



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA**

**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON CROMOSOMA  
FILADELFIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA.**

**ESTUDIO RETROSPECTIVO FEBRERO 2016– FEBRERO 2022**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARÍA ELENA MONSERRAT LUNA PÉREZ**

**DR. VÍCTOR ITAÍ URBALEJO CENICEROS**

**DIRECTOR DE TESIS**

**MÉXICO, D.F. AGOSTO  
2022**





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.

## DEDICATORIA

*A mis padres y hermanas:*

*Por su amor incondicional  
Por su apoyo en todo momento, pero sobre todo en la adversidad  
Por enseñarme a creer y luchar por mis sueños.*

*A mis amigos:*

*Por su confianza, por su cariño y apoyo incondicional aun en la distancia.*

*A mis profesores:*

*Por darme la oportunidad de aprender algo nuevo cada día.*

*A mi tutor:*

*Por la oportunidad y el apoyo en este proyecto.*

## CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	4
2. MARCO TEÓRICO	5
a. Leucemia linfoblástica aguda	5
b. Cromosoma Filadelfia	5
c. Historia del marcador CD66	6
d. Tratamiento	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
5. JUSTIFICACIÓN	14
6. HIPÓTESIS	15
7. OBJETIVOS	16
8. METODOLOGÍA	18
9. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	19
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
11. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	23
12. ASPECTOS ÉTICOS	23
13. RESULTADOS	24
14. DISCUSIÓN	43
15. CONCLUSIÓN	46
16. REFERENCIAS	47

## 1. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la segunda leucemia aguda más común en adultos, con una incidencia de más de 6500 casos por año solo en los Estados Unidos.

El sello distintivo de la LLA son las anomalías cromosómicas y las alteraciones genéticas involucradas en la diferenciación y proliferación de células precursoras linfoides. Si bien el 80 % de la LLA ocurre en niños, representa una enfermedad devastadora cuando ocurre en adultos. Dentro de los Estados Unidos, la incidencia de LLA se estima en 1,6 por 100,000 habitantes. Solo en 2016, se diagnosticaron aproximadamente 6590 casos nuevos, con más de 1400 muertes por LLA (Sociedad Estadounidense del Cáncer). La incidencia de la LLA sigue una distribución bimodal, con el primer pico en la niñez y el segundo alrededor de los 50. Si bien las estrategias de intensificación de la dosis, han llevado a una mejora significativa en los resultados de los pacientes pediátricos, el pronóstico para los adultos sigue siendo muy pobre. A pesar de una alta tasa de respuesta a la quimioterapia de inducción, solo 30 a 40 % de los pacientes adultos con LLA lograrán una remisión a largo plazo.<sup>1</sup>

La LLA representa un grupo heterogéneo con distintas agrupaciones morfológicas, citogenéticas y moleculares, algunas de las cuales tienen implicaciones clínicas importantes. El cromosoma Filadelfia (Ph), una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (t[9;22] [q34;q11]), es la anomalía citogenética más frecuente, lo que produce un gen de fusión en el cromosoma 22, a saber, el *BCR-ABL*.<sup>2</sup>

La LLA representa 23 % de los tumores malignos y 85 % de los casos de leucemia en población infantil, mientras que la leucemia mieloide aguda constituye 15 %.

De acuerdo con clasificaciones internacionales de etapas de linaje y maduración basadas en el número y grado de especificidad de los antígenos expresados por las células leucémicas, 80 a 85 % de los casos tiene inmunofenotipo de células B, mientras que casi 10 a 15 % muestra inmunofenotipo de células T.<sup>3</sup>

## 2. MARCO TEORICO

### Cromosoma Filadelfia y leucemia

El cromosoma Filadelfia (Ph), un cromosoma 22 corto, resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 que fusiona el gen de la región del punto de ruptura (BCR) en el cromosoma 22 con el gen Abelson (*ABL*) en el cromosoma 9. El producto proteico del gen de fusión, BCR-ABL, ha potenciado la actividad de la tirosina quinasa que conduce a la activación constitutiva de varias vías de señalización proliferativas y prosupervivencia y, por lo tanto, a la leucemogénesis.<sup>4</sup>

El cromosoma Ph es la anomalía genética más frecuente en la LLA del adulto; su prevalencia aumenta con la edad, siendo del 12 al 30% en pacientes de 18 a 35 años, del 40 al 45% en pacientes de 36 a 50 años<sup>4, 5</sup> y > 50% en pacientes mayores de 60 años.<sup>6</sup>

El cromosoma Ph y el gen de fusión BCR-ABL se han asociado con un pronóstico muy desfavorable, independientemente de la edad.

La característica definitoria de LLA Ph<sup>+</sup> es una translocación recíproca t(9;22) (q34;q11). La translocación t(9;22) conduce a una fusión de cabeza a cola del protooncogén *ABL del cromosoma 9 con la mitad 5' de las secuencias BCR* en el cromosoma 22. Mediante análisis citogenético estándar, esto se hace evidente como un cromosoma 22 acortado denominado cromosoma Filadelfia, que también puede visualizarse mediante análisis FISH.

La transcripción de *BCR-ABL* da como resultado un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de 8,5 kb que codifica una proteína de 210 kb cuando *ABL* pasa al *BCR* principal o un ARN de 7,5 kb que codifica una proteína de 190 kb cuando pasa al *BCR* menor.<sup>7</sup> Ambos posibles ARNm quiméricos (p210 y p190) pueden detectarse de forma sensible y específica mediante la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Las proteínas BCR-ABL muestran una actividad de tirosina quinasa mejorada en comparación con el producto del gen *ABL normal*.

Las proteínas de fusión BCR-ABL pueden alterar múltiples vías de señalización, contribuyendo al crecimiento y proliferación tumoral. La proteína P190 exhibe un mayor potencial de transformación que p210 en modelos animales. La proteína p190 generalmente se encuentra en dos de cada tres adultos con LLA Ph<sup>+</sup> *de novo*. Se ha asociado con un aumento significativo en el riesgo de recaída.<sup>8</sup>

La positividad para Ph tiene implicaciones tanto en términos de pronóstico como de tratamiento. Históricamente, la LLA Ph<sup>+</sup> tiene una supervivencia de 1 año de alrededor del 10%. Sin embargo, con el desarrollo de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), la supervivencia ha mejorado y, por lo tanto, se debe de realizar la determinación del cromosoma Ph de todos los pacientes antes de comenzar la terapia.

La translocación produce una nueva quinasa de genes de fusión, *BCR-ABL1*. Así, la detección del cromosoma Ph (*BCR/ABL1*) la translocación se ha vuelto estándar en el diagnóstico y tratamiento clínico de la LLA B. Además, actualmente se utilizan muchos marcadores específicos de linaje para diagnosticar la enfermedad y controlar la enfermedad residual mínima (MRD) mediante citometría de flujo durante y después del tratamiento.<sup>9</sup>

### **Historia del marcador CD66c**

El primer antígeno relacionado en ser descubierto fue el antígeno no específico de reacción cruzada; descrito inicialmente por von Kleist et al y por Mach y Pusztaszeri. El siguiente, fue la glicoproteína biliar descubierta por Sven Berg, el antígeno carcinoembrionario (ACE), fue descrito originalmente en 1965 por Gold y Freeman y su ácido desoxirribonucleico (ADN) identificado y caracterizado en 1987. El gen se localiza en el cromosoma 19q13.2 y recientemente, se empezó a utilizar la familia de estos antígenos con técnica de radioinmunolocalización para la detección de tumores colorrectales y otros tumores de origen epitelial. El ACE ha demostrado ser un adecuado objetivo para la detección de los tumores antes mencionados y de otros carcinomas como el hepatocelular y se está explorando como posible terapia mediada por anticuerpos.<sup>16</sup>

## **Familia del antígeno ACE**

El CD66 es miembro de la familia del ACE, un grupo de glicoproteínas altamente glicosiladas (CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e y CD66f) compuestas en el 50-75 % por carbohidratos y el resto por proteínas; tiene un peso molecular entre 180 y 370 kDa. Se ha evidenciado que se localiza en el polo apical de los enterocitos y es ampliamente expresado por una gran variedad de células. Esta familia se compone de dos ramas, una identificada como CEACAM (del inglés, *carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6*) y la otra como PSG (del inglés, *pregnancy-specific glycoprotein*) o glucoproteína específica del embarazo, la cual es secretada por el trofoblasto placentario, cuya principal función es modular la activación de las células presentadoras de antígenos, promoviendo el desplazamiento de las células T.<sup>2,9</sup> El grupo total está constituido por 29 genes, divididos en tres subgrupos de los cuales se expresan solo 18.

El ACE se expresa normalmente en los tejidos de adultos sanos principalmente en el colon y en menor proporción en las células del estómago, las epiteliales escamosas de la lengua, el esófago, el cérvix, el epitelio secretor y las células epiteliales de la próstata. Se han identificado múltiples funciones del ACE, la principal como una molécula de adhesión.<sup>9</sup>

## **Características moleculares y bioquímicas del marcador CD66c**

El gen CEACAM6 se localiza en el locus 19q13.2, exón 6, y codifica para una proteína que pertenece a la familia del ACE cuyos miembros son glicoproteínas de superficie celular ancladas con glicosilfosfatidilinositol. El marcador CD66c es una molécula de adhesión celular relacionada con el ACE 6 (antígeno de reacción cruzada no específico) o antígeno de reacción cruzada normal.<sup>10</sup> Este antígeno es identificado como una proteína de 8 a 100 kDa, que se expresa en sangre periférica en la superficie de los granulocitos, pero no en linfocitos, monocitos, plaquetas ni en células rojas; en médula ósea normal solamente lo expresan las células mieloides. La determinación del

anticuerpo dirigido contra CD66c es apropiado para ser utilizado en citometría de flujo e inmunotransferencia.<sup>11</sup>

El CD66c es un miembro de la familia de antígenos carcinoembrionarios que se ha demostrado que se expresa de manera aberrante en una proporción considerable de casos pediátricos de LLA-B y se expresa con mayor frecuencia que otros antígenos mieloides, incluidos CD13, CD15, CD33 y CD65 en esta forma de enfermedad.<sup>10</sup>

La expresión aberrante de CD66c también se ha correlacionado con algunos cambios genéticos específicos en LLA-B, como *BCR-ABL*, hiperdiploidía y negatividad del gen de fusión *TEL-AML1*.<sup>11</sup>

En el diagnóstico de LLA-B, el CD66c se ha utilizado dentro de los paneles como un marcador de expresión aberrante de antígeno mieloides. Este es determinado a través de la citometría de flujo, por la detección de marcadores antigénicos mediante fluorocromos como isotiocianato de fluoresceína, ficocianina y ficoeritrina, entre otros.

Diferentes estudios demuestran que el antígeno CD66c se muestra en un porcentaje de frecuencia considerable dentro de los marcadores expresados para el diagnóstico en la LLA-B, algunos realizan comparaciones entre marcadores mieloides como CD13, CD33, CD15, CD65, entre otros y su relación con la aparición de diversas aberraciones cromosómicas.

## **Tratamiento**

Los regímenes de quimioterapia inducen remisiones completas (CR) en >70% (moderadamente menos que el 70 a 90% logrado en la LLA Ph negativa), pero la mayoría de los pacientes recaen dentro de los 6 a 11 meses de tratamiento y mueren a causa de la enfermedad. Durante este período previo al TKI, las tasas de supervivencia general (SG) a 5 años para los pacientes tratados con quimioterapia intensiva sola fueron <10 %.<sup>11</sup>

Con la introducción de los TKI en el tratamiento de la LLA Ph+, el pronóstico de los pacientes ha mejorado drásticamente.

Actualmente, el estándar de atención en el entorno de primera línea para pacientes en forma es TKI en combinación con quimioterapia/inmunoterapia. La quimioterapia ajustada por edad o los corticosteroides solos se han usado con TKI en pacientes ancianos con comorbilidades con un beneficio modesto a largo plazo.

El objetivo principal del tratamiento es lograr una remisión molecular profunda temprana.

La introducción del TKI de primera generación imatinib, en la quimioterapia combinada ha llevado a una mejora notable en el resultado del tratamiento de esta leucemia; la supervivencia ahora oscila entre el 40% y el 50%.<sup>12</sup>

El enfoque estándar actual para pacientes jóvenes es la combinación de un protocolo de quimioterapia que emplea de cuatro a cinco agentes citotóxicos que se usan típicamente para la LLA con imatinib en una dosis diaria de 400 mg a 800 mg.<sup>13</sup>

Las tasas de remisión completa en estos estudios superaron sistemáticamente el 90 %; el perfil y la incidencia de toxicidad grave no fueron diferentes de los asociados con los regímenes históricos de quimioterapia sola. La SG estimada en los diferentes estudios osciló entre el 36 % y el 76 %, aunque el seguimiento es corto (1 a 3 años).<sup>14</sup>

Para evitar la toxicidad de la quimioterapia intensiva en pacientes ancianos con LLA Ph<sup>+</sup>, el GIMEMA realizó un estudio en el que los pacientes mayores de 60 años recibieron un tratamiento de inducción de 45 días con imatinib (800 mg/día) en combinación con prednisona, seguido de imatinib mantenimiento hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad excesiva. Todos los pacientes alcanzaron la remisión completa y no hubo muertes en RC. Sin embargo, la mediana de duración de la remisión fue de solo 8 meses y la mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue de 20 meses. Varios grupos también probaron imatinib en combinación con quimioterapia de intensidad variable. Está en curso un estudio que examina un esquema de quimioterapia de baja intensidad con vincristina y dexametasona en combinación con dosis altas de imatinib (800 mg/d) en pacientes mayores de 55 años (régimen DIV), luego de resultados prometedores de un estudio piloto en Ph recidivante y

refractario + LLA, en la que más del 90% de los pacientes lograron una respuesta completa.<sup>19</sup>

Por lo tanto, el imatinib se acepta como un elemento esencial de la terapia de inducción debido a su eficacia antileucémica y buena tolerabilidad cuando se usa como terapia de primera línea para Ph + ALL en pacientes de edad avanzada, pero la resistencia adquirida al imatinib y la toxicidad de la quimioterapia de postremisión son principales problemas clínicos.<sup>18</sup>

La combinación de dasatinib con una variedad de regímenes de quimioterapia citotóxica tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada con LLA Ph + *de novo* o mínimamente pretratada se exploró en ensayos recientes de fase II.<sup>15</sup>

Las tasas de RC superaron el 90 %, independientemente del régimen utilizado; las tasas de remisión molecular oscilaron entre el 28 % y el 72 %<sup>13</sup>

Ponatinib es un TKI de tercera generación con un amplio espectro de inhibición de cinasas. Es activo frente a la mayoría de las mutaciones *BCR-ABL1* conocidas y es el único TKI con actividad frente a los subclones Ph + ALL con la mutación T315I.<sup>23</sup>

Ponatinib ha mostrado actividad clínica en la LLA Ph + en recaída o refractaria y en el entorno de primera línea en combinación con quimioterapia.<sup>16</sup>

La incorporación de los TKI en los regímenes de quimioterapia de los pacientes con LLA Ph positiva recién diagnosticada ha llevado a mejores tasas de remisión, mayor probabilidad de llegar a un trasplante alogénico de células madre (SCT) y una supervivencia más prolongada en comparación con la quimioterapia sola.<sup>32</sup>

El logro temprano de una remisión molecular completa (CMR, por sus siglas en inglés) es un criterio de valoración importante en la LLA Ph positiva e identifica a los pacientes que tienen una excelente supervivencia a largo plazo y es posible que no necesiten un SCT alogénico.<sup>20,22</sup>

Los TKI de segunda generación combinados con quimioterapia intensiva o de baja intensidad dieron como resultado tasas de CMR más altas en comparación con los regímenes basados en imatinib.<sup>21</sup>

La combinación de hiper-CVAD y ponatinib dio como resultado una tasa de CMR general del 84 % y una tasa de supervivencia a 5 años del 73 % y el 86 % entre los pacientes que se sometieron y no se sometieron a SCT alogénico, respectivamente, lo que sugiere que es posible que el SCT alogénico no sea necesario con este régimen.<sup>24,25</sup>

La reciente combinación sin quimioterapia de dasatinib y blinatumomab fue segura y eficaz en pacientes con LLA Ph positiva recién diagnosticada y dio como resultado una tasa de SG estimada a 3 años del 80 %; El 50% de los pacientes se sometieron a SCT alogénico.<sup>34</sup>

El régimen sin quimioterapia de ponatinib y blinatumomab dio como resultado una tasa de CMR del 86 % y una tasa de supervivencia a los 2 años del 93 %, sin recaídas ni muertes relacionadas con la leucemia, y con solo 1 paciente que se sometió a SCT alogénico. lo que sugiere que el SCT alogénico puede no ser necesario con este régimen.<sup>33</sup>

**Table 1. High- and Lower-Intensity Regimens for Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia**

Induction regimen	Study years	No. of patients	Patient age, median (range), y	Overall CMR rate, %	Allogeneic SCT rate, %	RFS rate, % (y)	OS rate, % (y)
<b>Imatinib</b>							
High-intensity chemotherapy							
Vincristine, daunorubicin, prednisolone, asparaginase <sup>12</sup>	2001-2004	20	37 (15-67)	45	85	NA	33 (5)
Hyper-CVAD <sup>11</sup>	2001-2006	54	51 (17-84)	45	30	43 (5)	43 (5)
Cyclophosphamide, daunorubicin, vincristine, prednisolone <sup>13</sup>	2002-2005	80	48 (15-63)	38	61	60 (1)	76 (1)
Idarubicin, vincristine, asparaginase, prednisone <sup>14</sup>	2003-2006	59	45 (20-66)	NA	72	39 (5)	38 (5)
Daunorubicin, vincristine, L-asparaginase, prednisone <sup>15</sup>	2003-2008	175	42 (16-64)	NA	71	50 (4)	38 (4)
Cyclophosphamide, daunorubicin, vincristine, L-asparaginase, prednisone <sup>16</sup>	2004-2005	45	45 (16-59)	29	49	51 (1.5)	65 (1.5)
Cyclophosphamide, daunorubicin, vincristine, L-asparaginase, prednisone <sup>17</sup>	2004-2005	45	45 (16-59)	61	76	44 (4)	52 (4)
Vincristine, daunorubicin, prednisolone <sup>18</sup>	2005-2009	87	41 (16-71)	89	64	39 (5)	33 (5)
Vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone <sup>19</sup>	2006-2011	133	45 (21-59)	23	65	32 (5)	43 (5)
Low-intensity regimens							
Prednisone <sup>20</sup>	2000-2006	29	69 (61-83)	4	NA	48 (1)	74 (1)
Vincristine and dexamethasone <sup>19</sup>	2006-2011	135	49 (18-59)	28	62	37 (5)	46 (5)
<b>Dasatinib</b>							
High-intensity chemotherapy							
Hyper-CVAD <sup>21</sup>	2006-2012	72	55 (21-80)	60	17	44 (5)	46 (5)
Hyper-CVAD <sup>22</sup>	2009-2013	97	44 (20-60)	NA	42	62 (3)	69 (3)
Low-intensity regimens							
Prednisone <sup>23</sup>	2006-2008	53	54 (24-77)	23	34	51 (1.7)	69 (1.7)
Vincristine and dexamethasone <sup>24</sup>	2007-2010	71	69 (59-83)	24	10	28 (5)	36 (5)
Prednisone <sup>25</sup>	2011-2013	60	42 (19-60)	19	42	49 (2.5)	58 (3)
<b>Nilotinib</b>							
High-intensity chemotherapy							
Vincristine, daunorubicin, prednisolone <sup>26</sup>	2009-2012	90	47 (17-71)	86	70	72 (2)	72 (2)
Vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, prednisone <sup>27</sup>	2011-2013	30	40 (21-59)	83	53	45 (4)	45 (4)
Low-intensity regimens							
Vincristine and dexamethasone <sup>28</sup>	2012-2020	79	65 (55-85)	58	33	42 (4)	47 (4)
Vincristine and dexamethasone <sup>29</sup>	2016-2017	60	47 (18-59)	NA	52	85 (1)	96 (1)
Vincristine and dexamethasone <sup>30</sup>	2016-2019	156	47 (18-60)	NA	58	57 (3)	74 (3)
<b>Ponatinib</b>							
High-intensity chemotherapy							
Hyper-CVAD <sup>31</sup>	2011-2018	86	46 (21-80)	84	21	68 (5)	73 (5)
Vincristine, daunorubicin, prednisone <sup>32</sup>	2016-2020	30	49 (19-59)	47	87	72 (3)	97 (3)
Low-intensity regimens							
Prednisone <sup>33</sup>	2014-2017	44	68 (26-85)	41	14	32 (2)	66 (2)

**Ilustración 1. Esquemas de quimioterapia.<sup>11</sup>**

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de la relevancia en el conocimiento de la epidemiología de leucemia linfoblástica aguda B cromosoma filadelfia, se desconoce con precisión la caracterización sociodemográfica y los resultados con el tratamiento en la población mexicana.

### 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe alguna diferencia en cuanto a la supervivencia global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B y aquellos que presentan el rearreglo *BCR:ABL1* en población mexicana?

### 5. JUSTIFICACIÓN

- a) **Académica:** Obtener el título de Hematología, por la Universidad Nacional Autónoma de México
- b) **Científica:** En México no hay estudios que evalúen la supervivencia global en pacientes con leucemia linfoblástica Aguda B con cromosoma filadelfia, por lo que la identificación de esto en nuestra población podría permitir la implementación de nuevas intervenciones e incluso considerar el inicio fármacos como Bilinatumumab e inhibidores de tirosina cinasa de segunda o tercera generación como primera línea de tratamiento, disminuyendo morbilidad y mortalidad relacionada con los esquemas de quimioterapia.
- c) **Económica:** Disminuir los gastos que implican el tratamiento y complicaciones a nivel hospitalario en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B con cromosoma Filadelfia.

## **6. HIPÓTESIS:**

### **Nula (H0)**

- La supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica B cromosoma Filadelfia es inferior que los pacientes que no presentan dicho rearrreglo genético.

### **Alternativa (H1)**

- La supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica B cromosoma Filadelfia no es inferior que los pacientes que no presentan dicho rearrreglo genético.

## 7. OBJETIVOS

### Objetivo General

Describir los aspectos sociodemográficos y supervivencia global de los pacientes con leucemia linfoblástica B con cromosoma Filadelfia, en población mexicana del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

### Objetivos Específicos

- Conocer las características clínicas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda B cromosoma Filadelfia.
- Correlacionar el marcador CD66c mediante citometría de flujo con la presencia del transcrito *BCR/ABL1*
- Caracterizar los tratamientos utilizados en leucemia linfoblástica cromosoma Filadelfia.
- Describir las complicaciones relacionadas a los diferentes tratamientos brindadas.
- Analizar y comparar la supervivencia global de pacientes leucemia linfoblástica aguda con y sin cromosoma filadelfia.
- Analizar y comparar la supervivencia libre de leucemia pacientes con y sin cromosoma filadelfia.

## 8. METODOLOGÍA.

Se planea realizar un estudio retrospectivo y descriptivo revisando los expedientes de pacientes con Leucemia linfoblástica B con cromosoma filadelfia que hayan sido tratados en el INCan entre los periodos de 01 de febrero 2016 al 28 de febrero del 2022, incluyendo los datos sociodemográficos, clínicos, laboratorios, pato-biológicos y de tratamiento pertinentes desde la fecha del diagnóstico a la fecha de valoración de la respuesta al tratamiento de inducción o defunción, lo que ocurriese primero.

**Diseño del estudio:** Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional de pacientes con leucemia linfoblástica aguda B con cromosoma filadelfia, en el registro histórico (febrero 2013-febrero 2022) del INCan. Se recabarán los datos del expediente clínico.

### **Criterios de inclusión y exclusión:**

#### ***Inclusión***

- Pacientes de edad  $\geq 16$  años.
- Diagnóstico Leucemia linfoblástica aguda B con cromosoma Filadelfia.
- Pacientes que no hayan recibido previamente quimioterapia previa a su ingreso al INCan.

#### ***Exclusión***

- Pacientes con leucemia aguda de linaje distinto a LLA-B
- Pacientes con LLA-B en recaída o leucemia aguda secundaria a tratamiento
- Pacientes con expediente incompleto.

#### ***Eliminación***

- Pacientes sin análisis citogenético de seguimiento

- Pacientes tratados fuera del INCan.

### **Recolección de la información**

Se realizará la revisión del expediente clínico por medio de plataforma INCANET y se recolectaran los datos de las variables a estudiar, la información obtenida se registrará en una base de datos analizada en SPSS versión 22.

### **9. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>VALORES</b>
Estado de la república	Estado de procedencia	Ordinal	Estado de la república donde residen	Múltiples
Edad actual	Años cumplidos	Continua	Años cumplidos	16-100 años
Edad al diagnóstico	Años cumplidos al diagnóstico de LLA-B	Continua	Años cumplidos	16-100 años
Fecha de diagnóstico	Fecha del reporte histopatológico o citometría de flujo	Continua	Fecha del diagnóstico	Múltiples
Sexo	Sexo biológico	Nominal	Fenotipo	Hombre/Mujer
ECOG	Escala ECOG	Continua	Expediente clínico	0-4
Karnofsky	Escala Karnofsky	Continua	Expediente clínico	0-100
Co-morbilidades	Otras enfermedades crónico-degenerativas al diagnóstico	Ordinal	Expediente clínico	Múltiples
Infiltración a sistema	Presencia de blastos linfoides	Nominal	Expediente clínico, citometría de flujo	Sí, no

nervioso central al diagnóstico	en LCR al diagnóstico			
Enfermedad nodal al diagnóstico	Presencia de enfermedad nodal al diagnóstico	Nominal	Estudio de imagen (TAC, PET-CT), expediente clínico	Sí, no
Sitio de enfermedad extranodal	Órgano afectado	Ordinal	Estudio de imagen (TAC, PET-CT), expediente clínico	Múltiples
Blastos al diagnóstico	Porcentaje de blastos en médula ósea por citometría de flujo	Continua	Expediente clínico	20-100%
Albúmina al diagnóstico	Albúmina sérica al diagnóstico (mg/dl)	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Deshidrogenasa láctica al diagnóstico	Valor de DHL al diagnóstico de LLA-B	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Hemoglobina al diagnóstico	Conteo de hemoglobina sérica al diagnóstico (mg/dL)	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Conteo plaquetario al diagnóstico	Conteo de plaquetas al diagnóstico	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Conteo leucocitario al diagnóstico	Conteo de leucocitos al diagnóstico ( $\times 10^9/L$ )	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Conteo de linfocitos al diagnóstico	Conteo de linfocitos sérico al diagnóstico	Continua	Expediente clínico	Múltiples

diagnóstico	diagnóstico (x10 <sup>9</sup> /L)			
VHB	Antecedente de infección por Virus Hepatitis B	Nominal	Expediente clínico	Si, no
VHC	Antecedente de infección por Virus Hepatitis C	Nominal	Expediente clínico	Si, no
VIH	Positividad para infección por VIH	Nominal	Serologías para VIH	Sí, no
PCR <i>BCR/ABL1</i>	BCR/ ABL	Nominal	Expediente clínico	Si, no
CMF	CD66 c	Nominal	Expediente clínico	Si, no
Estado actual del paciente	Último estado del paciente	Nominal	Expediente clínico	Vivo, muerto, perdido en el seguimiento
Fecha de último seguimiento	Última fecha de seguimiento del paciente	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Fecha de fallecimiento	Fecha reportada de fallecimiento	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Causa de muerte	Causa reportada de muerte	Nominal	Expediente clínico	Múltiples
Primera línea de tratamiento	Esquema de quimioterapia administrado	Ordinal	Expediente clínico	HyperCVAD IA, HyperCVAD IB, CALGB10403, BFM, PETHEMA
Inhibidor de tirosina sinasa	Esquema de quimioterapia administrado	Ordinal	Expediente clínico	Imatinib, datatinib, nilotinib Polatinib
Fecha de inicio de	Fecha de inicio de quimioterapia	Continua	Expediente clínico	Múltiples

tratamiento	primera línea			
Fecha de término de inducción	Fecha de finalización de quimioterapia primera línea	Continua	Expediente clínico	Múltiples
Respuesta hematológica al término de la inducción	Recuperación hematológica con <5% de blastos en MO/SP al término de la inducción	Nominal	Expediente clínico	Sí, no
MRD al término de la inducción	Presencia de enfermedad mínima detectable por citometría de flujo al término de la inducción	Continua	Expediente clínico	0-100%
Respuesta molecular al término de la inducción	Presencia del transcripto BCR/ABL por PCR	Continua	Expediente clínico	0-100%
Fecha de valoración de la respuesta inducción	Fecha del estudio de imagen al término de la inducción	Continua	Expediente clínico	Múltiples

## **10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Las variables demográficas se listarán en tablas de frecuencias y porcentajes. Se resumirán las variables continuas como medias aritméticas con desviación estándar y las variables categóricas como proporciones y frecuencias. Se construirán curvas de supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) por el método de Kaplan-Meier. Sus diferencias se evaluarán con el método de Log-rank. Se utilizará el software SPSS versión 25 (SPSS Inc., Chicago, IL) para todos los análisis estadísticos. En todas las pruebas, un valor de  $p < 0.05$  será considerado significativo. Para la asociación de factores de riesgo, se realizará un análisis de regresión logística multivariada para valorar los factores asociados con la presencia de cromosoma filadelfia en población de estudio. Se calculará el riesgo relativo como medida de asociación y se calcularán además los intervalos de confianza 95%

## **11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos humanos**

El protocolo será supervisado por el Dr. Víctor Itaí Urbalejo Cenicerros, médico adscrito a cargo de la clínica de Leucemia linfoblástica aguda del Servicio de Hematología del INCan, y realizado por él y la Dra. María Elena Monserrat Luna Pérez, médico residente de la especialidad en Hematología; quienes en conjunto se encargarán de la revisión de expedientes, así como el análisis de resultados, la discusión de los mismos, y velar por su posterior publicación y difusión.

### **Recursos físicos**

- Físicos: Servicio de Hematología, clínica de Leucemia Linfoblástica aguda del INCan.
- Económicos: Para la realización de este estudio no se requiere financiamiento externo. Se llevará a cabo mediante la revisión de expedientes de pacientes que fueron tratados en el Servicio de Hematología del INCan. Se requerirá de un equipo de cómputo con capacidad de soporte para programas de análisis estadístico. Se requerirá adicionalmente uso de conexión a internet.

### **Factibilidad**

Debido a que el INCan es un centro hospitalario de tercer nivel enfocado en el manejo de neoplasias malignas, y a que se atienden en promedio 65 pacientes nuevos con diagnóstico de LLA de forma anual, se considera factible la investigación.

## **12.-ASPECTOS ÉTICOS**

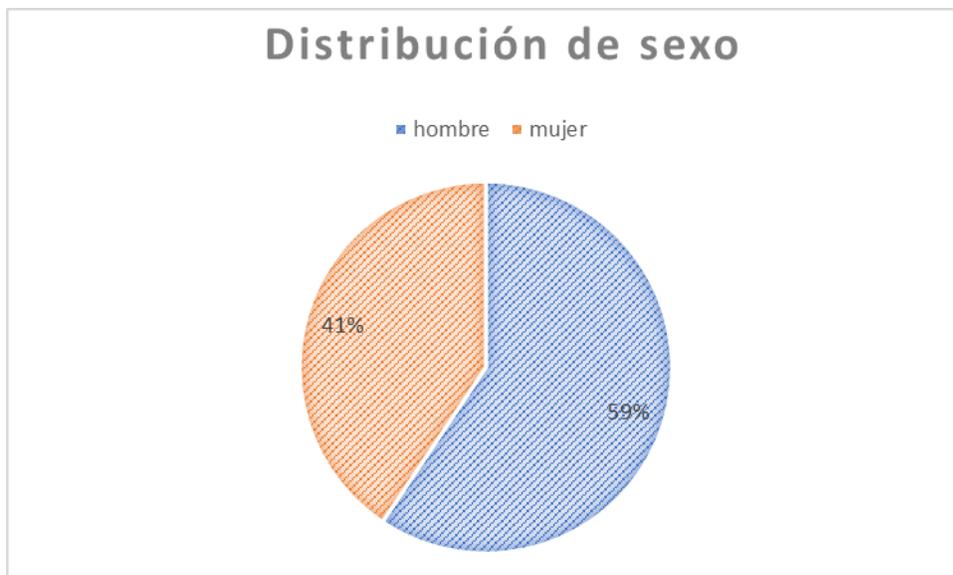
La investigación planeada considera la revisión de expedientes clínicos, y tomando en cuenta las definiciones de los diferentes tipos de investigación según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud, esta investigación es considerada de riesgo mínimo (técnica retrospectiva a partir de expedientes clínicos).

Ya que únicamente se revisarán los expedientes clínicos para formar una base de datos disociados, no se considera necesario el consentimiento informado para realizar esta investigación, bajo el cumplimiento estricto de la normatividad vigente.

Se velará por dar correcta representación a la visión, misión y valores del INCan y del Servicio de Hematología, perteneciente al mismo.

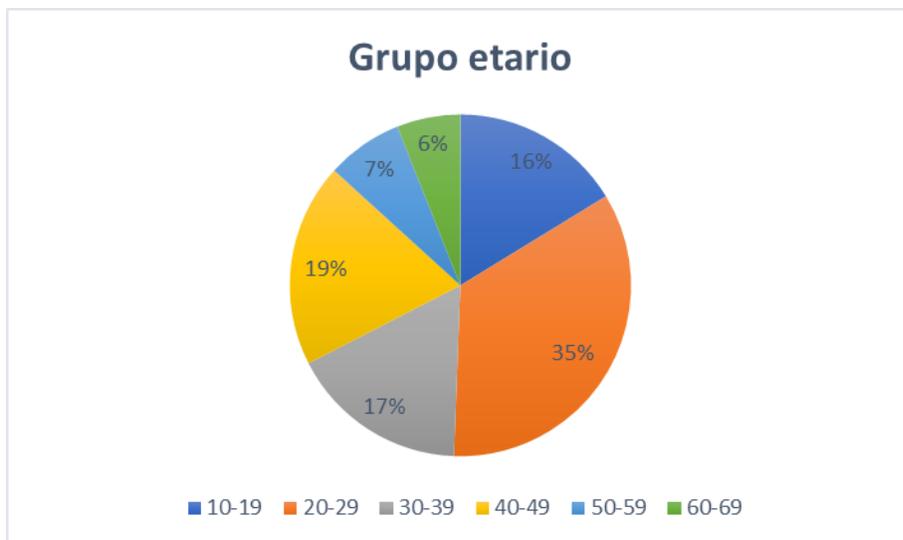
### 13. RESULTADOS

De los 160 pacientes analizados, la distribución en cuanto sexo se encontró un discreto predominio por hombres un total de 95 (59%) en comparación con mujeres de 65 (41%) como se muestra en la gráfica 1.



Gráfica 1. Distribución de población por sexo.

El mayor porcentaje de pacientes se encontraban entre 20-29, representando el 35% de la población analizada, en orden de frecuencia los pacientes entre los 40-49 (19%) y entre los 30-39 (17%), conformaron la mayoría de la muestra del estudio.



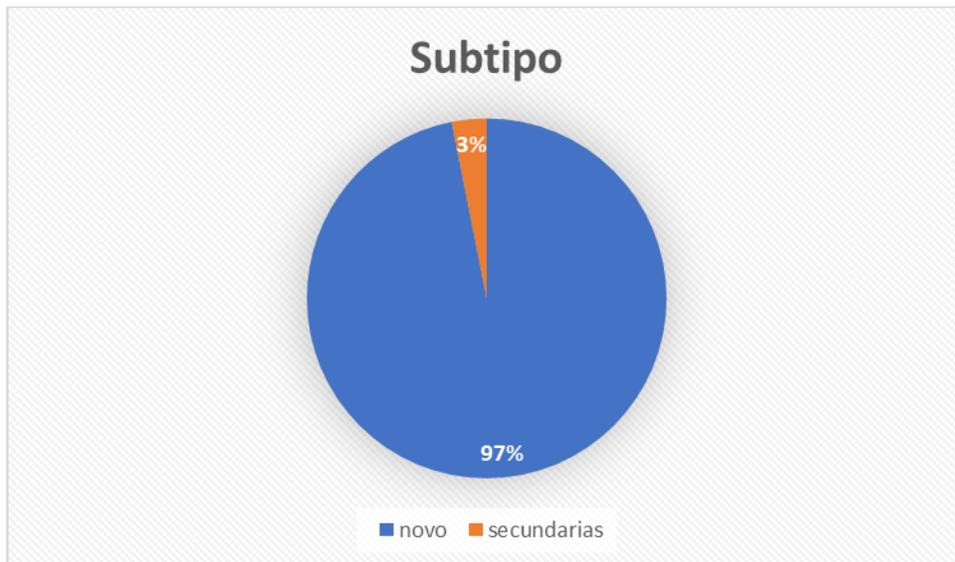
Gráfica 2. Distribución de población por grupo etario.

De los 160 pacientes analizados mediante FISH para el rearrreglo *BCR:ABL1*, 19 pacientes presentaron el rearrreglo que corresponde al (12%). Solo un paciente tenía p210, mientras que los 18 restantes tenían p190.



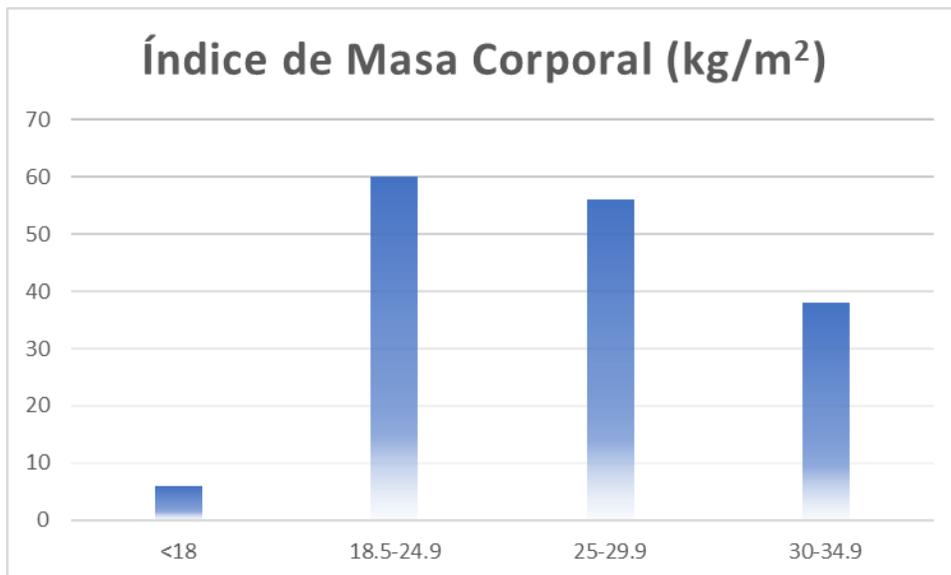
Gráfica 3. Población con presencia del rearrreglo *BCR::ABL*

En cuanto al antecedente con atribución a tratamiento previo solo el 5 pacientes (3%) resultaron secundarias y el 155 (97%) fueron de novo.



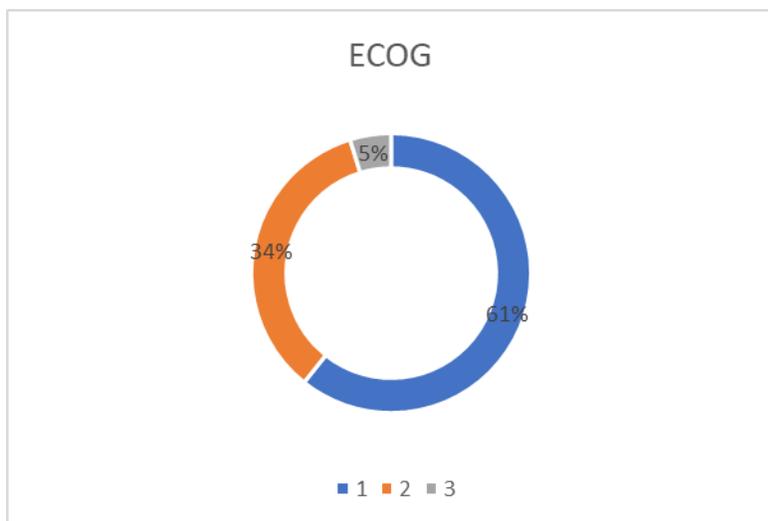
Gráfica 4. Diferencia entre casos de novo y secundarias a tratamiento.

El mayor porcentaje de pacientes se encontraban con un índice de masa corporal de acuerdo a la categorización de la organización mundial de la salud en normal representando el 37% de la población analizada, el 35% se encontraba con sobrepeso y el 24% con obesidad.



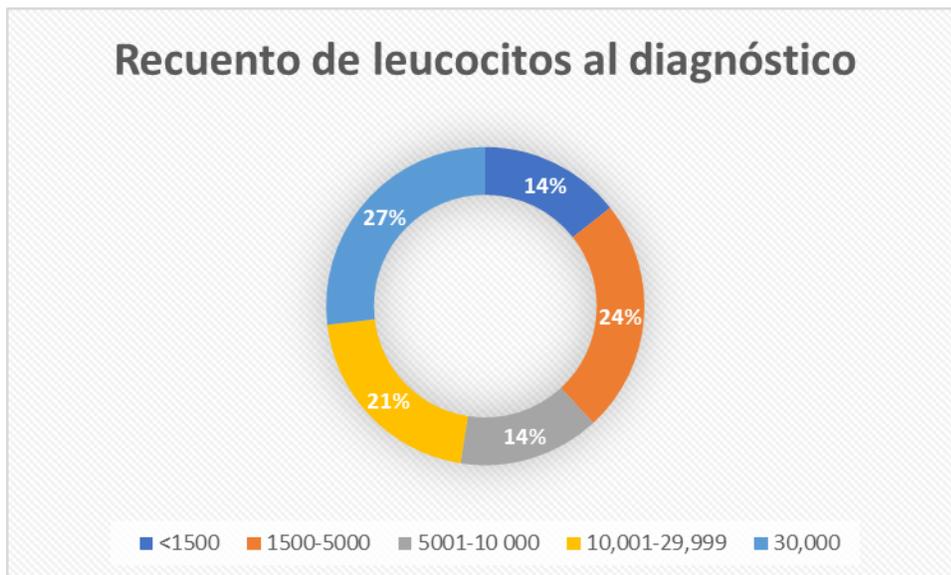
Gráfica 5. Estratificación de población por índice de masa corporal.

De acuerdo con la clasificación de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al estado funcional se encontró que 102 pacientes tenían un ECOG 1 (61%), 58 un ECOG 2 (34%) y 8 un ECOG 3 (5%).



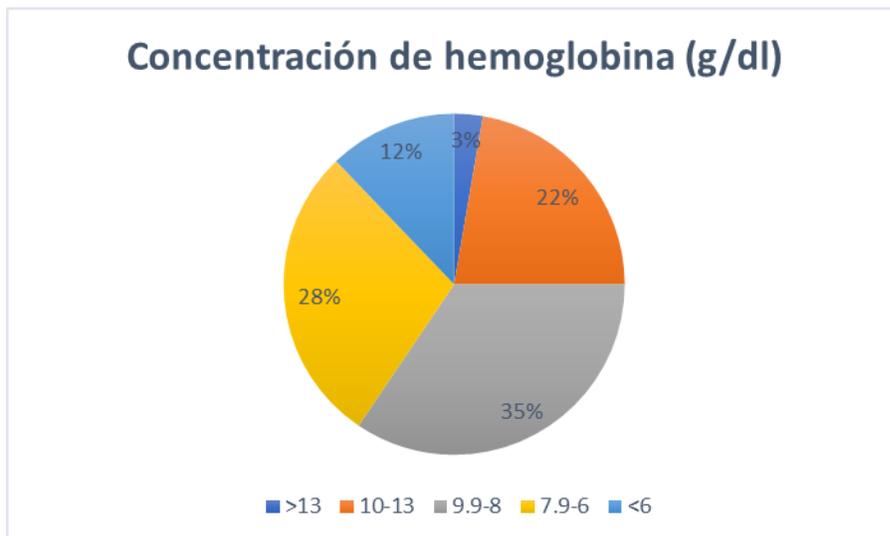
Gráfica 6. Puntaje por ECOG.

En el recuento de leucocitos en la muestra analizada se observa un predominio de hiperleucocitosis en 30 pacientes que corresponde al 27%, seguido de leucopenia 38 (24%).



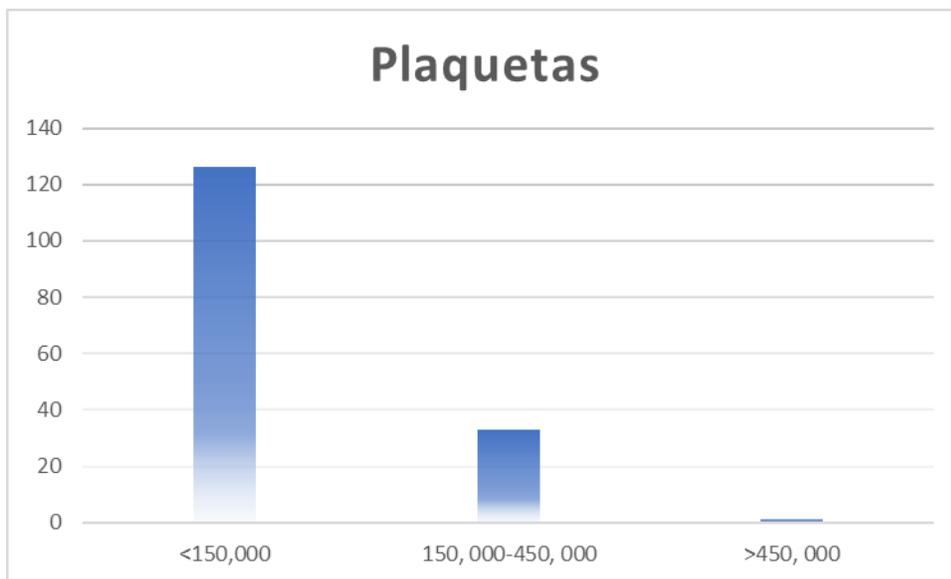
Gráfica 7. Recuento de leucocitos al diagnóstico

Los niveles de hemoglobina al diagnóstico 51 pacientes (35%) cursaron con anemia grado II de acuerdo a la organización mundial de la salud, el 42 (28%) con anemia grado III, solo el 33 (22%) con anemia grado I.



Gráfica 8. Concentración de hemoglobina al diagnóstico.

El recuento plaquetario 126 pacientes que corresponde al 79% cursaron con trombocitopenia y 33 (20%) cursaron con recuento plaquetario normal.

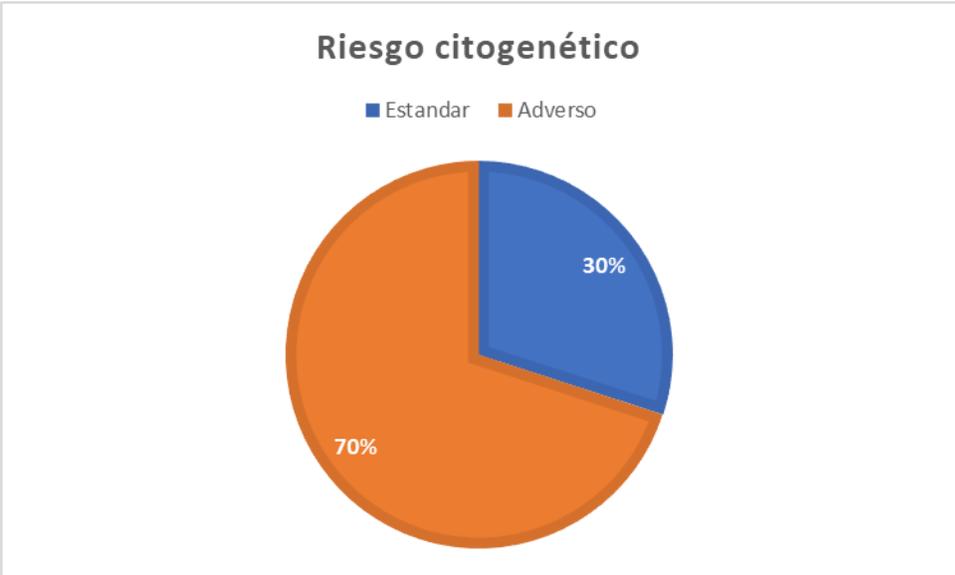


Gráfica 9. Recuento de plaquetas al diagnóstico.

El pronóstico de acuerdo con el riesgo por la clasificación de clásico y citogenético se observa un predominio de riesgo adverso tanto para clásico 81% como para citogenético 70%.

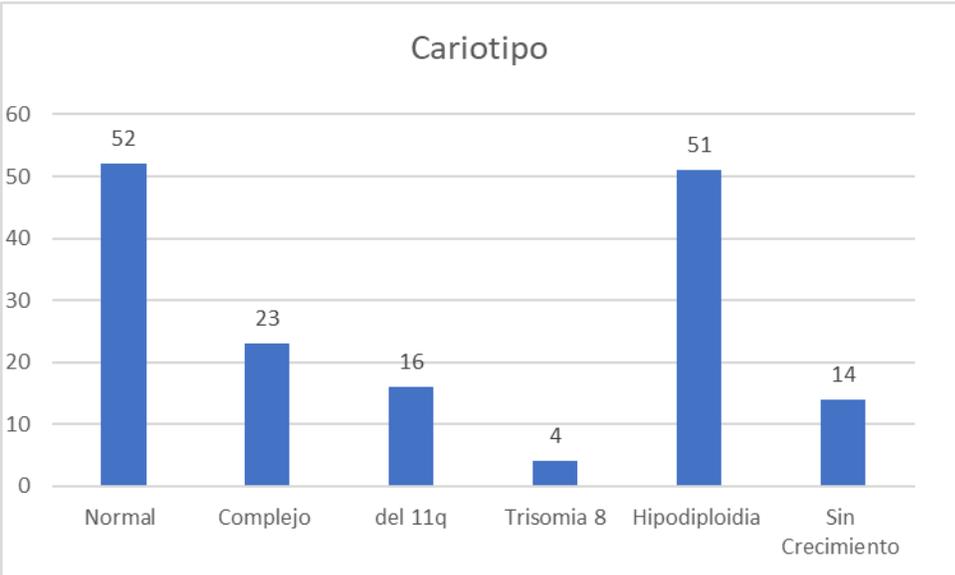


Gráfica 10. Clasificación de riesgo por método clásico.



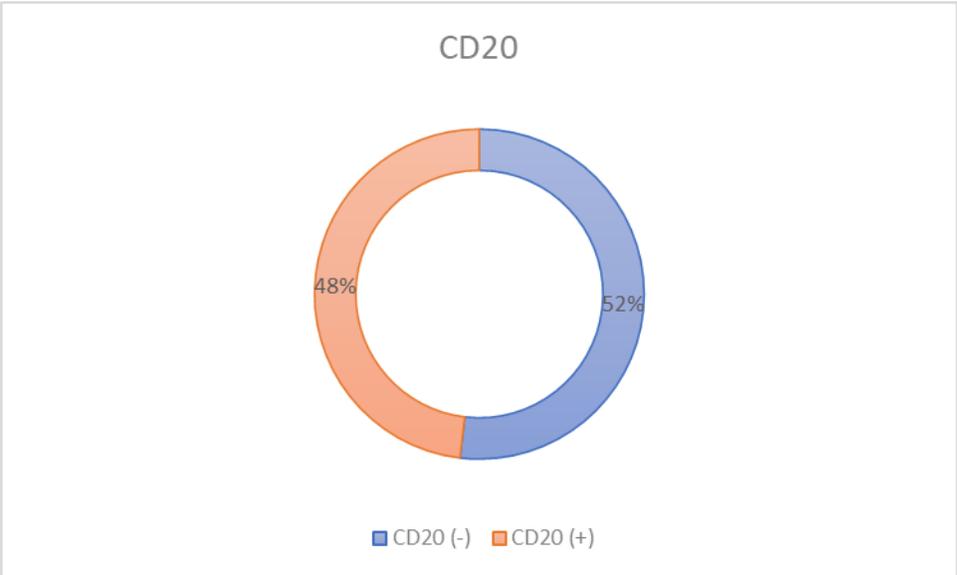
**Gráfica 11. Clasificación de riesgo por método citogenético.**

Un tercio de la población analizada presentó un cariotipo normal y un porcentaje equiparable de la muestra analizada presenta hipodiploidia y un mínimo porcentaje con cariotipo complejo. El resto se describe a detalle en gráfica 12.

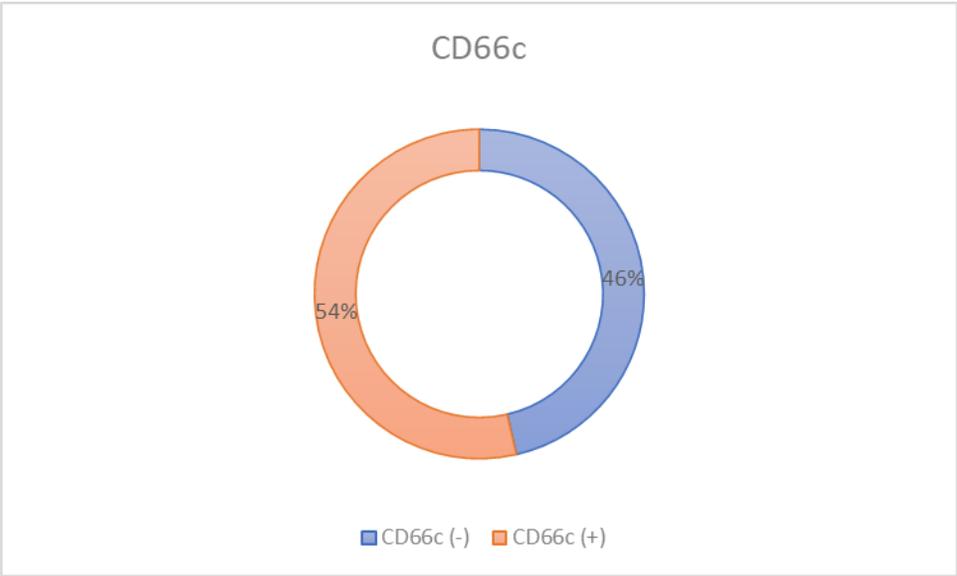


**Gráfica 12. Hallazgos cromosómicos.**

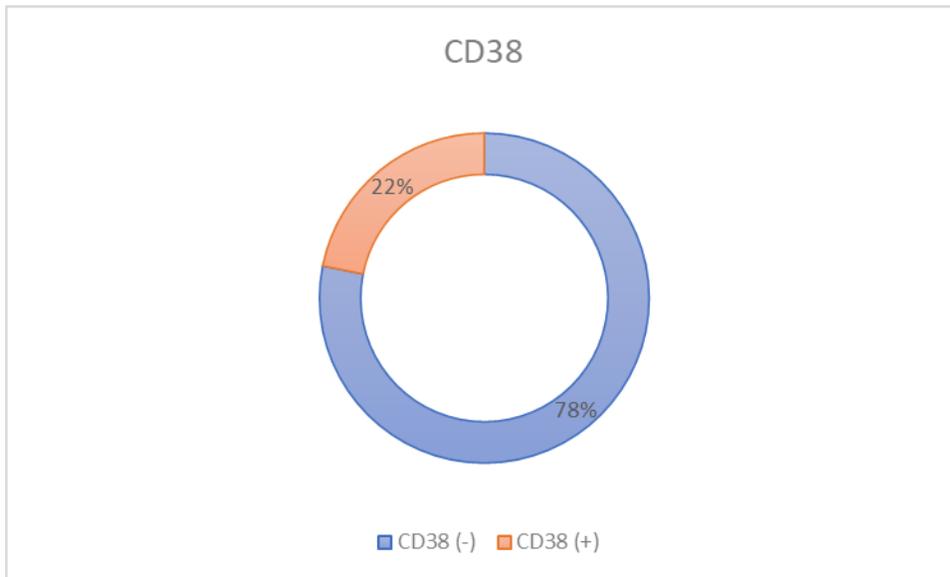
Del total de la población analizada la expresión del inmunofenotipo CD20 fueron positivos 48%, para CD66c el 54%, y una minoría de porcentaje resulto positivo para CD38.



Gráfica 13. Presencia de marcador CD20

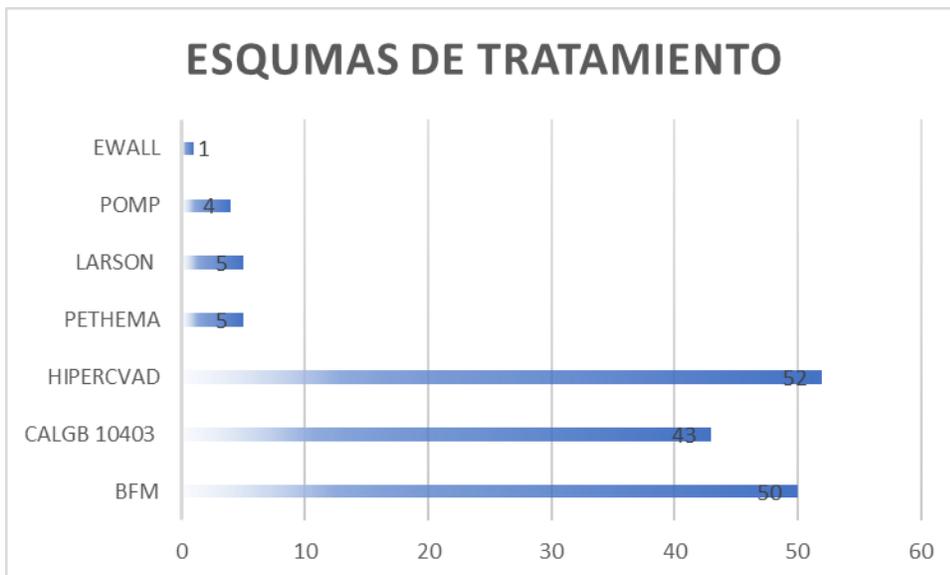


Gráfica 14. Presencia de marcador CD66c



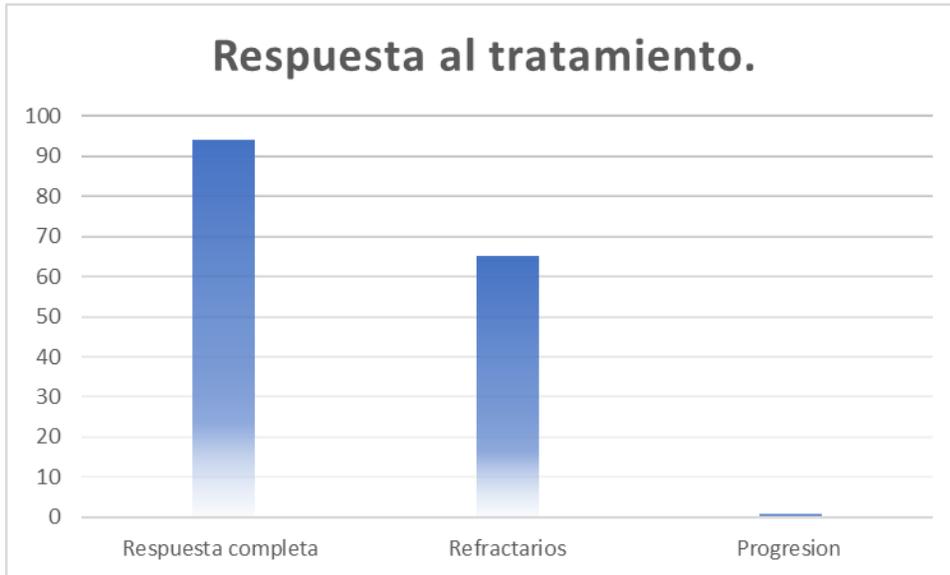
**Gráfica 15. Presencia de marcador CD38**

De los múltiples esquemas de tratamiento en la inducción un tercio de la población recibió HYPERCVAD, otro tercio recibió BFM, el 27% CALGB 10403, y los restantes otros esquemas de quimioterapia como se especifica en la gráfica 16.



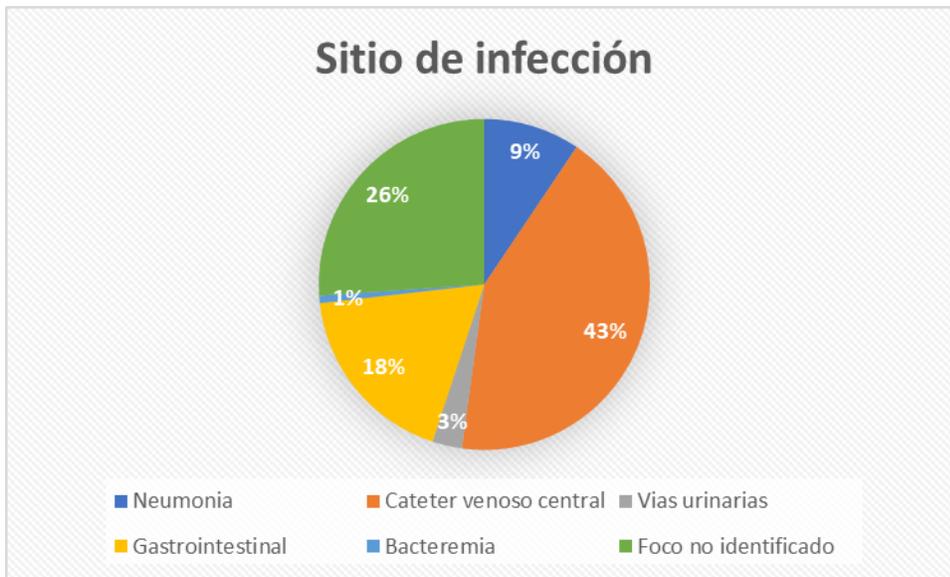
**Gráfica 16. Esquemas de tratamiento utilizados en estudio.**

Al evaluar la respuesta al tratamiento más de la mitad obtuvo una respuesta completa, el 40% fue refractario a la primera línea de tratamiento.



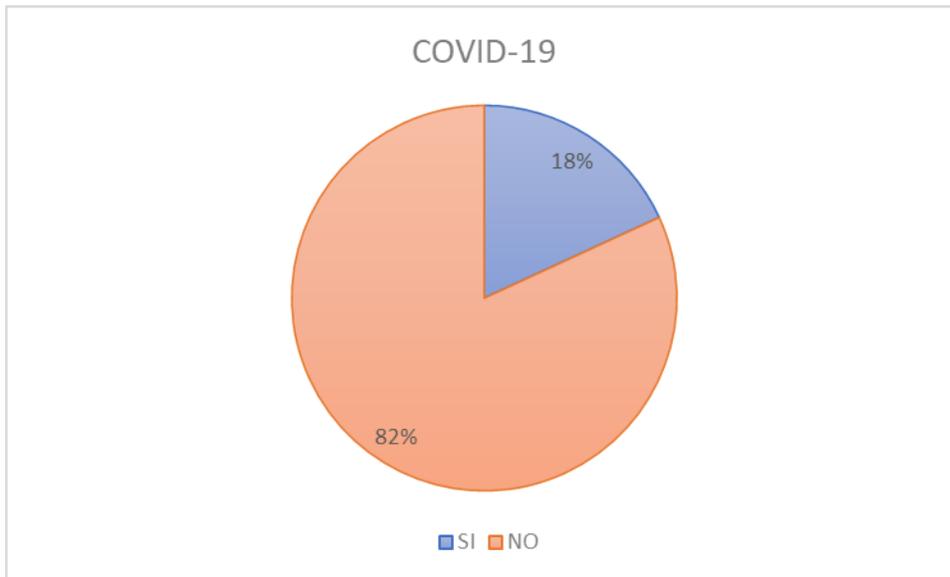
**Gráfica 17. Respuesta al final de la inducción.**

Durante el seguimiento del tratamiento, una de las principales complicaciones que ocurrieron fueron las infecciones en el 86% de los pacientes y en grafica 18 se describe los sitios identificados siendo el de mayor frecuencia en el 43% catéter venoso central, seguido en el 26% de sin foco identificado. De estos pacientes 36% desarrolló choque séptico.



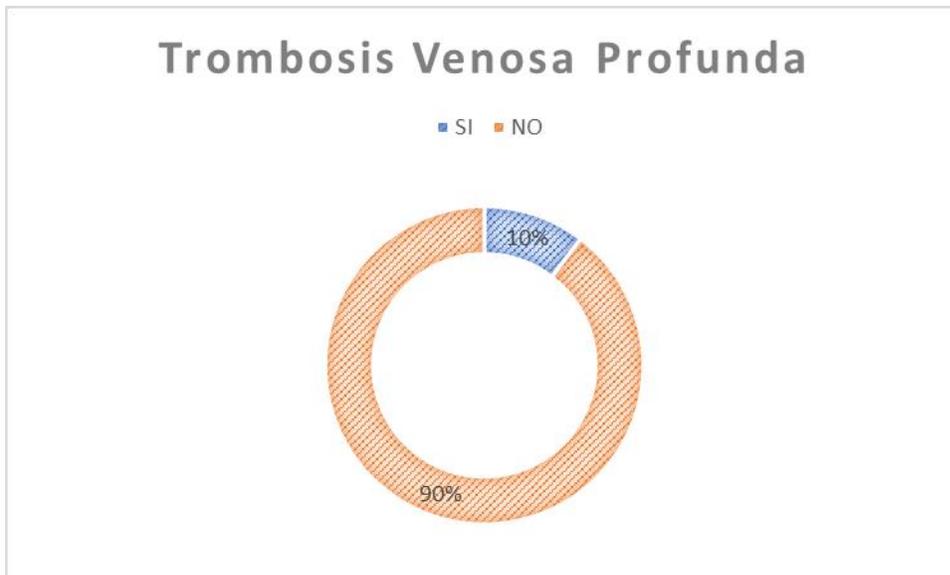
**Gráfica 18. Sitio de infección en pacientes hospitalizados.**

En el desarrollo del estudio el 18% de los pacientes presentaron infección por SAR2-COV2, sin requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea. Gráfica 19.



**Gráfica 19. Pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el estudio.**

En el seguimiento 16 pacientes (10%) presentaron trombosis venosa profunda, ameritando tratamiento anticoagulante. Gráfica 20



**Gráfica 20. Presencia de trombosis venosa profunda.**

Otra de las complicaciones fue la infiltración de sistema nervioso central, 35 pacientes (22%) se demostró la infiltración por citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo o por imagen por resonancia magnética. Gráfica 21.



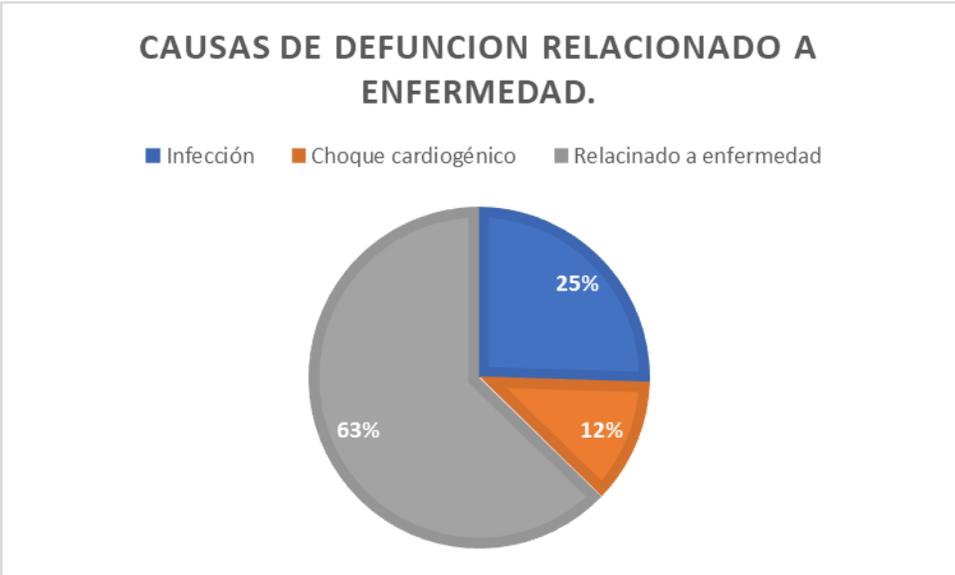
**Gráfica 21. Presencia de infiltración a sistema nervioso central durante el seguimiento**

Tras las múltiples complicaciones y la progresión de la enfermedad; 49 (31%) de los pacientes fallecieron (gráfica 22) en la gráfica 22 se detallan las causas de muerte.



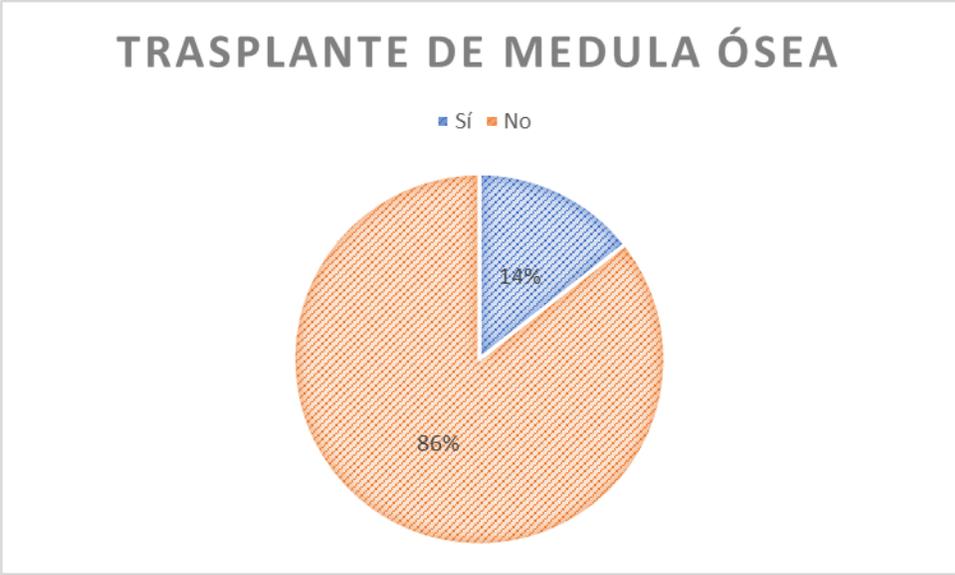
**Gráfica 22. Defunciones durante el seguimiento.**

La principal causa de muerte de los pacientes se asoció a progresión o refractariedad del tratamiento en 32 (63%) y el resto se describen en la gráfica 23.



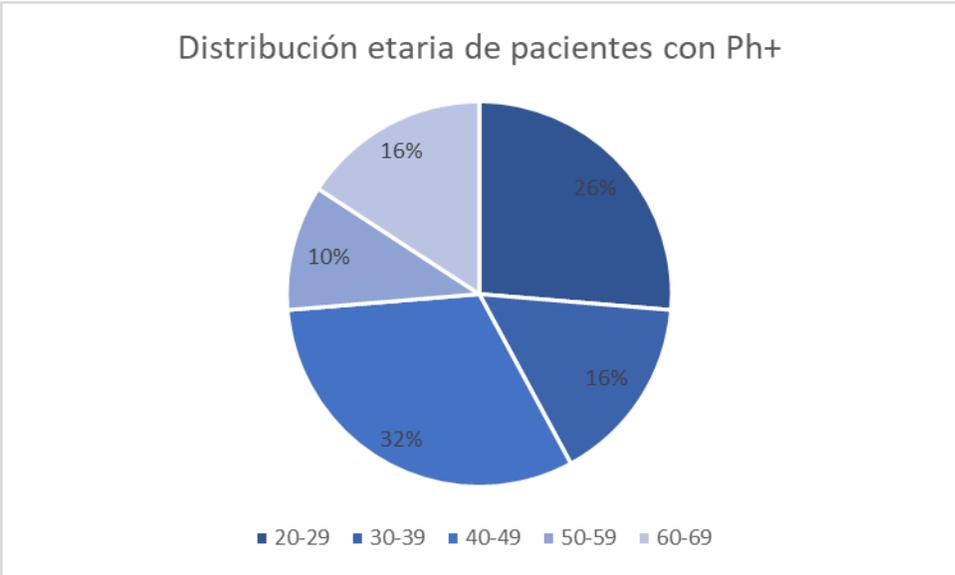
**Gráfica 23. Relacionado a enfermedad. (corregir etiqueta, es “relacionado a enfermedad”)**

Una de las opciones terapéuticas ofrecida fue el trasplante alogénico de células hematopoyéticas, siendo candidatos 23 (14%), se presenta en la gráfica 24.



**Gráfica 24. Pacientes que recibieron trasplante de médula ósea.**

De los pacientes con Ph+ un total de 19, de los cuales mujeres fueron 32% y hombres 68%, en cuanto a la edad el máximo fue 67 años y el mínimo de 20 años con una media 41 años.

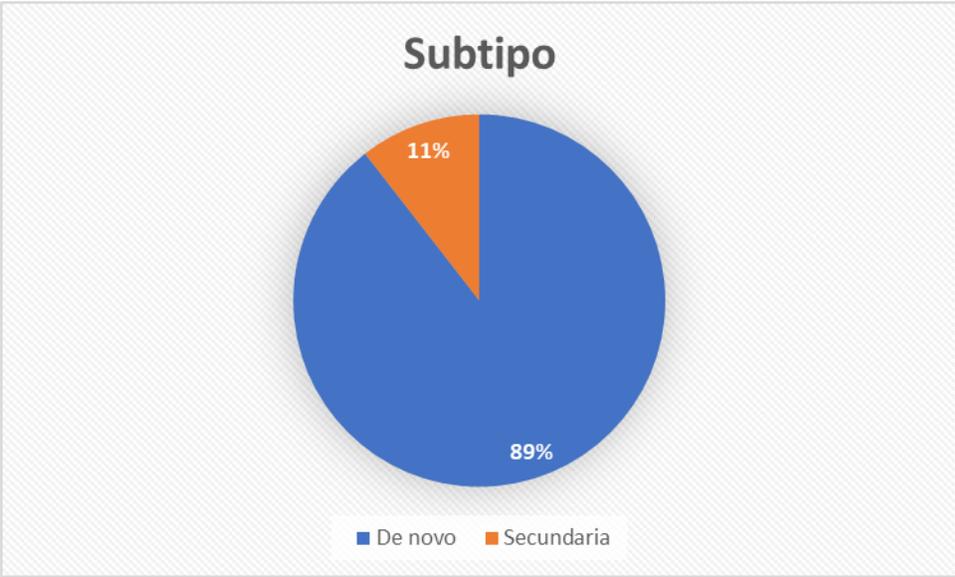


**Gráfica 25. Distribución etaria en pacientes Ph+**



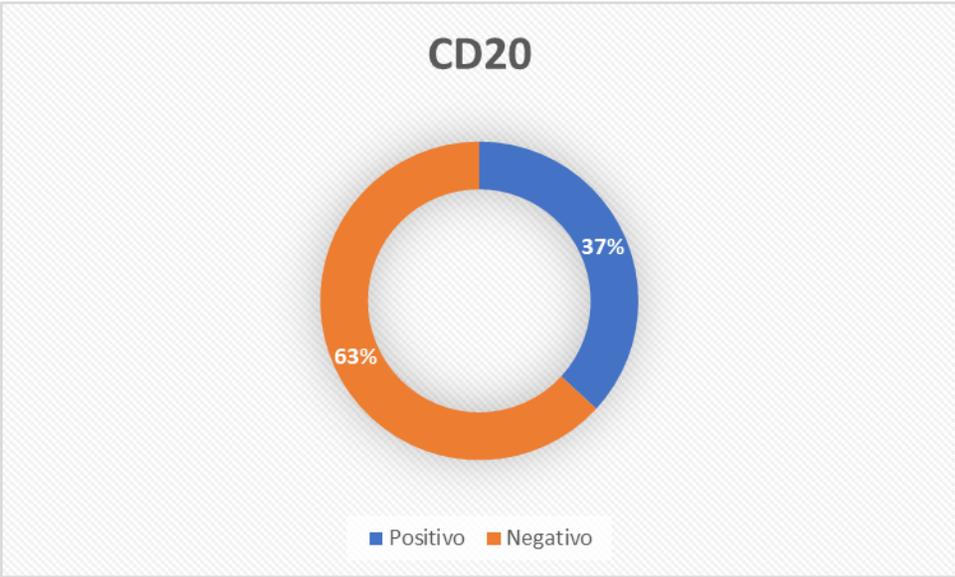
**Gráfica 26. Distribución por sexo de los pacientes con BCR:ABL1**

Al origen de la leucemia el 89.5% fue de novo y solo el 10.5% fue secundaria, 18 pacientes tenían p190 y solo uno tenía p210. De los cuales presentaron posteriormente mutaciones en *BCR:ABL1* que les confirió resistencia a tratamientos.

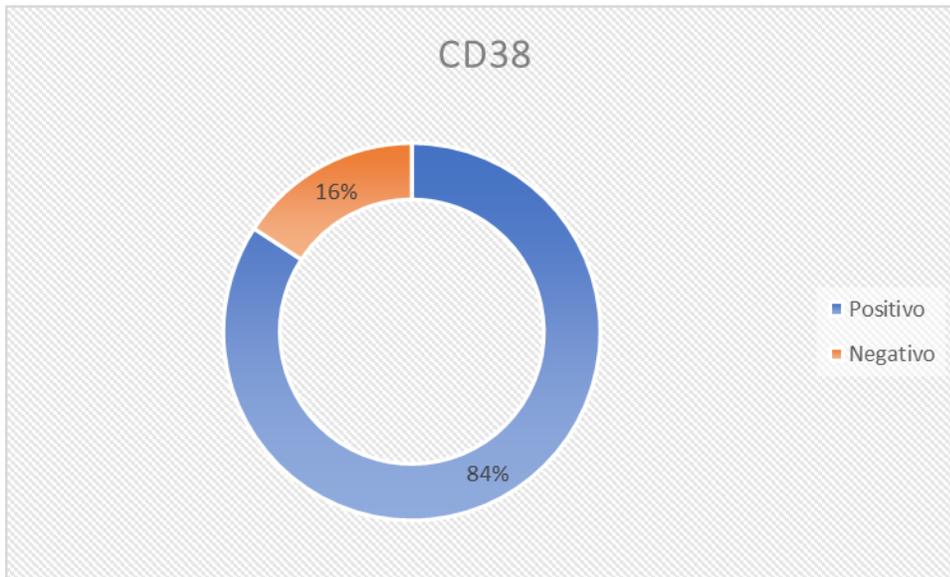


Gráfica 27. Subtipos de los pacientes con *BCR:ABL1*.

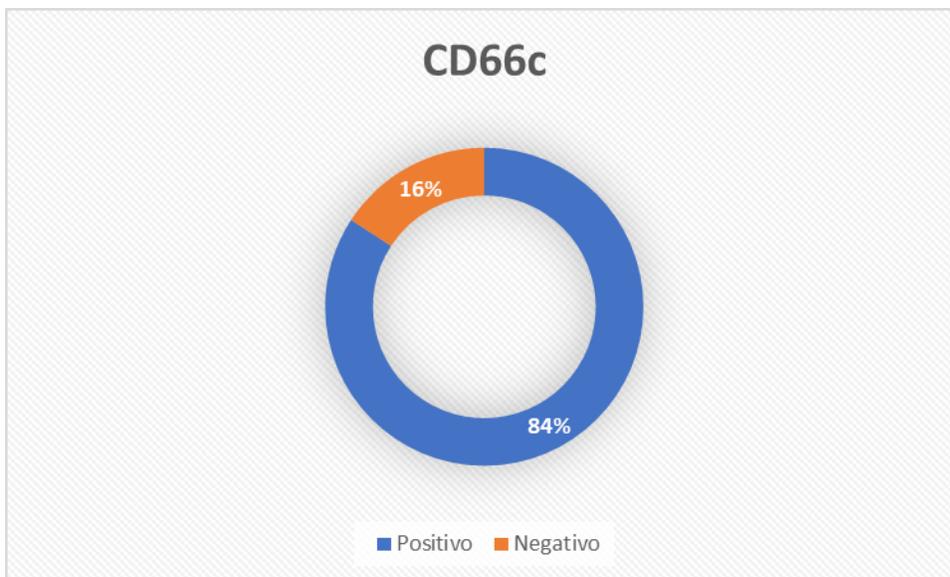
En los pacientes con presencia de Ph+, la expresión por inmunofenotipo para CD20 solo un tercio fue positivo, mientras que tres cuartos de la población analizada fueron positivos para CD38 y CD66c.



Gráfica 28. Presencia de CD20 de los pacientes con *BCR:ABL1*.



**Gráfica 29. Presencia de CD38 de los pacientes con *BCR:ABL1*.**



**Gráfica 30. Presencia de CD66c de los pacientes con *BCR:ABL1*.**

En la tabla 1 se muestran las principales variantes analizadas en el estudio con significancia estadística en alguna de ellas, (Hb, Dímero D) que estas muestras tendencia a la significancia, teniendo mayor impacto la infiltración a sistema nervioso central y plaquetas.

El valor de p que se ocupo para el estudio es menor a 0.05.

Tabla 1. Características entre grupos con y sin *BCR:ABL1*

	Ph+	Ph-	P value
<b>Edad (años)</b>	41.1 (20-67)	37.7 (16-69)	0.004
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	7.1 (4.6-16.9)	8.7 (3.0-16.5)	0.018
<b>Plaquetas (células /mm<sup>3</sup>)</b>	1900 (2000-373000)	48000 (1000-832000)	0.008
<b>Dímero D</b>	2600 (950-31413)	1749 (0.05-37778)	0.063
<b>CD20 +</b>	7	68	0.329
<b>CD66c +</b>	16	62	0.013
<b>CD38 +</b>	16	31	0.766
<b>Infiltración a Sistema nervioso central</b>	16	32	<0.0001

Tabla 2. Asociación entre los factores de riesgo entre pacientes *BCR:ABL1*.

	Ph+	Ph-	OR (CI 95%)	Valor de p
<i>Sexo (Hombre)</i>	13 (68.42%)	82 (58.16%)	1.55 (0.576-4.309)	0.462
<i>CD20+</i>	7 (36.84%)	70 (50.72%)	1.76 (0.665-4.518)	0.329
<i>CD66c-</i>	3 (15.79%)	62 (45.93%)	0.22 (0.066-0.768)	0.013
<i>CD38-</i>	3 (15.79%)	31 (22.14)	0.65 (0.193-2.40)	0.766
<i>Infecciones</i>	15 (78.94%)	123 (88.49%)	0.48 (0.154-1.492)	0.267
<i>Trombosis</i>	3 (15.79%)	14 (9.93%)	1.70 (0.476-6.316)	0.429
<i>Riesgo adverso clásico</i>	18 (94.74%)	112 (79.43%)	4.76 (0.773-50.360)	0.129

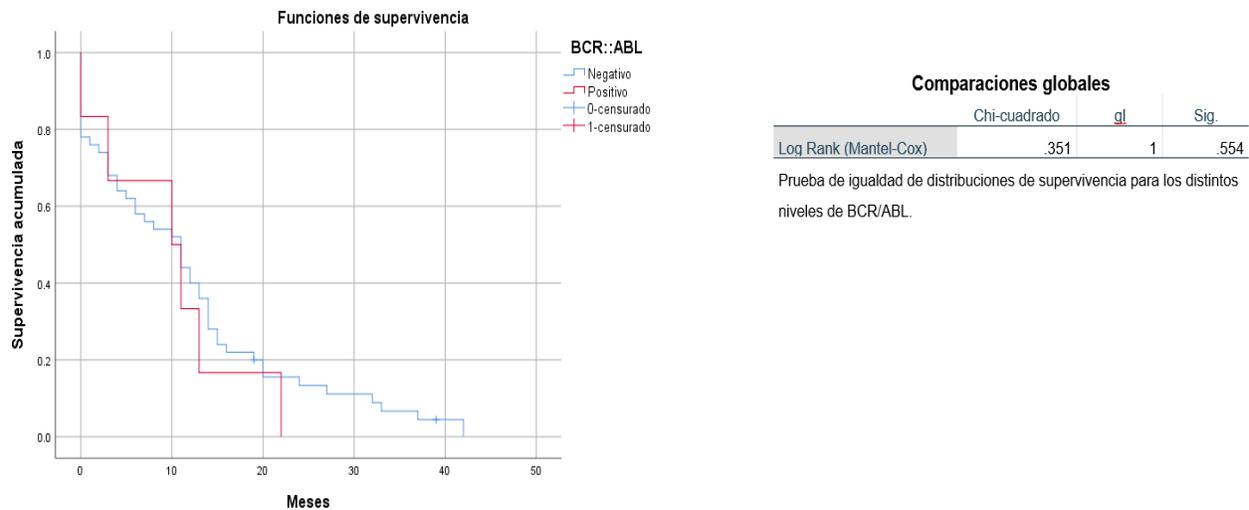
<i>MDR (-)</i>	3 (20%)	52 (49.42%)	0.25 (0.740-0.886)	0.184
<i>Infiltración CNS</i>	16 (84.21%)	32 (22.70%)	18.17 (4.99-60.46)	<0.0001

En la tabla 2, se encontró que los pacientes con infiltración a sistema nervioso central aumentan considerablemente la mortalidad en ambos grupos de estudio. Uno de los factores que se demostró con mejoría en la supervivencia global fue la enfermedad medible residual negativa; así como la ausencia de CD66c confiere un factor protector en ambos grupos de estudio.

Dentro de las variables que mostraron una tendencia hacia los significativo se encuentra el riesgo clásico adverso y la enfermedad mínima residual.

### SUPERVIVENCIA GLOBAL

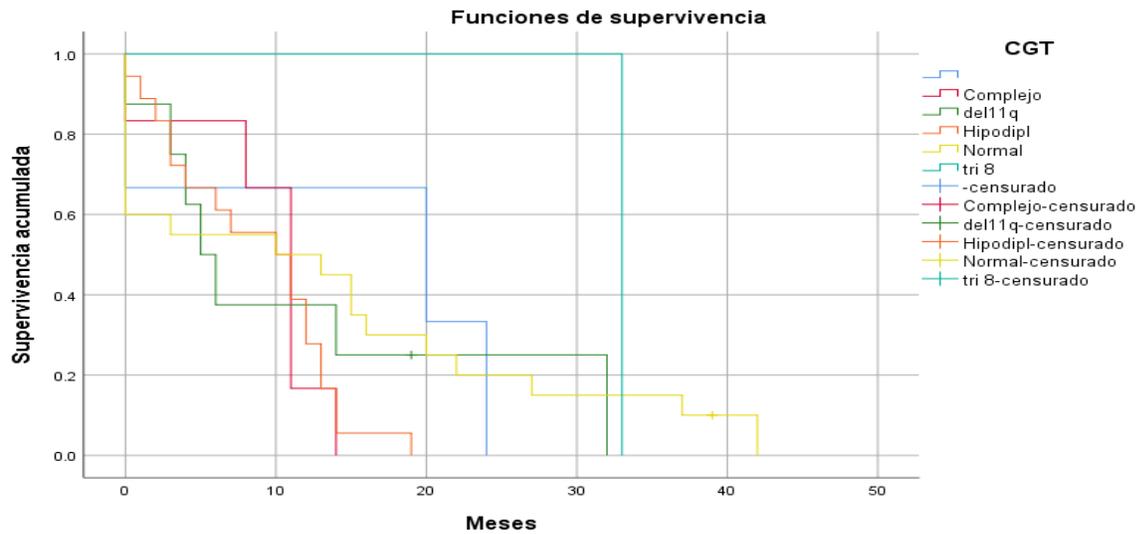
Durante el estudio se dio seguimiento por 284 meses para la cohorte general. En la cual se determinó una supervivencia de 50.32% en los pacientes con cromosoma Filadelfia, en comparación con 61.12% de los que no tenían dicho rearrreglo. Sin embargo, al realizar el análisis estadístico no se encontró significancia con un valor de  $p= 0.41$ . Grafica 27.



**Gráfica 31. Kaplan Meier, supervivencia global.**

De los factores evaluados por medio del método de Kaplan Meier que pueden afectar la supervivencia global se encontraron con una tendencia a la significancia en cuanto a la variable de riesgo citogenético. Los pacientes con riesgo citogenético adverso tienen

una supervivencia del 55.11% a 10 meses comparado con riesgo estándar a 72.97% a 40 meses con una tendencia significativa ( $p= 0.113$ )



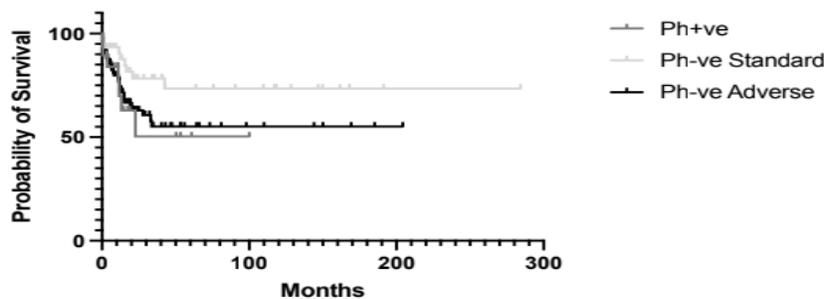
Gráfica 32. Kaplan Meier, supervivencia global de acuerdo con esquema de quimioterapia.

**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6.448	5	.265

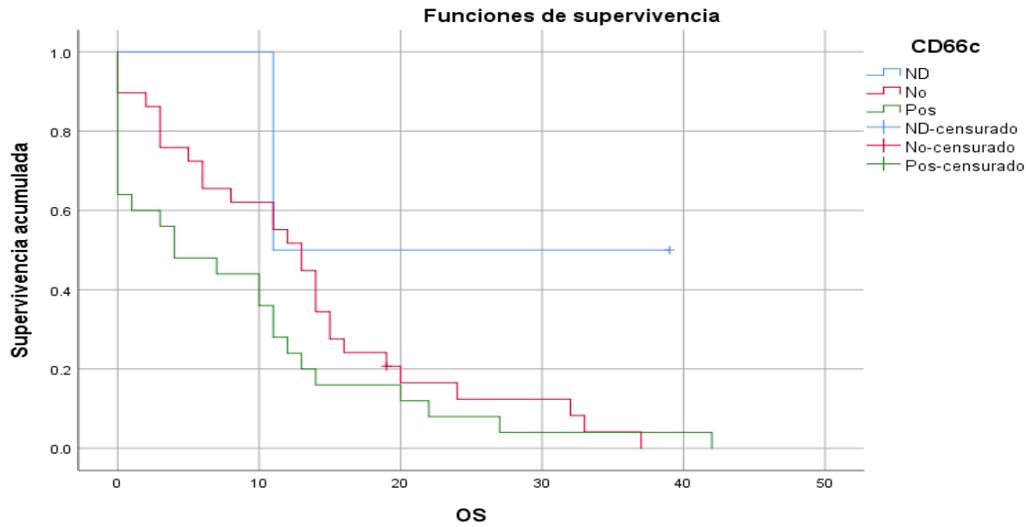
En cuanto a la supervivencia comparando a los pacientes pos-trasplantados, por método de Kaplan Meier, se determinó una supervivencia en pacientes con riesgo estándar de 73.43% comparado con riesgo adverso de 55.11% con un valor de  $p= 0.10$ . Es importante mencionar que los pacientes con Cromosoma Filadelfia ninguno fue llevado a trasplante de células hematopoyéticas progenitoras.

**Survival proportions: Survival of Censored HCT OS Ph pos vs neg risk CG**



Gráfica 33. Kaplan Meier supervivencia global postrasplante.

De los pacientes analizados aquellos que fueron positivos para el marcador de inmunohistoquímica CD66c se evidencia una disminución en cuanto a la supervivencia global en 10 meses del 50% vs los negativos de 15 meses.

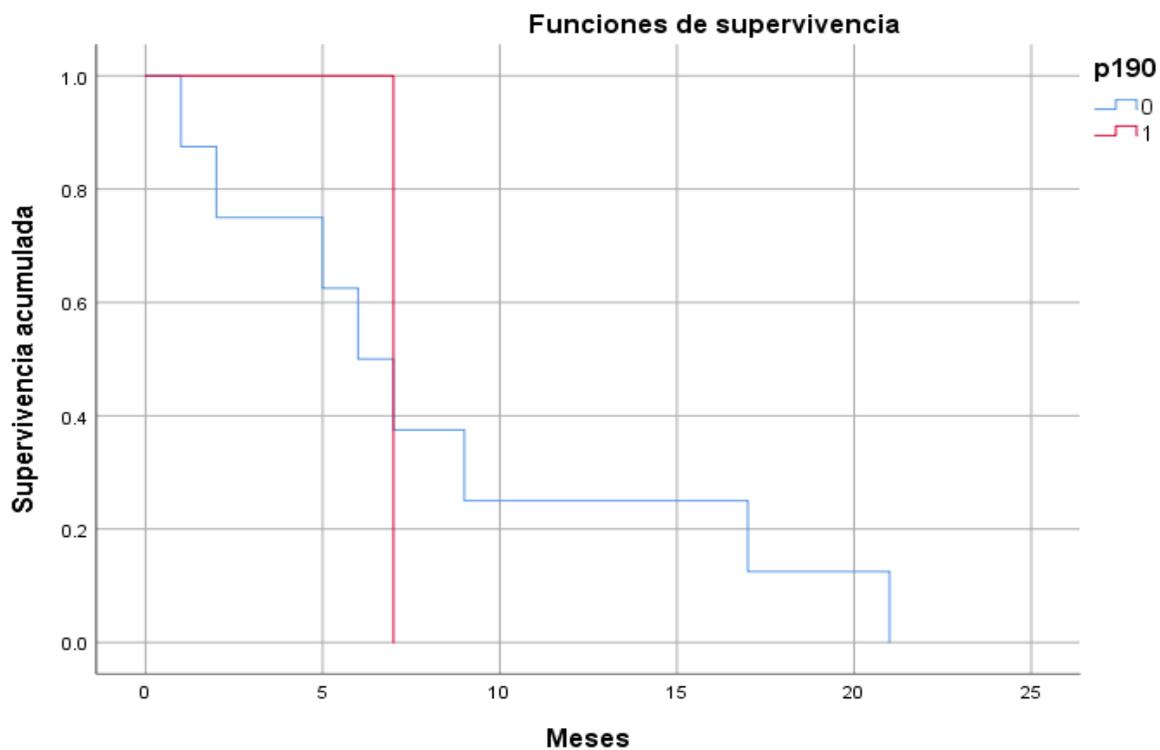


Gráfica 34. Kaplan Meier, supervivencia CD66c

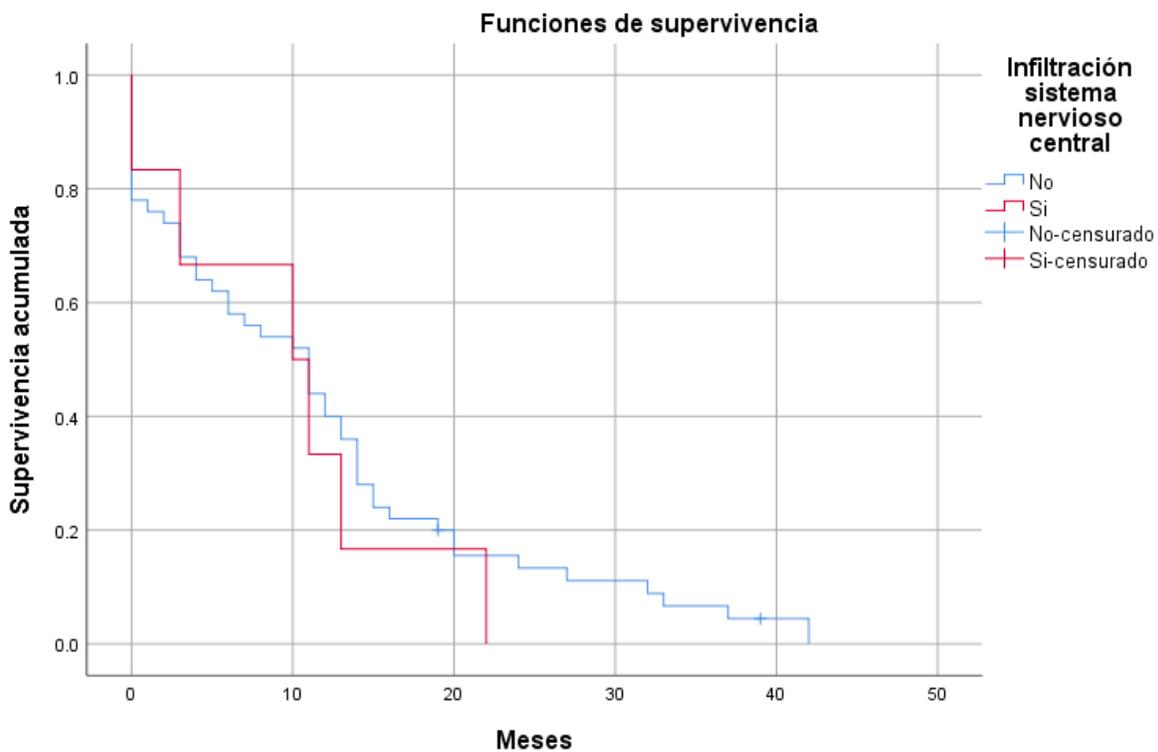
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.303	1	.038

De los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo se describió solo un paciente con un punto de ruptura de p210 que corresponde al 5.26%, representado el 0.62% del universo en estudio, en múltiples series de la literatura se describe conlleva mayor riesgo de recaída, en este caso no se pudo haber significancia estadística, por el número de muestra.



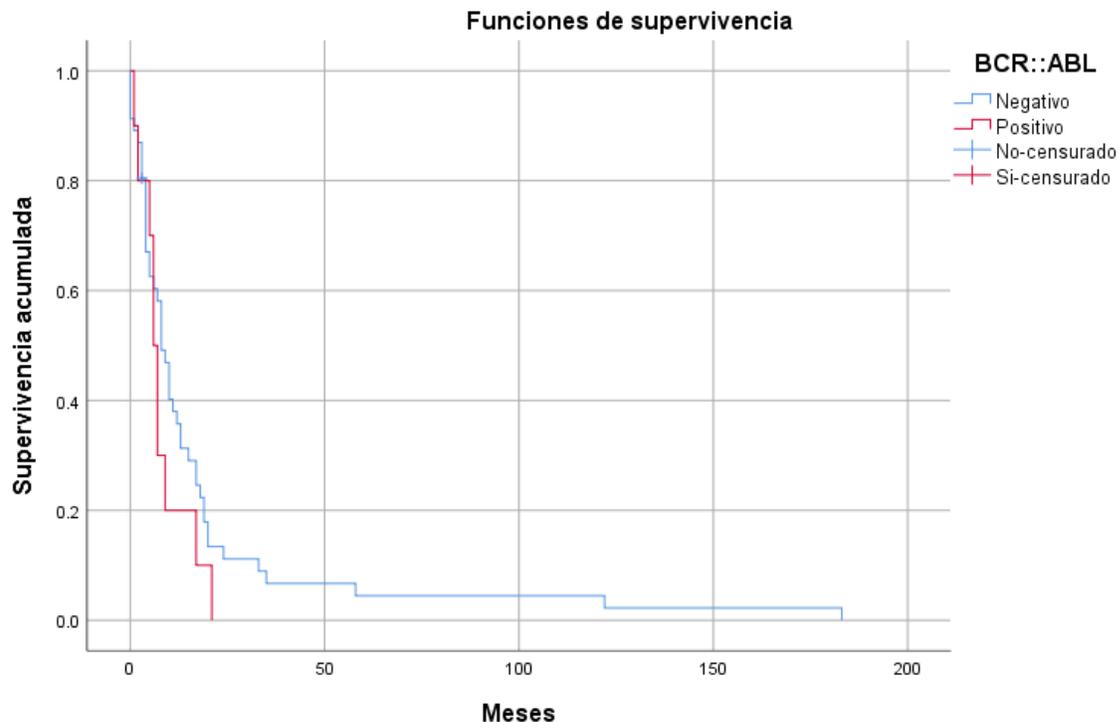
Gráfica 35. Kaplan Meier entre pacientes *BCR:ABL1* y p190.



La supervivencia global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B con infiltración a sistema nervioso central de 37 meses y sin infiltración de 42 meses y en pacientes con *BCR:ABL1* e infiltración a sistema nervioso central 22 meses y sin infiltración 42 meses, sin significancia estadística en cuanto a la mortalidad.

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Durante el estudio se evaluó a 160 pacientes se observó una diferencia en cuanto supervivencia libre de enfermedad los pacientes que con el rearrreglo *BCR:ABL1* de 21 meses y para los negativos 183 meses, el 50% de la población fue similar en el tiempo de recaída independientemente de la presencia del rearrreglo citogenético.



### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.335	1	.248

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de BCR/ABL.

## 14. DISCUSIÓN

La importancia de este trabajo radica en tener conocimiento de las características sociodemográficas, así como conocer la supervivencia libre de leucemia, supervivencia global de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia en población mexicana ya que hasta el momento no existe literatura donde se mencione que tanto es la frecuencia y como nos va con los esquemas de tratamiento, así como las complicaciones relacionadas con la quimioterapia. Se obtuvo un total de 160 pacientes, siendo 19 pacientes positivos para el rearrreglo de *BCR:ABL1*, obteniendo una población más joven y con más afección al sexo masculino a diferencia de lo que se describe en la literatura en cuanto a la edad, cabe mencionar que sería importante considerar a aquellos pacientes con *BCR:ABL like* con la limitante que en nuestra institución no contamos con marcadores para realizar dicho diagnóstico.

En cuanto al origen de la leucemia el 89.5% fue de novo y solo el 10.5% fue secundaria, 18 pacientes tenían p190 y solo uno tenía p210, por lo que inferimos que 18 fueron asociadas a leucemia linfoblástica B y otra fue secundaria a leucemia mieloide crónica. La proteína p190 generalmente se encuentra con el cromosoma Filadelfia *de novo*, se ha asociado con un aumento significativo en el riesgo de recaída.<sup>29</sup> La proteína p210 constituye el resto de la población con cromosoma Filadelfia.<sup>30</sup>

La determinación del inmunofenotipo CD66c un 84.2% fue positivo, con la que se podría realizar la correlación con la expresión del gen de fusión de *BCR:ABL1*, se tendría que pensar también en incluir a los pacientes que son *BCR:ABL like* de los cuales logramos identificar a 4 pacientes ya que en ese momento contábamos con los marcadores correspondientes, al evaluarlo como factor tiene una tendencia a la significancia para aumento de la mortalidad, con un OR de 0.22 y un valor de  $p=0.013$ , en nuestro caso se tendría que aumentar la muestra de paciente con cromosoma filadelfia positivos para comprobar la significancia estadística.

En cuanto a la expresión del marcador CD20, antes de la era de rituximab se correlacionaba con un aumento en la mortalidad, actualmente con los diferentes fármacos anti-CD20 con los que se cuentan se ha visto que mejora la supervivencia libre de enfermedad, en nuestra población analizada el presentar dicho marcador es un factor que se correlaciona con un aumento en la mortalidad con un OR 1.79 con un valor de  $p=0.32$ .

De los factores identificados con significancia estadística en cuanto a la supervivencia global se identificó en ambas poblaciones estudiadas fue la infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico. Siendo interesante que se presentó más en la población sin cromosoma Filadelfia esto, aunque esto puede correlacionar con el menor número de pacientes que si presentaban el cromosoma, se identificó que le confiere un

aumento en la mortalidad con un RR 18.17  $p < 0.0001$  como se describen en la mayoría de las series en la literatura.

Con respecto al tratamiento recibido el 42.1% HYPERCVAD, 26.3% CALGB 10403, 15.7% BFM, PETHEMA 10.5%, POMP 5.2%, el cual se acompañó de un inhibidor de tirosina cinasa (TKI) el cual fue imatinib en 16 de los pacientes, logrando una respuesta completa solo el 63.1%, como se ha mencionado en la literatura el inicio temprano, continuo y diario de TKI se ha correlacionado con mejores respuestas completas y menor recaída.<sup>28</sup>

De los 19 pacientes estudiados 3 pacientes sin poder iniciar TKI por falta de presupuesto en nuestra institución, es importante mencionar que en el seguimiento de estos pacientes de los cuales 8 presentaron recaídas por lo que se les enviaron mutaciones para *BCR:ABL1* de las cuales se identificaron solo 4 pacientes, 2 con mutación T315I, uno en el exón 4 al 9 y uno mutación F359V por lo que se tuvo que hacer cambio de inhibidor de tirosina cinasa, en los casos donde se obtuvo la mutación de T315I no se pudo garantizar tratamiento ya que no contamos con Ponatinib y su costo en el mercado es inaccesible para los pacientes de nuestra institución.

Los TKI se han convertido en una parte integral del tratamiento de primera línea, sin embargo, (referencia ya no actualizada, el estudio de Sasaki demuestra mejoría de supervivencia con TKI de segunda generación) aún no se ha decidido la elección de cuál de los TKI es el más efectivo, los mejores resultados se muestran con los TKI incorporados de forma temprana, diaria y continua con el esquema de quimioterapia<sup>31</sup>. Las tasas de remisión completa se pueden llegar alcanzar hasta el 90% y con una supervivencia global 50-60%.<sup>32</sup> Es importante contar con disponibilidad y acceso oportuno a los TKI en estos pacientes, ya que pueden obtener buenas respuestas sin necesidad de ser llevados a trasplante de células hematopoyéticas progenitoras, en nuestro centro hospitalario que se cuenta con poca disponibilidad, el trasplante se sigue considerando como una opción de salvamento.

Con respecto a las complicaciones relacionadas a la quimioterapia empleada, la trombosis venosa profunda tuvo tendencia a la significancia con un OR 1.70 con un valor de  $p = 0.429$ , esto se puede correlacionar con los esquemas empleados a base de L-Asparginasa, por lo que en un futuro se debería de evaluar el inicio de tratamientos con menor riesgo de toxicidad y efectos adversos al individualizar a cada uno de los pacientes así como valorar las comorbilidades, inmovilización prolongada, el riesgo trombotico el cual se encontrara aumentado en todo paciente con cáncer, por lo que se deberá considerar inicio profiláctico de anticoagulación para prevenir eventos tromboticos que aumenten el riesgo de mortalidad en los pacientes.<sup>35</sup>

Al evaluar la enfermedad mínima residual al final de la inducción definida como 0.01% de células leucémicas, en aquellos pacientes que persistían con positividad, se

relacionó como factor de riesgo para aumentar la mortalidad con un OR 7 y un valor de  $p=0.004$  esto se correlaciona con las múltiples series revisadas en la literatura, así mismo aumentando el riesgo de recaída y resistencia nuevas quimioterapias<sup>36</sup>

## 15. CONCLUSIÓN.

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia maligna de las células precursoras de linfocitos. Se caracteriza por anomalías en la proliferación y diferenciación de los linfoblastos, lo que provoca el fracaso de la respuesta inmunitaria normal y la disminución de la producción de hematopoyesis normal responsable de la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia.

La presencia del cromosoma Filadelfia se puede detectar en un rango del 2 al 5 % de los niños y del 20 al 40 % de los adultos más jóvenes. La proporción de casos con cromosoma Filadelfia aumenta con la edad hasta un 50 % sin diferencia de sexo, aunque en nuestro estudio se vio un predominio en el sexo masculino. La gran mayoría de los pacientes son diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda B con cromosoma Filadelfia son *de novo*, aunque existen casos ocasionales de secundaria a tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

El resultado de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica Aguda B con cromosoma Filadelfia ha mejorado sustancialmente desde la introducción de los TKI. Los mejores resultados se muestran con los TKI incorporados de manera temprana, diaria y continua con la quimioterapia. Las tasas actuales de respuesta completa se pueden llegar alcanzan hasta el 90% y las tasas de supervivencia a largo plazo alcanzan el 50-60%. Ahora, los desafíos clave son la selección de la terapia previa al trasplante adecuada, la minimización de la toxicidad del trasplante, el uso de TKI después del trasplante, el uso adecuado de la monitorización *BCR:ABL1* y en un futuro estos pacientes se podría evitar el trasplante con inmunoterapia y TKI.

## 16.REFERENCIAS.

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577. Published 2017 Jun 30.
2. Arriaga-Pizano L, Ramírez-Ramírez D, Prieto-Chávez J, Pelayo R, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Delgado GJ, Marín y López RA. [Reporte de la Primera Reunión Nacional de Consenso para la Inmunofenotipificación de Leucemias Agudas]. *Gac Med Mex.* 2019;155(1):20-29. Spanish. doi: 10.24875/GMM.18004418. PMID: 30799452.
3. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi-Kashani F, Short NJ, Jabbour E. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: current treatments and future perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2018 Mar;16(3):216-223.
4. Ravandi F, Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Oct;23(5):1043-63.
5. Terwilliger, T, and M Abdul-Hay. "Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update." *Blood cancer journal* vol. 7,6 e577. 30 Jun. 2017.
6. Burmeister T, Schwartz S, Bartram CR, Gökbuget N, Hoelzer D, Thiel E; GMALL study group. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood.* 2008 Aug 1;112(3):918-9.
7. Larson RA. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin Hematol.* 2006 Apr;43(2):126-33. doi: 10.1053/j.seminhematol.2006.01.007.
8. Thomas X, Heiblig M. Diagnostic and treatment of adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol Oncol.* 2016;5(2):77-90.
9. Tang GS, Wu J, Liu M, Chen H, Gong SG, Yang JM, Hu XX, Wang JM. BCR-ABL1 and CD66c exhibit high concordance in minimal residual disease detection of adult B-acute lymphoblastic leukemia. *Am J Transl Res.* 2015 Mar 15;7(3):632-9.
10. Kalina T, Vaskova M, Mejstrikova E, Madzo J, Trka J, Stary J, Hrusak O. Myeloid antigens in childhood lymphoblastic leukemia: clinical data point to regulation of CD66c distinct from other myeloid antigens. *BMC Cancer.* 2005;5:38.
11. Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2019 Jan 10;133(2):130-136. doi: 10.1182/blood-2018-08-832105. Epub 2018 Nov 15.

12. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Jan 24;20(1):4.
13. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009 Jan;46(1):64-75. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.09.003.
14. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, Garcia-Manero G, Keating MJ, Andreeff M, Jeha S, Beran M, Verstovsek S, Pierce S, Letvak L, Salvado A, Champlin R, Talpaz M, Kantarjian H. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4396-40.
15. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, Rege-Cambrin G, Radich J, Hochhaus A, Apanovitch AM, Gollerkeri A, Coutre S. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2309-15.
16. Martinelli G, Papayannidis C, Piciocchi A, et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy for unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(6):1742-1753.
17. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics T, Delannoy A, Fegueux N, Fenaux P, Stamatoullas A, Vernant JP, Tournilhac O, Buzyn A, Reman O, Charrin C, Boucheix C, Gabert J, Lhéritier V, Fiere D. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 15;22(20):4075-86.
18. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JW, Fonatsch C, Heyll A, Voliotis D, Beck J, Lipp T, Munzert G, Maurer J, Hoelzer D, Thiel E; German Multicenter Trials of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002 Mar 1;99(5):1536-43.
19. Thomas X, Heiblig M. Diagnostic and treatment of adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol Oncol*. 2016 Sep;5(2):77-90.
20. Thomas DA. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2007;2007(1):435-443.

21. Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2001;15:21–36.
22. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive leukemia – results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood.* 2002;100:2357–2366.
23. Gleissner B, Gökbuğet N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR–ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood.* 2002;99:1536–1543.
24. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, et al. Kinase domain mutations of BCR–ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with *de novo* Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph<sup>+</sup> ALL) *Blood.* 2007;110:727–734.
25. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood.* 2004;103:4396–4407.
26. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, Ferrara F, Peta A, Ciulli S, Deplano W, Fabbiano F, Sica S, Di Raimondo F, Cascavilla N, Tabilio A, Leoni P, Invernizzi R, Baccarani M, Rotoli B, Amadori S, Mandelli F; GIMEMA Group. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood.* 2002 Feb 1;99(3):863-71
27. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph<sup>+</sup> ALL) *Cancer.* 2007;109:2068–2076.
28. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;125:3711–3719.
29. Leis JF, Stepan DE, Curtin PT, et al. Central nervous system failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI-571) *Leuk. Lymphoma.* 2004;45:695–698.
30. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring UJ, et al. Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph<sup>+</sup> ALL) treated with imatinib. *Blood.* 2004;103:1495–1498.

31. Radich JP. Molecular measurement of minimal residual disease in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2002;15:91–103.
32. Hofmann WK, Komor M, Hoelzer D, et al. Mechanisms of resistance to STI571 (imatinib) in Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2004;45:655–660.
33. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a Phase 2 study. *Blood.* 2007;110:2309–2315.
34. Le Jeune C, Thomas X. Antibody-based therapies in B-cell lineage acute lymphoblastic leukaemia. *Eur. J. Haematol.* 2015;94:99–108.
35. Ruiz-Llobet A, Gassiot S, Sarrate E, Zubicaray J, Dapena JL, Rives S, Sevilla J, Menárguez López Á, Panesso Romero M, Montoya C, Vagace JM, Molina Hurtado JR, García-Morín M, García Abós M, Mendoza Sánchez MC, Lendínez F, Palomo Moraleda P, Tallón M, González B, Urrutia E, Serna JV, Peláez Pleguezuelos I, Martínez Merino M, Ramos Elbal E, Orellana E, Benítez Muñoz H, Berruero R. Venous thromboembolism in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia under chemotherapy treatment. Risk factors and usefulness of thromboprophylaxis. Results of LAL-SEHOP-PETHEMA-2013. *J Thromb Haemost.* 2022 Jun;20(6):1390-1399.
36. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:7-12.