de los casos se describen en la tabla 1.

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes.

	Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad (años)	< 1 año	1	11,1
	>1-9 años	5	55,6
	≥ 10 años	3	33,3
Sexo	1. Masculino	5	55,6
	2. Femenino	4	44,4
Hepatomegalia (cm)	1.Encima de cicatriz umbilical	2	22,2
	2.Debajo de cicatriz umbilical	2	22,2
	3.Ninguno	5	55,6
Esplenomegalia (cm)	1.Encima de cicatriz umbilical	1	11,1
	2.Debajo de cicatriz umbilical	1	11,1
	3.Ninguno	7	77,8
Leucocitos al dx (No. x10⁹)	1. < 10.000	5	55,6
	2. 10.000-49.999	1	11,1
	3. 50.000-99.999	3	33,3
	4 ≥ 100.000	0	0
Hemoglobina al Dx (g/dl)	>10	2	22,2
	7-9.9	3	33,3
	5-6.9	0	0
	<5	4	44,4
Plaquetas (μL)	1. 75.000 a 150.000	5	55
	2. 50.000 a 75.000	1	11
	3. 25.000 a 50.000	0	0
	4.< 25.000	3	33

En total fueron incluidos 9 expedientes de pacientes de los cuales 5 (55.6%) fueron del género masculino y 4 (22.2%) del género femenino, la mayoría de los pacientes se encontraron en el rango de edad de entre 1-9 años 5 (55%), las edades de los 4 pacientes restantes fueron: 1 (11%) de 1 año y 3 mayores de 10 años (33.3%).

En cuanto a datos clínicos presentes en los pacientes fueron hepatomegalia en 4(44.4%) de los casos siendo importante en 2(22.2%) de ellos, la esplenomegalia se dio en menor frecuencia ya que solo 2 (22.2%) pacientes la presentaron y de estos solo uno (11.1%) de forma importante (7cm) Los paraclínicos de estos pacientes en su mayoría mostraron compromiso de todas o al menos dos líneas celulares, siendo las más afectadas: La cuenta plaquetaria y leucocitaria.

La plaquetopenia se observó en varios grados: 3 (33.3%) presentaron < de 25 000 u/L al momento del diagnóstico, 1 (11.1%) se reportó en 63.000 u/L y los 5 (55.5%) de pacientes restantes presentaron más de 75.000 u/L de plaquetas.

La hiperleucocitosis se presentó en 4 (44%) de los casos, 3 de los casos presentaron una cuenta mayor de 100.000 leucocitos y 1 (11.1%) de 12.000 mil.

La anemia severa (Hemoglobina <5 mg/dl) se presentó al diagnóstico en (4) 44% de los casos, los pacientes restantes tuvieron anemia de moderada a leve, 5 (55%).

En la parte de la analítica de laboratorio se les realizo cariotipo a 9 (100%), de los cuales: 5 (55%) se reportó positivo para t (9:22), en 2 (22%) adicionalmente se reportó hipodiploidía sin encontrar alguna otra anomalía extra y 4 (44%) fueron reportados como sin material.

Tabla 2: Diagnostico, Cariotipo.

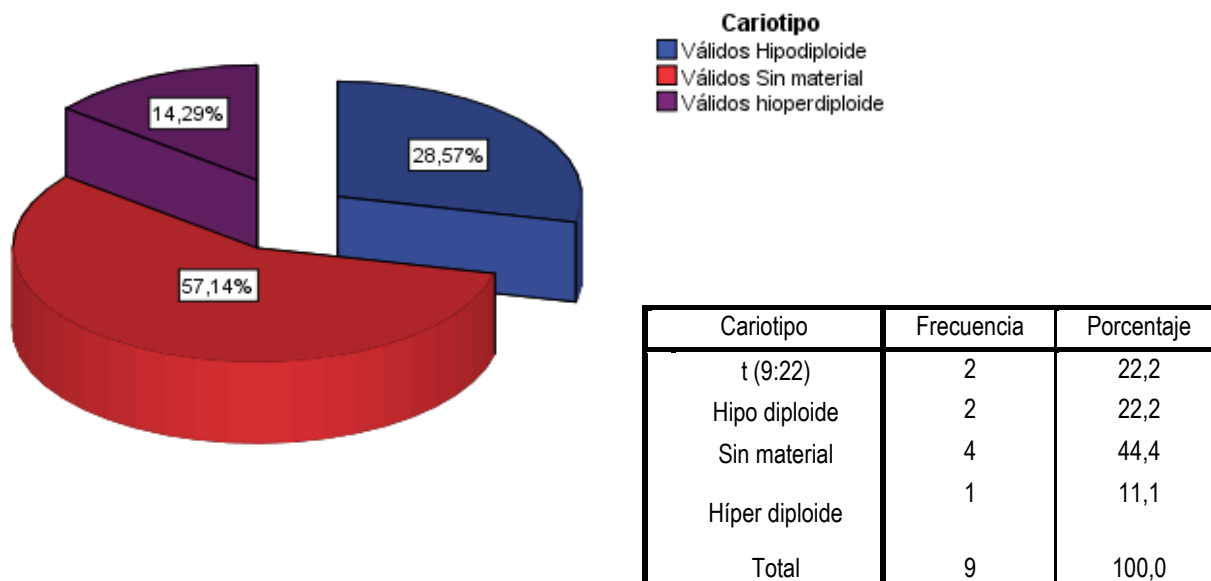


Figura 1. Cariotipo.

Tabla 3. Diagnóstico, RT-PCR.

RT-PCR	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	1	11,1	11,1	11,1
Válidos t (9:22)	8	88,9	88,9	100,0
Total	9	100,0	100,0	

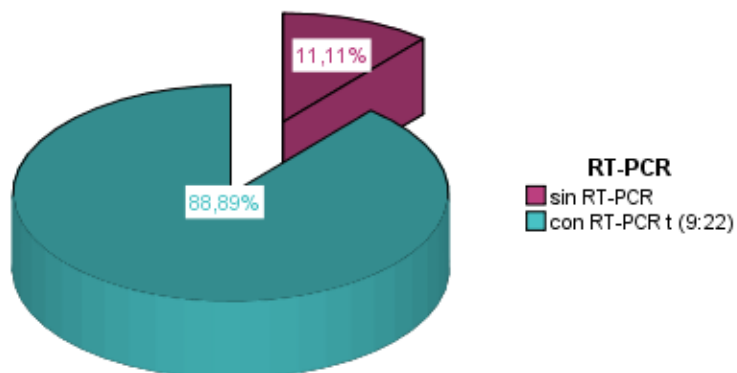


Figura 2, Diagnostico, RT-PCR.

El RT-PCR utilizado para definir algunas de las traslocaciones más frecuentes, se realizó en 9 (100%) reportándose como positivos para la traslocación 8 (88.9%) y sin material 11 (11.1%), en ningún estudio fue reportado otra anomalía. **Tabla 3. Figura 2.**

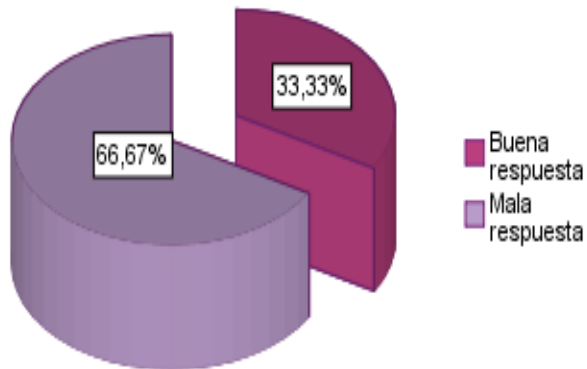
Tabla 4: Fármacos usados en la ventana esteroidea.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
prednisona	6	66,7	66,7
Válidos dexametasona	3	33,3	33,3
Total	9	100,0	100,0

Tabla 5: Respuesta a la ventana esteroidea.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Buena	3	33,3
	Mala	6	66,7
	Total	9	100,0

Figura 3.: Respuesta a la ventana esteroidea



Durante el periodo de ventana esteroidea el fármaco más utilizado al inicio fue prednisona en 6 (66.7%) y dexametasona en los restantes 3 (33.3%), Tabla 5.

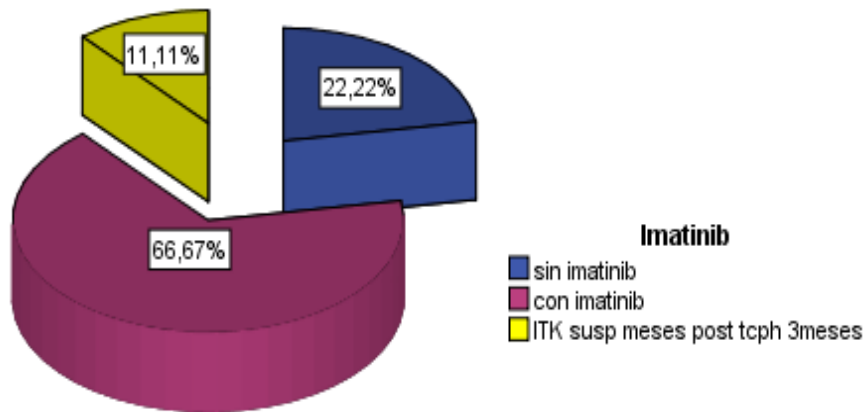
La buena respuesta a la ventana esteroidea se dio en solo 3 (33.3%) observando en la mayoría de los casos mala respuesta a la ventana esteroidea 6 (66.7%). Tabla 5 y figura 3.

Uso de Inhibidor de tirosina quinasa (imatinib)

De los pacientes estudiados 2 (22.2%) no utilizaban tratamiento con imatinib, una de ellas alcanzo la remisión y fue egresada del instituto por mayoría de edad, La otra paciente se encuentra en tratamiento actual con solo quimioterapia, ya que la recaída por la que nuevamente ingreso es a medula ósea aislada y tardía además de que el **RT-PCR** se reportó negativo,

En un paciente (11.1%), se retiró el imatinib posterior al trasplante y actualmente se encuentra sin recaída.

figura 4. Uso de Inhibidor de tirosina quinasa (imatinib)



Desenlace

De los pacientes estudiados 9 (100%), 5 presentaron recaída (55.6%), y de los no recaídos 2 (22.2%) aún se encuentran en tratamiento.

Figura 4. Recaídas.

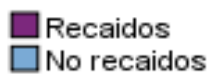
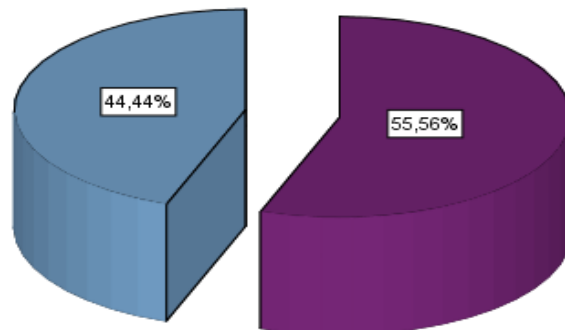


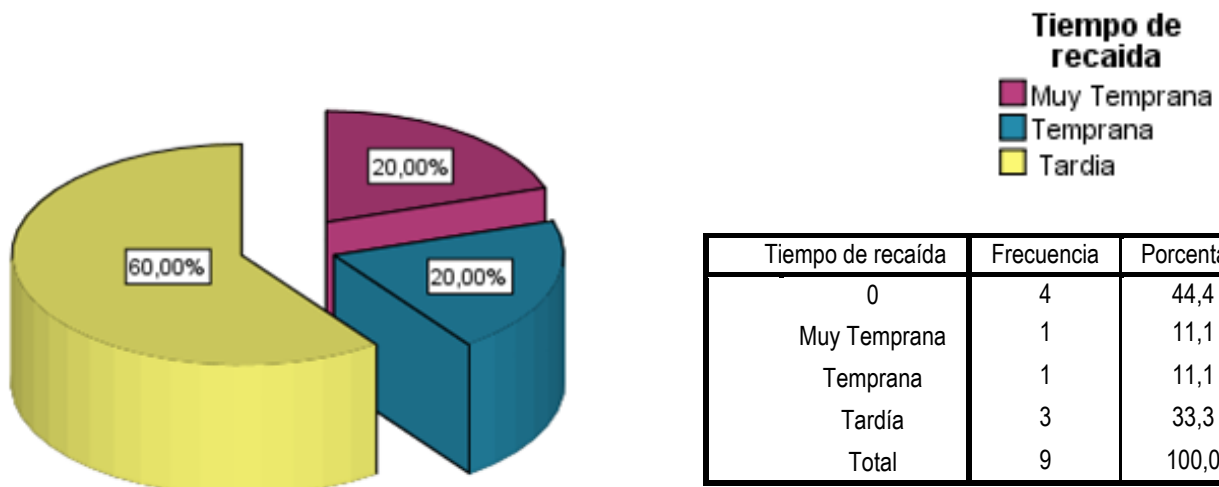
Tabla 6. Recaída

Recaída	Frecuencia	Porcentaje
si	5	55,6
no	4	44,4
Total	9	100,0

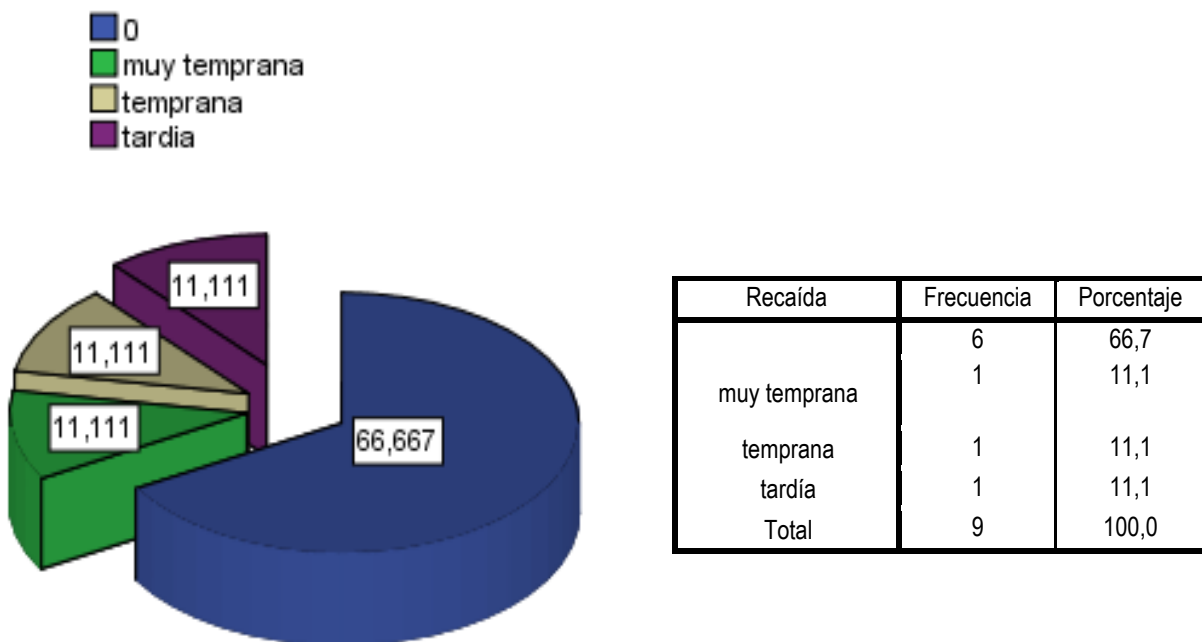


Una paciente se encuentra en mes 17 de la remisión completa continua y el otro paciente presentó falla a la inducción a la remisión por lo que se dio un esquema de falla, alcanzo la remisión completa continua y actualmente se está en protocolo de trasplante de donador no relacionado.

El tiempo de recaídas en su mayoría fueron tardías en 3 (33. 3%) de los casos, 1 (11.1%) muy temprana y 1 (11.1%) temprana.



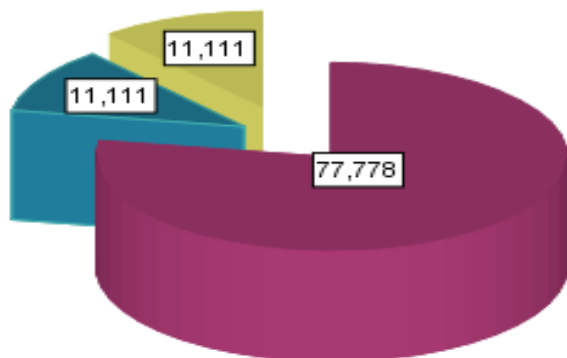
La recaída más frecuentemente observada en este grupo de pacientes fue a sistema nervioso central, 3 (33.3%), sin predominio en el tiempo de recaída. 1(11.1%) muy temprana, 1(11.1%) temprana y una tardía.



En segundo lugar, de frecuente se presentó la recaída molecular la cual se dio en 2 (22.2%) de los pacientes. Siendo una muy temprana y otra tardía.

Recaída Molecular

■ 0
■ muy temprana
■ tardia



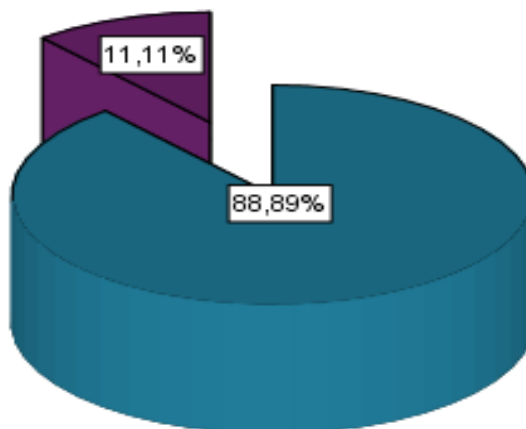
Recaída molecular		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	0	7	77,8
	muy temprana	1	11,1
	tardia	1	11,1
	Total	9	100,0

Recaída a medula Ósea

La recaída de menor frecuencia fue en medula ósea en 1(11.1%), de presentación tardía

Recaída a MO	Frecuencia	Porcentaje
0	8	88,9
tardía	1	11,1
Total	9	100,0

■ 0
■ tardia



13. Discusión.

Los avances recientes en el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda han aumentado la tasa de curación de la infancia hasta en 75% o incluso mejor; El objetivo actual es transpolar estos resultados a los diferentes subtipos de Leucemias. Sin embargo, el escenario para los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y cromosoma Philadelphia positivo, no ha sido del todo igual de exitoso, gran parte de la dificultad se puede remontar a la falta de un número suficientemente grande de pacientes con este subtipo de leucemia, el cual es necesario para garantizar un análisis estadísticamente significativo en estudios retrospectivos e investigaciones prospectivas con nuevos tratamientos.

El presente trabajo analizó la casuística de los pacientes con LLA Ph+ menores de 18 años, adscritos al servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría dentro del periodo: 2004 al 2014. Con el fin de mejorar el conocimiento acerca de esta enfermedad.

En nuestro trabajo se confirma que la frecuencia en base al número de leucemias estudiadas en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría comprendidas dentro del periodo 2004 al 2014. fue de 2.4%. (45) al igual a lo descrito en la literatura en donde se menciona una frecuencia de entre 1-3% o incluso en hasta en 5% de las leucemias en general.(28)

Las características demográficas observadas en este grupo no mostraron preferencia por algún género, la edad más frecuente se encontró en pacientes de entre 1 y 9 años. Similar a lo reportado en el estudio de W.Crist,A et al. quienes reportaron la media de edad de 9.6 años. (46).

El dato clínico frecuentemente presente en los pacientes fue hepatomegalia más que esplenomegalia.

La cuenta de leucocitos al diagnóstico fue menor de 10000 u/L en 5 (22.6%) pacientes, de 12000 en 1 (11.1%) y mayor de 100 000 u/L en 3 (33.3%) de los pacientes.

Datos muy similares se mostraron en el estudio realizado por Maurizio Arico Et.al. quienes analizaron 610 paciente con seguimiento a 6.3 años, (25). En ellos la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 7.8 años (rango, 0.7 a 17.65 años); 72 pacientes (12%) tenían menos de 2 años de edad y solo 1 era menor de 1 año de edad. El recuento leucocitario en el momento del diagnóstico fue de al menos 50,000 u/L en aproximadamente el 43% del paciente y menos de 10,000 u/ L en 23%.

Para el diagnostico el inmunofenotipo estuvo disponible para 8(88.8 %) todos con leucemia de linaje B y en nuestra población no encontramos alguna con inmunofenotipo de células T.

Fue posible la realización de cariotipo en 5 (55.5%) de los casos ya que en 4 (44.4%) el material no fue valorable, la anomalía genética más frecuentemente reportada independientemente de t(9:22) fue hipodiploidía 2 (22.2%) e hiperdiploidía en 1 (11.1%), que en el caso a lo reportado en la literatura la hiperdiploidía es la anomalía más frecuentemente encontrada o bien puede también asociarse a pérdida del cromosoma 7 o 7p y o 9. (47).

En un estudio publicado por Schultz et al. reportaron que la hipodiploidía se asociaba con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 46.5% para el grupo oncológico pediátrico (GOP) y 35.7% para el Grupo de Cáncer Infantil (CCG).

Datos más recientes señalan que las leucemias con cariotipo de 44 cromosomas se asocian con un pronóstico intermedio y aquellos con menos de 44 cromosomas con mal pronóstico.(48)

La respuesta a los glucocorticoides en nuestros pacientes estudiados fue mala en 6 (66.7%) algo similar en la literatura ya que en otros estudios la mala respuesta a la terapia se reporta hasta en 67% de los casos (25).

Los hallazgos previamente mencionados (cuenta leucocitaria al diagnóstico, anomalías cromosómicas asociadas y respuesta a la terapia esteroidea), son indispensables para establecer el pronóstico a largo plazo además de tener gran utilidad para definir el tratamiento a largo plazo en estos pacientes.

En cuanto al tipo de quimioterapia, los esquemas aplicados son los aplicados a leucemias de alto riesgo o bien el usado para leucemia de células T según el caso, además una vez que la translocación 9:22 es identificada se adiciona Imatinib al tratamiento, el promedio de la dosis usada oscila entre 300 mg – 500 mg al igual que las dosis documentadas en población pediátrica que van de 300 a 600 mg/día.

La remisión es obtenida en nuestros pacientes se obtuvieron en 8 (88.8%) de los pacientes y 1 (11.15) tubo falla a la inducción. En el estudio realizado por Hong Hoe Koo et al. De igual forma reportan un alto porcentaje de remisión en pacientes que reciben quimioterapia intensiva siendo de 70-90%, sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen muy alto riesgo de recaída a un plazo de 12 meses con sólo quimioterapia. (49)

Las recomendaciones actuales proponen el uso de inhibidores de tirosina quinasa de forma precoz lo que ha logrado sostener la remisión de la enfermedad en muchos casos (32).

Aun con la adición de Imatinib en nuestros pacientes la recaída en fue observada en 5 (55.6%), que en comparación con la literatura el porcentaje de recaída 55% de los casos. En nuestro estudio el tiempo de recaída fue mayormente tardío en 3 (33.3%), y 1 (11.1%) muy temprana y temprana 1 (11.1%).

El sitio de recaída más frecuente fue a sistema nervioso central hasta en 3 (33.3%), sin predominio en el tiempo de recaída, la recaída molecular se dio en 2 (22.2%) de los pacientes y la menos frecuente fue a medula ósea, en 1(11.1%).

Aunque la leucemia del sistema nervioso central (SNC) es infrecuente (5%) en la presentación inicial, existe un riesgo significativo de desarrollar leucemia meníngea durante el curso del tratamiento.(50)

Se ha demostrado que los niveles de imatinib en el líquido cefalorraquídeo alcanzan solo el 1% en 2 % de niveles séricos. Por consiguiente, la terapia profiláctica dirigida al SNC debe considerarse obligatoria en pacientes con LLA Ph +.

De los pacientes estudiados solo 3 fueron enviados a trasplante de los cuales 2 (22.2%) continúan con vida libres de enfermedad y uno de ellos se encuentra en protocolo de trasplante.

14. CONCLUSIONES:

En esta tesis se describieron las características epidemiológicas de este grupo de pacientes algunas de sus características, laboratoriales y respuesta a las intervenciones farmacológicas realizadas en el grupo de pacientes pediátricos con LLA Ph+ tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.

La epidemiología descrita en nuestro trabajo es equiparable a la reportada en otras instituciones, además que al igual que lo reportado es poco frecuente en la población pediátrica y además observamos que efectivamente casi todos cuentan con al menos un factor de mal pronóstico desde el diagnóstico.

Las herramientas diagnósticas con las que cuenta el Instituto son adecuadas con lo cual se tienen un diagnóstico oportuno en cada paciente.

En cuanto al tratamiento de quimioterapia, el enfoque es dar un esquema de quimioterapia intensivo en todos los pacientes sin embargo este no resulta ser el mismo en todos los pacientes. Debido a que puede ser esquema de células T y esquema de alto riesgo.

Se corroboró el alto porcentaje de recaída de la enfermedad, siendo la localización más frecuente a Sistema Nervioso Central, cabe mencionar que dentro de los factores de riesgo más importantes para este tipo de recaída es: la primera punción lumbar de características traumáticas. Por lo que detectamos que es importante reforzar la adecuada técnica de punción y que al menos la primera deba ser realizada por un médico residente de hematología y en base a las recomendaciones actuales esta debe ser realizada con un mínimo de 100.000 plaquetas.

En caso particular del instituto no hay un criterio absoluto de entrada a una niña con LLA Ph+ ingrese a trasplante, sin embargo, en base a los resultados y desenlaces propios creemos conveniente la consideración e trasplante en primera remisión.

15. Bibliografía:

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau MM, Le, Bloomfield CD, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–406.
2. Ravandi F, Kebriaei P. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Vol. 23, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009. p. 1043–63.
3. Nowell PC. Review series personal perspective Discovery of the Philadelphia chromosome : a personal perspective. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2033–5.
4. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(Cml):290–3.
5. Group NKAVKAGGBCRHA, And BDSNKHNG, Stephenson Publishing JR. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nat Med*. 1982;300:765–7.
6. Wan TSK. Cancer cytogenetics: Methodology revisited. *Ann Lab Med*. 2014;34(6):413–25.
7. Longo DL, Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* [2015;373(16):1541–52.
8. Baserga a, Castoldi GL. The Philadelphia chromosome. *Biomedicine*. 1973;18(2):89–94.
9. Cortez D, Reuther G, Pendergast AM. The Bcr-Abl tyrosine kinase activates mitogenic signaling pathways and stimulates G1-to-S phase transition in hematopoietic cells. *Oncogene*. 1997;15(19):2333–42.
10. Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, Long ZJ, Huang D, Yang Y, et al. The philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer. BioMed Central*; 2016;35(1):1–15.
11. Keeshan K, Cotter TG, McKenna SL. Bcr-Abl upregulates cytosolic p21 WAF-1 / CIP-1 by a phosphoinositide-3-kinase (PI3K) -independent pathway. *Br J Haematol*. 2003;1:34–44.
12. Steelman LS, Pohnert SC, Shelton JG, Franklin RA, Bertrand FE, McCubrey JA. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis. *Leukemia*. 2004;18(2):189–218.
13. Uno K, Inukai T, Kayagaki N, Goi K, Sato H, Nemoto A, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) frequently induces apoptosis in Philadelphia chromosome – positive leukemia cells. 2003;101(9):3658–67.
14. Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi CT, Vignetti M, Paoloni F, Cilloni D, et al. IKZF1 (Ikaros) deletions in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: A GIMEMA AL WP report. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5202–7.
15. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips L a a, Miller CB, et al. Deletion of. *October*. 2009;1–11.
16. Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, Collins-Underwood JR, Schulman BA, Phillips LA, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(23):9414–8.
17. Bernt KM, Hunger SP. Current Concepts in Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol [Internet]*. 2014;4(March):1–21.
18. Laurent E, Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R. The BCR gene and Philadelphia chromosome-positive leukemogenesis. *Cancer Res*. 2001;61(6):2343–55.
19. Matteo PS, Gerardo OS. The New England journal of medicine outcome Of Treatment In Children With Philadelphia. 2000;
20. Primo D, Tabertero MD, Perez JJ, Rasillo A, Sayagués JM, Espinosa AB, et al. Genetic

- heterogeneity of BCR/ABL+ adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: impact on the clinical, biological and immunophenotypical disease characteristics. *Leukemia* 2005;19(5):713–20.
21. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;342(14):998–1006.
 22. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;28(7):1467–71.
 23. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):61–73.
 24. Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Sandlund JT, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial white blood cell counts. *Leukemia* 1997;11(9):1493–6.
 25. Arico M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4755–61.
 26. Cross NC. Detection of BCR-ABL in Hematological Malignancies by RT-PCR. *Methods Mol Med.* 1996;6:25–36.
 27. López Almaraz R, Raya Sánchez JM, Martínez Pineda B, Cabrera Rodríguez R, Rodríguez Luis J. Estudio de la enfermedad mínima residual en el cáncer infantil. *Oncol.* 2004;27(10):569–78.
 28. Aric?? M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4755–61.
 29. Sharathkumar A, Saunders EF, Dror Y, Grant R, Greenberg M, Weitzman S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs chemotherapy for children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(1):39–45.
 30. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2(5):561–6.
 31. Champagne M a, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome – positive leukemia : results from a Children ' s Oncology Group phase 1 study. *Children.* 2004;104(9):2655–60.
 32. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan adult leukemia study group. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):460–6.
 33. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment options. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(5):387–94.
 34. Ribera J-M. Optimal approach to treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: how to best use all the available tools. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2013;54(1):21–7.
 35. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome - Positive acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5175–81.

36. Lim S-N, Joo Y-D, Lee K-H, Kim D-Y, Lee J-H, Lee J-H, et al. Long-term follow-up of imatinib plus combination chemotherapy in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2015;90(11):1013–20.
37. Lee S, Kim DW, Cho BS, Yoon JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Impact of minimal residual disease kinetics during imatinib-based treatment on transplantation outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* Nature Publishing Group; 2012;26(11):2367–74.
38. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, Brien SMO, Cortes JE, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome – positive acute lymphoblastic leukemia. 2016;128(4):504–8.
39. Malagola M, Papayannidis C, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in Ph+ acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives. *Ann Hematol*. 2016;95(5):681–93.
40. Burke MJ, Trotz B, Luo X, Baker KS, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Allo-hematopoietic cell transplantation for Ph chromosome-positive ALL: impact of imatinib on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant* .2009;43(2):107–13.
41. Nishiwaki S, Miyamura K, Kato C, Terakura S, Ohashi K, Sakamaki H, et al. Impact of post-transplant imatinib administration on Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Anticancer Res*. 2010;30(6):2415–8.
42. Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;371–81.
43. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, Sanders JE, Gooley TA, Martin PJ, et al. Brief report Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome – positive leukemia. 2016;109(7):2791–4.
44. Kebriaei P, Saliba R, Rondon G, Chiatton A, Luthra R, Anderlini P, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. Elsevier Inc; 2012;18(4):584–92.
45. Ropero Gutierrez JA. Descripción epidemiológica y desenlaces de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014. Tesis. 2018.
46. Crist W, Carroll A, Shuster J, Jackson J, Head D, Borowitz M, et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical and cytogenetic characteristics and treatment outcome. A Pediatric Oncology Group study. *Blood* [Internet]. 1990;76(3):489–94.
47. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. Vol. 130, *British Journal of Haematology*. 2005. p. 489–500.
48. Gadner H, Masera G, Schrappe M, Eden T, Benoit Y, Harrison C, et al. The eighth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop ('Ponte di Legno meeting') report: Vienna, Austria, April 27-28, 2005. *Leukemia*. 2006;20(1):9–17.
49. Koo HH. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Korean J Pediatr*. 2011;54(3):105–9.
50. Malouf C, Ottersbach K. Molecular processes involved in B cell acute lymphoblastic leukaemia. *Cell Mol Life Sci*. Springer International Publishing; 2018;75(3):417–46.