



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, filadelfia positivos y CD20 positivos, tratados en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI: Una serie de casos retrospectiva.

TESIS

Que para obtener el título
de

**Médico Especialista en
Hematología**

PRESENTA

Dra. Carmen Monserrat Avila Téllez

TUTORA DE TESIS

Dra. Nancy Delgado López

Ciudad de México, Agosto 2024



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.

DESCRIPCIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADORA:

Nancy Delgado López. Medica Adscrita al servicio de hematología

ADSCRIPCION: Hospital de Especialidades CMN SXXI

AREA DE TRABAJO: Hematología

TELEFONO: 5556276900 EXT 21410

CORREO: deln8@hotmail.com

ALUMNO:

Ávila Téllez Carmen Monserrat. Médico residente de hematología

ADSCRIPCION: Hospital de Especialidades CMN SXX

TELEFONO: 5611769912

CORREO: dra.avte15@gmail.com



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CE 00 014 934**
Registro COBATOÉXICA **00 CEI 033 3017003**

FECHA **Jueves, 06 de junio de 2024**

Doctor (a) NANCY DELGADO LOPEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, filadelfia positivos y CD20 positivos, tratados en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI: Una serie de casos retrospectiva**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

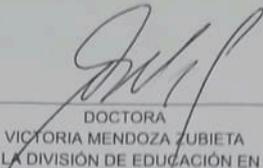
Número de Registro Institucional
R-2024-3601-176

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

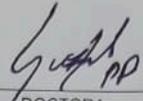
ATENTAMENTE

Maestra (a) CUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir



DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
MARIA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



M. EN C. NANCY DELGADO LÓPEZ
TITULAR PRINCIPAL
MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR
RAUL MARTINEZ CASTRO
JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"

 12 AGO 2024 

DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA:

Al estar redactando estos agradecimientos, me llena de emoción, quisiera agradecer a Dios por permitirme llegar hasta aquí.

Me gustaría también agradecer a cada una de las personas que me han acompañado hasta este punto de mi carrera, a mi esposo, mis hermanas, mis tíos y mis abuelos, en especial a mi abuelo quien hoy no puede ver concluido este sueño, pero fue mi principal motivación.

Sin embargo, este logro es dedicado a mi madre Catalina Téllez, es mi manera de decirle GRACIAS, por ser mi principal fortaleza, apoyo y motivación, pero sobre todo por el amor que me ha dado para enfrentar las adversidades que sean presentado.

A mi doctora Nancy Delgado por su apoyo para realizar este trabajo y por su paciencia y dedicación para la enseñanza.

Un agradecimiento a todos mis maestros que durante estos años compartieron sus conocimientos, en especial al Dr Fernando Rodriguez y Margarita Contreras, por sus palabras de aliento cuando más las necesite.

ÍNDICE GENERAL

1. Glosario.....	7
2. Resumen.....	8
3. Marco teórico:.....	9
4. Marco metodológico	
4.1 Planteamiento del problema.....	14
4.2 Justificación.....	14
4.3 Pregunta de investigación.....	15
4.4 Objetivo Primario.....	15
4.5 Objetivos Secundarios.....	15
4.6 Hipótesis.....	15
4.7 Material y métodos.....	15
5.. Aspectos éticos.....	21
6.. Recursos físicos, humanos y financieros.....	22
7.. Experiencia del grupo y tiempo en desarrollarse.....	23
8.. Resultados.....	23
9. Discusión.....	29
10. Conclusión.....	30
11. Referencias Bibliográficas.....	31

1. Glosario

CPH Células progenitoras hematopoyéticas

DHL Deshidrogenasa láctica

QT Quimioterapia

IT Quimioterapia intratecal

ITK Inhibidor de tirosin cinasa

EMR Enfermedad medible residual

Ph+ Filadelfia positivo

LCR Líquido cefalorraquídeo

LLA Leucemia linfoblástica aguda

OMS Organización Mundial de la Salud

ABL Gen Abelson

BCR Región del punto de ruptura

IS Escala internacional

RC Remisión completa

SG Supervivencia general

SLE Supervivencia libre de enfermedad

SNC Sistema Nervioso Central

TCPH Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas

2. RESUMEN

TITULO: Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, filadelfia positivos y CD20 positivos, tratados en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI: Una serie de casos retrospectiva.

La Leucemia Linfoblástica Aguda es una enfermedad hematológica heterogénea caracterizada por la transformación y proliferación clonal de células progenitoras linfoides en médula ósea, sangre periférica y sitios extra medulares. En población adulta, el 75% de los casos se desarrolla a partir de precursores de células de linaje B y presenta un pronóstico desfavorable debido a la existencia de factores de mayor riesgo en el momento del diagnóstico, además de morbilidades asociadas. La tasa de curación en adultos es sólo del 20% al 40%; la mayoría experimentan una recaída dentro de 1 año posterior a su diagnóstico, a partir del cual la mediana de supervivencia es de sólo 4 a 8 meses. En los últimos años se ha logrado un avance en el desenlace de los pacientes con LLA-B gracias a nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, aún continúa siendo un reto terapéutico la LLA en el adulto, ya que las tasas de curación son bajas 23%, basado en la literatura internacional, se conoce el beneficio en remisión completa, supervivencia global y supervivencia libre de falla, en aquellos pacientes con LLA CD20 positivos, quienes reciben quimioterapia + rituximab. Por otro lado, en el grupo de pacientes con LLA Ph+, se han conseguido respuestas notoriamente mejores con la adición de un ITK. Sin embargo, no se encuentra reportado en la literatura si el paciente con LLA Ph+ y CD20 positivo se beneficia de agregar a la quimioterapia ITK + rituximab.

OBJETIVO GENERAL: Evaluar la tasa de remisión completa en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda Ph+ y CD20+ tratados con o sin rituximab en el hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y METODOS: Se realizará un estudio una serie de casos retrospectiva y descriptiva en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda Ph+ y CD20+ tratados con o sin rituximab en el hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Se incluirán a pacientes que cursan con leucemia linfoblástica aguda Ph+ y CD20+ mayores de 18 años, hombres o mujeres, y se excluyeron a pacientes con expediente clínico incompleto, pacientes con diagnóstico no confirmado, CD20 negativo y pacientes con ausencia de cromosoma filadelfia.

RECURSOS FÍSICOS, HUMANOS Y FINANCIEROS: Para la realización de esta investigación, se contará con los siguientes recursos: Recursos Humanos: El presente proyecto de investigación estará a cargo de la Dra. Nancy Delgado López como investigadora principal, especialista en Hematología. Como investigador asociado la Dra. Carmen Monserrat Ávila Téllez, residente del curso de especialización en Hematología del hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI del IMSS. Personal de archivo para acceder a expedientes. Recursos Materiales: Equipo de cómputo con acceso a Office, STATA. Recursos Financieros: No se requiere apoyo económico adicional para este estudio.

CONCLUSIÓN: A pesar de los avances en el desenlace de los pacientes con LLA-B gracias a nuevas estrategias terapéuticas, continúa siendo un reto terapéutico la LLA en el adulto, dado que las tasas de curación son bajas, gracias a estos avances podemos observar beneficio al lograr remisión completa, supervivencia global y supervivencia libre de falla, en aquellos pacientes con LLA CD20 positivos, quienes reciben quimioterapia + rituximab, así como en el grupo de pacientes con LLA Ph+ tratados con ITK. Sin embargo en la literatura actual no encontramos reportado la combinación de QT + ITK+ Rituximab, por eso el interés de describir esta serie de casos de pacientes con LLA de precursores de estirpe B, Ph + y CD20 +, para conocer el tratamiento recibido, complicaciones y sobrevida libre de enfermedad.

3. MARCO TEÓRICO

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por la transformación y proliferación descontrolada de células progenitoras linfoides de estirpe B o T en la médula ósea, sangre periférica y en otros sitios extramedulares (1). En adultos, el 80% de los casos de LLA se origina a partir de células precursoras del linaje B y generalmente tiene pronóstico desfavorable, esto se asocia a la presencia de factores de riesgo alto en el momento del diagnóstico, así como a la existencia de otras enfermedades concomitantes.(2)

La LLA tiene una incidencia estimada de 1.57 casos por cada 100,000 habitantes al año. En 2020, representó el 4% de los casos de cáncer en hombres (aproximadamente 35,470 casos) y el 3% en mujeres (unos 25,060 casos) en los Estados Unidos (2). La edad de presentación más común para la leucemia linfoblástica es entre 1 y 4 años, y también se observa un pico de incidencia en adolescentes y adultos jóvenes (definidos como AYA, por sus siglas en inglés, que abarcan de 15 a 39 años). En adultos, esta enfermedad representa el 20% de las leucemias diagnosticadas. Aproximadamente el 60% de los casos se diagnostican antes de los 20 años de edad. (3)

En México existe un falta de registro poblacional, sin embargo se encuentran estudios descriptivos, realizados en el área metropolitana de la CDMX, donde se reporta una mediana de edad de 38 años y sugieren una prevalencia similar entre hombre y mujeres (4).

En términos de curación, sólo entre el 20% y el 40% de los adultos con LLA alcanzan la remisión completa a largo plazo. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes experimentan una recaída en el primer año después del diagnóstico, con una mediana de supervivencia de apenas 4 a 8 meses a partir de la recaída (5).

En América Latina, la incidencia de LLA es significativamente mayor en comparación con otras regiones del mundo, alcanzando tasas de hasta 120 casos por millón de habitantes al año. Este hecho sugiere la posibilidad de que existan diferencias biológicas en los pacientes de esta región en comparación con los de otras áreas del mundo. (4)

La presencia de alteraciones citogenéticas se relaciona con el pronóstico de estos pacientes. Las modificaciones en el número de cromosomas (hiperdiploidía, es decir de más de 50 cromosomas así como trisomías), se asocian como factores favorables. Por otro lado, existen translocaciones tales como t(12;21), t(9;22), t(4;11), t(1;19) así como hipodiploidias es decir menos de 44 cromosomas entre otras, que tienen repercusión en la respuesta al tratamiento y por ende en el pronóstico (6).

Las leucemias agudas se clasifican inmunológicamente según la célula progenitora de origen, diferenciándose en leucemias linfoblásticas y mieloblásticas. La caracterización fenotípica de las células se realiza mediante la identificación de marcadores de superficie e intracelulares específicos de cada linaje. La citometría de flujo es una técnica utilizada para determinar el fenotipo celular. Esta técnica se basa en la interacción antígeno-anticuerpo, donde los anticuerpos conjugados con fluorocromos se unen a proteínas específicas de la superficie celular. Posteriormente, estas células son expuestas a un haz de luz, y un sistema computarizado cuantifica el porcentaje de células que expresan los antígenos de interés, así como la intensidad media de fluorescencia (7).

La citometría de flujo, junto con el uso de anticuerpos monoclonales y el desarrollo de citómetros multiparamétricos, ha revolucionado la clasificación de muchas neoplasias, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Esta tecnología ha permitido observar que la transformación leucémica y la expansión clonal pueden ocurrir en diversas etapas de la maduración y diferenciación linfóide (7). Actualmente, existen más de 200 anticuerpos monoclonales (clusters de diferenciación, o CD) que identifican antígenos específicos de linajes

hematopoyéticos. Utilizando paneles de anticuerpos monoclonales relacionados con el estadio de maduración de las células B, se han subclasificado las LLA de precursores B en diferentes etapas según su grado de diferenciación y maduración. Para una clasificación precisa de las leucemias linfoblásticas, los paneles diagnósticos suelen incluir anticuerpos dirigidos a antígenos de células T (CD3, CD5, CD7) y de células B (CD10, CD19, CD20, CD22). La determinación del inmunofenotipo en adultos con LLA de novo es crucial para la clasificación, pronóstico y selección de tratamientos adecuados. Existe una relación cercana entre los subgrupos fenotípicos de LLA y las aberraciones moleculares y citogenéticas, que impactan en el pronóstico. Un fenotipo específico está marcado por la expresión de la molécula de superficie CD20 (7).

El CD20 es un marcador de células B identificado en 1980, presente en más del 95% de los linfocitos B en sangre y órganos linfoides. Las investigaciones han caracterizado a CD20 como una fosfoproteína de superficie celular, denominada B1, con un peso molecular de 35 kDa, fosforilada principalmente en residuos de serina y treonina. CD20 presenta tres isoformas (33, 35 y 37 kDa) y tres regiones hidrofóbicas principales de 53, 25 y 20 aminoácidos. Esta proteína se expresa en todas las etapas de la ontogénesis de las células B, excepto en las células pro B y las células plasmáticas (8). Pertenece a la familia de proteínas transmembrana de cuatro dominios, subfamilia A (MS4A). Estas proteínas están constituidas por dos bucles extracelulares, un bucle intracelular corto y los dominios citoplasmáticos N-terminal y C-terminal. Su estructura funciona como un transportador de membrana o canal iónico, regulando importantes procesos celulares. La familia MS4A y los genes que la codifican fueron identificados inicialmente al estudiar el marcador de células B CD20 (MS4A1) y la subunidad β del receptor de inmunoglobulina E de alta afinidad (MS4A2 o Fc ϵ RI β), los cuales comparten secuencias de aminoácidos. Esta familia de proteínas incluye miembros que se expresan en la superficie celular de subconjuntos específicos de leucocitos y desempeñan funciones clave en la regulación de la activación, crecimiento y desarrollo celular (9). El gen MS4A1, que codifica la molécula de superficie celular CD20, fue completamente clonado en 1988. Este gen consta de 8 exones y tiene una longitud de 16 kpb, localizándose en el cromosoma 11 en la posición q12-q13. Esta ubicación sitúa al gen CD20 cerca del sitio de la translocación t(11;14)(q13;q32), característica de ciertos subgrupos de neoplasias malignas de células B. Este sitio de translocación, denominado BCL1 (linfoma de células B 1), está separado del gen CD20 por al menos 50 kb de ADN, lo que sugiere que las alteraciones en la expresión de CD20 podrían estar relacionadas con esta translocación. (10). Además, CD20 se asocia tanto en la superficie celular como en el citoplasma con otras proteínas que contribuyen a la transducción de señales, formando complejos supramoleculares. CD20 está físicamente acoplado a la molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (MHCII), a CD40 y al Receptor de Células B (BCR). Estudios funcionales indican que CD20 es fisiológicamente necesario para la señalización eficiente del BCR en las células B, promoviendo la entrada de calcio esencial para el desarrollo, diferenciación y activación de los linfocitos B (11). Por otro lado el CD 20 muestra un papel importante en la organización del citoesqueleto de actina y en procesos biológicos dependientes de éste, como la migración y adhesión celular, regulando la recirculación de las células B en la sangre periférica, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos, así como su interacción con las células del estroma (12).

La expresión de CD20 en LLA B ha sido estudiada previamente en busca de una relación con el pronóstico de la enfermedad, en ensayos clínicos se ha encontrado que la expresión de CD20, cuando es positiva en al menos el 20% de las células, los pacientes han mostrado bajas tasas de remisión completa y supervivencia, independientemente del tratamiento recibido. La expresión de CD20 se ha vinculado con una mayor incidencia de recaída a los 42 meses y una menor supervivencia libre de eventos en pacientes adultos con cromosoma Filadelfia negativo que presentaban un recuento de glóbulos blancos superior a 30,000/ μ l y que recibieron un régimen de quimioterapia adaptado según la clasificación de riesgo de la enfermedad. Además, CD20 se ha asociado con un bajo recuento de plaquetas, mayor incidencia de enfermedad extramedular, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía

e infiltración del sistema nervioso central (13). Por este motivo, dicho marcador de superficie celular ha sido blanco de terapia con anticuerpos monoclonales.

En 1997 la Food and Drug Administration, (FDA), EE.UU., aprobó el primer anticuerpo monoclonal: el rituximab como uso clínico en el tratamiento de pacientes linfoma no hodgkin (LNH) de bajo grado folicular, refractario o en recaída(14). Este anticuerpo monoclonal tiene como función inducir apoptosis, así como citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos y muerte celular mediada por complemento (15). La adición de este fármaco a regímenes terapéuticos basados en hiper-CVAD en pacientes con LLA BCD20 positivo y Philadelphia negativo, mejoró significativamente las tasas de remisión completa a 3 años, así como la supervivencia global (16).

En pacientes jóvenes menores de 30 años diagnosticados con LLA B que no fueron tratados con Rituximab (un anticuerpo anti-CD20), la expresión de CD20 se relaciona con una mayor recurrencia de la enfermedad sistémica y menor supervivencia global. Sin embargo, en contraste con estos hallazgos, la expresión de CD20 parece ser más común en pacientes mexicanos comparados con caucásicos y no tiene valor pronóstico significativo. No se encontró correlación entre la expresión de CD20, la edad, el recuento de glóbulos blancos o las anomalías citogenéticas. Aunque los pacientes CD20 positivos tendían a tener peores resultados, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre pacientes con y sin expresión de CD20. (17)

La incorporación de rituximab (R) a los regímenes tradicionales de quimioterapia ha mostrado mejorar los resultados clínicos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje B (LLA-B) con expresión de CD20. Un estudio realizado por Thomas y colaboradores investigó el efecto de añadir rituximab al esquema HyperCVAD, en pacientes menores de 60 años con LLA-B recién diagnosticada y con expresión de CD20 en al menos el 20% de las células. Los resultados indicaron una mayor duración de la remisión completa (RC) y una mejor supervivencia global (SG) a tres años en el grupo que recibió rituximab en comparación con los que no lo recibieron. (18). En el estudio GMALL 07/2003, la adición de rituximab resultó en una mejora significativa en la enfermedad mínima residual (EMR) molecular al día 21 y en la SG a tres años en pacientes con LLA-B CD20+ en comparación con aquellos que no recibieron rituximab (19), cabe destacar que estos estudios fueron realizados en pacientes menores de 60 años. Sin embargo, en estudios que incluyeron a pacientes mayores de 60 años, no se observó un beneficio clínico significativo en términos de porcentaje de RC o SG con la incorporación de rituximab. Esto podría explicarse por la mayor tasa de mortalidad durante la fase de inducción en este grupo etario, lo que sugiere que el rituximab no es recomendado en pacientes mayores de 60 años (20).

El pronóstico de los pacientes con LLA también se encuentra estrechamente ligado a las alteraciones citogenéticas presentes. La hiperdiploidía, que es la presencia de más de 50 cromosomas, y ciertas trisomías se asocian con un mejor pronóstico. En contraste, translocaciones cromosómicas como t(12;21), t(9;22), t(4;11), t(1;19), así como las hipodiploidías (menos de 44 cromosomas), están relacionadas con una respuesta más pobre al tratamiento y, por lo tanto, con un pronóstico menos favorable. El cromosoma Filadelfia (Ph), identificado por la translocación t(9;22), es una anomalía genética común en la LLA de adultos. Esta translocación implica una unión entre el gen ABL1 del cromosoma 9 y un punto de quiebre en el cromosoma 22, formando el gen de fusión BCR-ABL1. Este gen produce una proteína con actividad tirosina quinasa, que promueve el crecimiento oncogénico. En la mayoría de los casos, esta proteína tiene un peso molecular de 190 kDa, aunque a veces puede ser de 210 kDa, esta última más típica de la leucemia mieloide crónica. (21)

La incidencia de LLA Ph+ aumenta con la edad, de acuerdo a la bibliografía a nivel mundial encontramos dicha alteración de la siguiente manera: 5% en personas menores de 20 años, entre el 15% y 30% en aquellos de 20 a 49

años, y más del 50% en personas mayores de 50 años. Históricamente, tener el cromosoma Filadelfia era un mal indicador, con una media de supervivencia de 8 meses. La quimioterapia reportaba mejores tasas de respuesta completa (RC) al rededor del 50-90%, pero escasos sobrevivientes a 5 años. (22)

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico era la mejor opción para intentar curar la enfermedad en pacientes que alcanzaban una remisión completa, debido a que reportaba una curación del 30-60% de los pacientes (23). Con la llegada de los ITK combinados con quimioterapia intensiva, el panorama cambió drásticamente, las tasas de remisión completa aumentaron, siendo superiores a la poliquimioterapia, sin mayor toxicidad y con una expectativa de vida a 5 años del 40 al 60% mejorando las posibilidades de realizar un TPH y aumentando la supervivencia general. Imatinib fue el primer ITK utilizado para dirigirse a la proteína formada por la fusión del gen BCR-ABL1 en LLA Ph+. Antes de la introducción del imatinib, las tasas de respuesta completa para la LLA Ph+ con quimioterapia eran del 64% al 83%, con una supervivencia media de aproximadamente un año; sin embargo imatinib en múltiples estudios demostró que mejoraba radicalmente las tasas de remisión completa y la supervivencia general, alcanzando hasta un 95%-100% de respuesta completa. La incorporación de los ITK durante la fase de inducción del tratamiento se considera actualmente el estándar de oro para tratar la LLA Ph+ (24). Esta estrategia ha mejorado significativamente las tasas de remisión completa y la supervivencia a largo plazo. Aunque no está claro si combinar quimioterapia con ITK puede ofrecer mejores resultados que un TPH alogénico en primera remisión, el TPH sigue siendo una opción viable si el paciente tiene un donante compatible. A pesar de estas mejoras, el desafío principal en LLA Ph+ sigue siendo la aparición de mutaciones en BCR-ABL1 que generan resistencia y conducen a recaídas, incluso después del TPH (25). Se ha observado que los pacientes que logran una enfermedad mínima residual (EMR) negativa de forma temprana, entre 3 y 5 meses después de iniciar la quimioterapia, tienen tasas de supervivencia libre de recaída similares ya sea que se sometan o no a un TPH.

Imatinib, aunque es un tratamiento efectivo para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) Filadelfia positiva (Ph+), presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, puede causar efectos secundarios gastrointestinales que se agravan al combinarse con otros medicamentos quimioterápicos, lo que puede llevar a una reducción en la adherencia al tratamiento y por tanto, una disminución de la dosis. En segundo lugar, muchos pacientes que no son candidatos para un trasplante alogénico de células madre (allo-HCT) y que recibieron imatinib para consolidación y mantenimiento, experimentaron recaídas al suspender el medicamento. Esto sugiere que, a pesar del uso de imatinib, el trasplante alogénico sigue siendo crucial para mejorar el pronóstico de estos pacientes. La supervivencia libre de recaída después de un TPH es mejor en pacientes sin niveles detectables del gen BCR-ABL. Por ello, todo paciente con LLA debe someterse a estudio para determinar presencia del gen de fusión BCR-ABL1, mediante enfoque citogenético y/o molecular, tras lo cual debe descartar transformación blástica de una Leucemia Mieloide Crónica.

Durante los últimos 20 años, se han desarrollado inhibidores de tirosina quinasa (ITK) de primera, segunda y tercera generación para tratar LLA Ph+. En estudios como el ensayo GRAAPH-2003, se demostró que imatinib mejoraba la supervivencia general a 4 años al 52%, en comparación con el 20% en ensayos anteriores donde solo se usaba quimioterapia. A pesar de estos avances, las recaídas y la resistencia a los medicamentos seguían siendo problemas comunes. Para abordar la resistencia, especialmente las mutaciones en el dominio quinasa ABL1, se introdujeron ITK de segunda generación como dasatinib y nilotinib. Dasatinib, con una potencia 300 veces mayor que imatinib, puede cruzar la barrera hematoencefálica, lo que le permite atacar la leucemia en el sistema nervioso central (26). Ensayos clínicos han demostrado que dasatinib puede ofrecer resultados comparables a imatinib, incluso sin necesidad de quimioterapia sistémica.

Sin embargo, las mutaciones como T315I siguen siendo un desafío, lo que llevó al desarrollo de ITK de tercera generación como ponatinib. Ponatinib ha mostrado ser más potente contra la tirosina quinasa BCR-ABL1 y puede superar la mutación T315I. La combinación de ponatinib con un régimen de quimioterapia intensa (HCVAD) ha producido tasas de supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG) superiores a las obtenidas con combinaciones de HCVAD con imatinib o dasatinib (27). Esta mejora se atribuye a la alta tasa de respuesta molecular completa lograda con ponatinib, sugiriendo que una respuesta molecular más profunda es un predictor de mejor supervivencia en pacientes con LLA Ph+.

La respuesta molecular se debe evaluar de acuerdo con la Escala internacional (IS) como la proporción de transcritos de BCR-ABL 1 a transcritos de ABL1, o a otros transcritos de control internacionalmente aceptados y debe expresarse e informarse como % BCR-ABL1, en una escala logarítmica (28). Hablamos de una remisión citogenética completa (CCyR) cuando el BCR-ABL1 es \leq a 1% . Se define como Respuesta Molecular Mayor (RMM ó RM3) a un transcrito \leq o igual al 0.1%. Un nivel de transcrito \leq o igual a 0.01% se define como RM4 y a partir de este logaritmo se define respuesta molecular profunda (RMP) (29).

En resumen, aunque imatinib marcó un avance significativo en el tratamiento de LLA Ph+, las limitaciones en cuanto a efectos secundarios y resistencia han impulsado el desarrollo de ITK más potentes y efectivos, mejorando significativamente las tasas de supervivencia y remisión en estos pacientes.

Respecto a los pacientes con LLA PH + CD 20+, no hay estudios que hablen sobre el beneficio de agregar rituximab a la quimioterapia con un TKI, sin embargo en la bibliografía hay evidencia que en pacientes con CD 20 positivo el uso de rituximab mejora significativamente las tasas de remisión, como se menciona anteriormente.

4. MARCO METODOLÓGICO

4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LLA en adultos tiene gran importancia con respecto a la caracterización de la enfermedad, el pronóstico y la delimitación del tratamiento. La estrecha asociación entre los subgrupos fenotípicos de LLA con aberraciones citogenéticas y moleculares particulares explica en parte la importancia pronóstica. Un ejemplo incluye la coexpresión de marcadores mieloides (p. ej., CD13, CD33) en un paciente mayor con LLA de células precursoras B ya que en algunos casos se asocia con cromosoma Filadelfia. Los que se han visto mas asociados con cromosoma filadelfia son: D66 y CD13. La adición del Inhibidor tirosin cinasa a la quimioterapia para pacientes con LLA Ph positiva ha mejorado drásticamente los resultados. También se ha explorado la incorporación de otros agentes blanco, como es el caso de rituximab, el cual es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido al antígeno de superficie CD20, que induce citólisis dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos y apoptosis. La incorporación de rituximab a los regímenes de quimioterapia, en LLA CD20 positivas, ha mejorado significativamente las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad . Estudios basados en análisis multivariados, han identificado algunos factores independientes de mal pronóstico en LLA, que impactan en la supervivencia libre de evento, como el recuento de leucocitos superior a $30 \times 10^9 / L$, la presencia del cromosoma Filadelfia y la positividad de CD20. En la literatura internacional se ha evaluado la supervivencia global en pacientes con cromosoma filadelfia positivo tratados con ITK, así como los pacientes con CD20 positivo tratados con anticuerpos monoclonales, ambos con un respuesta muy favorable a dicha terapia; sin embargo no se ha reportado en la literatura, el uso conjunto de dichas terapias en pacientes que presentan ambas. En nuestro hospital contamos con ITK y anticuerpos monoclonales, sin embargo no existe un análisis que indique si la combinación de anticuerpos monoclonales e ITK mejore la supervivencia global, en pacientes con LLA de estirpe-B, Ph+, CD20 positivos.

4.2 JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se ha logrado un avance en el desenlace de los pacientes con LLA-B gracias a nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo aun continua siendo un reto terapéutico la LLA en el adulto, ya que las tasas de curación son bajas 23%, basado en la literatura internacional, se conoce el beneficio en remisión completa, supervivencia global y supervivencia libre de falla, en aquellos pacientes con LLA CD20 positivos, quienes reciben quimioterapia + rituximab.

Por otro lado en el grupo de pacientes con LLA Ph+, se han conseguido respuestas notoriamente mejores con la adición de un ITK. Sin embargo no se encuentra reportado en la literatura si el paciente con LLA Ph+ y CD20 positivo se beneficia de agregar a la quimioterapia ITK + rituximab.

Por esta razón el interés de describir esta serie de casos con LLA de precursores de estirpe B, Ph positivos y CD20 positivos, con respecto al tratamiento que han recibido y su desenlace. La relevancia radica, en que si no se encuentra diferencia en el desenlace, en los pacientes adultos con LLA Ph+ CD20+, se podría omitir el anti-CD20 y llevar a menor inmunosupresión y riesgo de infecciones.

4.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es la tasa de remisión completa de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, filadelfia positivos y CD20 positivos, tratados en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI ?

4.4 OBJETIVO PRIMARIO

1. Evaluar la tasa de remisión completa en pacientes LLA Ph+ y CD20+, tratados con o sin rituximab.

4.5 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Evaluar la tasa de recaída en pacientes LLA Ph+ y CD20 +, tratados con o sin rituximab en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Determinar la frecuencia de pacientes con LLA Ph+ y CD 20 +, tratados con o sin rituximab que logran llegar a tratamiento con TCPH en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.
3. Evaluar la tasa de recaída a SNC en los pacientes con LLA Ph+ y CD 20+ tratados con o sin rituximab en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

4.6 HIPÓTESIS

En los pacientes con LLA Ph +/ CD 20+, el agregar un anticuerpo monoclonal anti CD20 a la quimioterapia + el ITK no logra mayores tasas de remisión completa.

4.7 MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño del estudio:

Serie de casos retrospectiva y descriptiva

- Universo de estudio:

El presente estudio se llevará a cabo en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

- Población de estudio:

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado por inmunofenotipo y cariotipo de Leucemia Linfoblástica Aguda Filadelfia positivo, con CD20+, del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI que recibieron quimioterapia con o sin rituximab.

- Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico confirmado por inmunofenotipo y cariotipo de Leucemia Linfoblástica Aguda con CD20+, Filadelfia positivo.
2. Mayores de 18 años.
3. Hombres o mujeres.

- Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico no confirmado por inmunofenotipo de Leucemia Linfoblástica.
2. Pacientes cromosoma Filadelfia negativo.
3. Pacientes CD20 negativo

- **Criterios de eliminación:**

No contar con información sobre diagnóstico, tratamiento y evolución en expediente clínico.

- **Descripción del estudio:**

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo. Los datos serán recopilados por los investigadores de los registros médicos físicos y electrónicos de los pacientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- **Métodos estadísticos:**

Las variables cualitativas se describirán con frecuencia. Las variables cuantitativas se someterán a prueba de Shapiro Wilk por tratarse de una muestra menor a 50. Si su distribución es no normal, se describirán con medianas y límites y si la distribución es normal con media e intervalo de confianza. La remisión completa se reportará con frecuencia. Se utilizara SPSS versión 29.0.1.0.

- **Variables:**

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo de vida desde el nacimiento.	Año de vida del paciente al momento del estudio.	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Condición orgánica, masculina o femenina.	Se clasificará como femenino o masculino	F – M

Leucocitos al diagnóstico	Cuantitativa continua	Número de leucocitos al diagnóstico	<p>Recuento de leucocitos en primer biometría hemática tomada en la unidad.</p> <p>Leucopenia: $< 4 \times 10^3/L$</p> <p>Normal: $4 - 10 \times 10^3/L$</p> <p>Leucocitosis: $> 10 \times 10^3 /L$</p>	<p>Leucopenia</p> <p>Normal</p> <p>Leucocitosis</p>
Plaquetas al diagnóstico	Cuantitativa continua	Número de plaquetas al diagnóstico	<p>Recuento de plaquetas en primer biometría tomada en la unidad.</p> <p>Normal: $150-450 \times 10^3 /L$</p> <p>Trombocitopenia : $< 150 \times 10^3 /L$</p>	<p>Normal</p> <p>Trombocitopenia</p>

Fecha de diagnóstico	Cuantitativa continua	Fecha en que se realizó diagnóstico de LLA.	Tiempo transcurrido desde diagnóstico de LLA.	Meses
Infiltración a SNC al diagnóstico	Cualitativa dicotomica	Infiltración de células linfoblásticas a SNC.	Presencia de linfoblastos en LCR.	SNC1 SNC2 SNC3

Inmunofenotipo	Cualitativa politómica	Técnica utilizada para estudiar presencia o ausencia de antígenos leucocitarios por citometría de flujo.	<ul style="list-style-type: none"> - Pre B (expresión de CD19 ±, CD10 sin expresión de Ig de superficie). - B madura (expresión de CD19+, CD10+, CD20+ e Ig de superficie). - T (expresión de CD3 citoplasmático o superficie +/- CD4+ o CD8+). - ETP (expresión CD7 y CD117+, HLADR+, CD13+, CD33+ o CD11b). 	Pre B B madura T ETP
CD20+	Cualitativa dicotómica	Medición por inmunofenotipo CD20 con resultado positivo en LLA.	Presencia de marcador CD20 >20% por inmunofenotipo.	Si – No
Cariotipo	Cualitativa politómica	Análisis numérico y estructural de cromosomas.	<ul style="list-style-type: none"> - Normal (46XY o 46XX) - Philadelphia (t 9;22) - Rearreglo MLL (t 4;11) - Complejo (5 o más alteraciones). - Hipodiploidía (<44). - Hiperdiploidía (51- 65). 	Normal Philadelphia Rearreglo MLL Complejo Hipodiploidía Hiperdiploidía Otro No evaluable

			<ul style="list-style-type: none"> - Otro (ninguno de los anteriores). - No evaluable (no realizado o no valorable). 	
Fecha de inicio de tratamiento	Cuantitativa continua	Fecha en que inicio quimioterapia de inducción.	Tiempo transcurrido desde inicio de quimioterapia de inducción.	Meses
Uso de Rituximab	Cualitativa dicotómica	Administración de Rituximab durante quimioterapia.	Si No N/A (paciente CD20 negativo)	Si No N/A
EMR posterior inducción	Cualitativa dicotómica	Medición de EMR posterior a quimioterapia de inducción a la remisión por citometría de flujo.	Medición de EMR posterior a quimioterapia de inducción a la remisión por citometría de flujo: Negativa: $\leq 0.01\%$ Positiva: $> 0.01\%$	Negativa Positiva
Fecha de remisión	Cuantitativa continua	Fecha en que se documentan ausencia de linfoblastos circulantes, no enfermedad extramedular, HTL y $<5\%$ de blastos en médula ósea.	Tiempo transcurrido desde que se documentaron: <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de linfoblastos circulantes ni enfermedad extramedular. - $<5\%$ de blastos en médula ósea. 	Meses

Trasplante de médula ósea	Cualitativa Dicotomica	Procedimiento por el que un paciente recibe CPH sanas para reemplazar sus propias células.	Realización de trasplante alogénico de CPH: - No (no aceptado) - Realizado (TMO ya realizado).	SI NO
Fecha de trasplante de médula ósea	Cuantitativa continua	Fecha en que se realiza infusión de CPH.	Tiempo transcurrido desde infusión de CPH.	Meses
Hipertransaminasemia	Cuantitativa continua	Elevación 3 veces el límite superior normal de AST o ALT	Elevación de AST o ALT Grado 1 y 2: Elevación >1.5 x de la basal si era anormal y >3.0 - 5.0 X del nivel basal si era normal. Grado 3: Elevación >5.0 -20.0 X del nivel basal (sin importar si era normal o anormal). Grado 4: Elevación >20.0 X del nivel basal (sin importar si era normal o anormal). Grado 5: muerte atribuida a toxicidad. Sin toxicidad.	Grado 1 y 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5 Sin toxicidad

5. ASPECTOS ÉTICOS

Valor científico: El presente protocolo de investigación aportará información valiosa para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda Filadelfia positivo y CD20+, lo cual se verá reflejado en una mejora en la calidad de vida del paciente, así como disminuir los efectos adversos asociados a su uso.

Valor social: El beneficio de obtener esta información puede traducirse en una probable mejora en el tratamiento y pronóstico de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda Filadelfia positivo y CD20+.

En el presente proyecto el procedimiento va de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Así mismo, los investigadores se apegarán a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

La información recibida se manejará con base en la legalidad, honestidad, lealtad imparcialidad y eficiencia, dicha información nunca será utilizada con fines de lucro, uso personal o de terceros, con el compromiso a la protección de la información como propia, asumiendo la responsabilidad del resguardo y protección, así como el apego y respeto a los principios éticos universales en la práctica médica como son la beneficencia, equidad, autonomía, confidencialidad, respeto, dignidad, solidaridad, honestidad, lealtad y justicia, valores que serán pilar básico para el desarrollo de esta investigación en el manejo de los datos obtenidos para su realización.

Selección de pacientes: Respecto a la selección de los participantes, ésta se realizará de manera equitativa, cumpliendo los criterios de inclusión, sin preferencia de grupo social o cultural, o étnico, con los datos obtenidos en el expediente clínico electrónico.

Este protocolo será sometido a revisión ante el Comité Local de Investigación y Ética en investigación en el IMSS para su realización.

Confidencialidad y privacidad de la investigación: la información obtenida del expediente clínico electrónico se resguardará de acuerdo a la confidencialidad de la información personal en conformidad con el artículo 21 fracción VIII de la Ley General de Salud. Medidas para mantener la confidencialidad de la información.

La información obtenida por medio del instrumento de recolección de información será codificada por medio de una base de datos donde no se incluirá nombre o datos personales de los pacientes, cada participante se asignará con un número donde los datos obtenidos se analizarán por medio de variables que protegerán la confidencialidad del paciente. El tratamiento de los datos se realizará mediante la revisión de los expedientes clínicos electrónicos el cual se recolectará por medio de las investigadoras, quienes posteriormente vaciarán los datos obtenidos en un programa estadístico en donde se codificarán las variables para la realización del análisis de datos.

Riesgo de la investigación: Dentro de la clasificación de riesgo, de acuerdo con lo estipulado en el artículo 17 sección II de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la realización de este estudio se considera sin riesgo debido a que no se someterá a los pacientes a algún tipo de procedimiento, la información se obtendrá mediante la revisión del expediente clínico electrónico. Los resultados serán agrupados por medio de un programa estadístico donde los datos obtenidos se codificarán por medio de variables que protegen la confidencialidad del paciente.

6. RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

- A. Los datos de los pacientes serán tomados de sus expedientes clínicos, incluyendo el expediente físico y electrónico, todos los datos serán recabados por los investigadores. No se requerirá apoyo económico para este estudio, se utilizarán recursos humanos y materiales del IMSS.
- B. Recursos humanos: los investigadores.
- C. Recursos financieros: no se requirieron.
- D. Recursos materiales: expediente electrónico, archivo.
- E. Infraestructura: el estudio será realizado dentro de las instalaciones del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

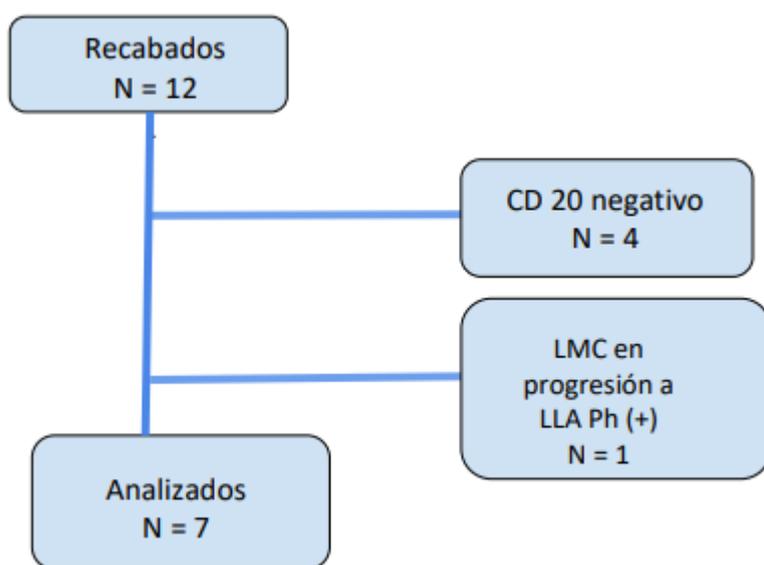
7. EXPERIENCIA DEL GRUPO

El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia en la Ciudad de México. El servicio de hematología posee un amplio conocimiento sobre las leucemias agudas, cuenta con personal capacitado para el manejo de dicha patología, así como una clínica especializada. Utiliza tratamientos apegados a guías internacionales, se mantiene en constante actualización sobre los nuevos tratamientos y tiene una amplia experiencia y conocimiento sobre las complicaciones y la evolución de los pacientes.

8. RESULTADOS

Se recabaron un total de 12 pacientes diagnosticados entre el 2013 - noviembre 2023. De los cuales 4 pacientes fueron descartados por ser CD20 (-). Un paciente fue descartado por ser una LMC en progresión a LLA, en total se analizaron 7 pacientes, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión (pacientes con diagnóstico de LLA Ph + CD 20+). (Figura 1).

Figura 1. Pacientes estudiados



Características de la población estudiada:

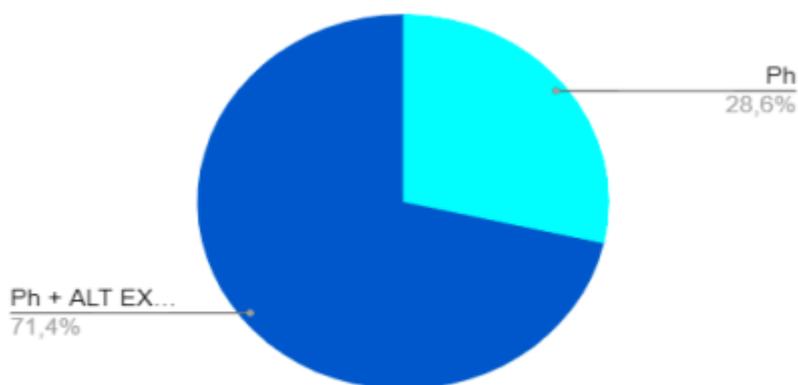
Los datos demográficos y las características clínicas de los pacientes al diagnóstico se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 38 años (19-73), la mayoría de los pacientes estuvieron situados dentro del grupo AYA. En cuanto al sexo, se encontró un predominio importante de mujeres 85.7% comparado con solo 14.3 % de hombres, sin embargo, por ser pocos pacientes este dato no tiene fortaleza. De las características por laboratorio la mediana de hemoglobina 9.1 g/dL (3.7-12.6), la mediana de glóbulos blancos fue de 80.4 10^3 (6.2- 466), la media de plaquetas 53 $10^3\mu\text{m}$ (29- 110), la mediana DHL 1152 U/L (401- 3061). Adicional incluimos la mediana de dosis de rituximab administradas las cuales fueron 14 dosis (6-16).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

CARACTERÍSTICAS	MEDIANA (rangos)
EDAD (años)	38 (19-73)
HEMOGLOBINA (g/dL)	9.1 (3.7-12.6)
LEUCOCITOS (10^3)	80.4 (6.2- 466)
PLAQUETAS ($10^3\mu\text{m}$)	53 (29- 110)
DHL (U/L)	1152 (401- 3061)
DOSIS RITUXIMAB	14 (6-16)

Características de la enfermedad

De las características de propias de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda Ph + y CD 20 +, a la realización del cariotipo se encontró que en el 28.6% (n=2) de los pacientes se presentó como única alteración traslocación (9:22), mientras que en el 71.4% (n=4) tenían cariotipos complejos, es decir presencia de tres o más aberraciones cromosómicas.



Gráfica 1. Distribución de las alteraciones citogenéticas.

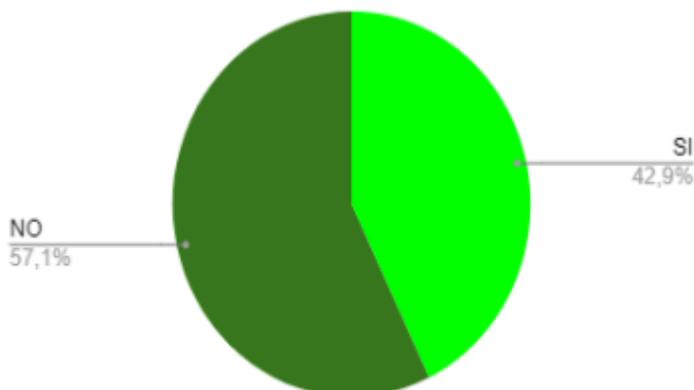
Quimioterapia y evaluación de la respuesta.

En nuestra muestra de pacientes el 85.7% (N =6) de los pacientes, logró una respuesta completa, posterior a la inducción a la remisión solo el 14.3% (N=1) no la obtuvo. La mayoría de estos pacientes recibió esquema de quimioterapia intensa como inducción a la remisión, aunque hubo una diversidad en los esquemas de quimioterapia utilizados, encontramos que el esquema HCVAD fue el más común, utilizado en el 42.9% (N=3) de los casos, seguido por los esquemas OPAL 28.6% (N=2), CALGB 14.3% (N=1) y otros 14.3% (N=3), este ultimo fue esquema de baja intensidad, debido a que nuestra paciente presentaba edad mayor a 65 años y múltiples comorbilidades asociadas, por lo que se decidió dar el beneficio de esteroide asociado a ITK. (Grafica 2).



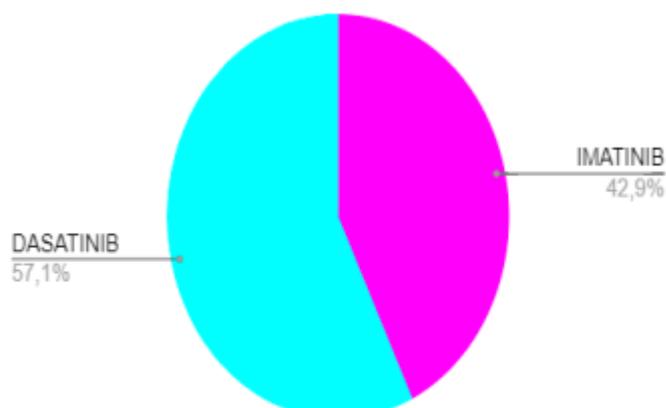
Gráfica 2. Distribución de los esquemas de quimioterapia.

Del total de los pacientes el 57.1% (N=4) recibió tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD20. (Grafica 3).



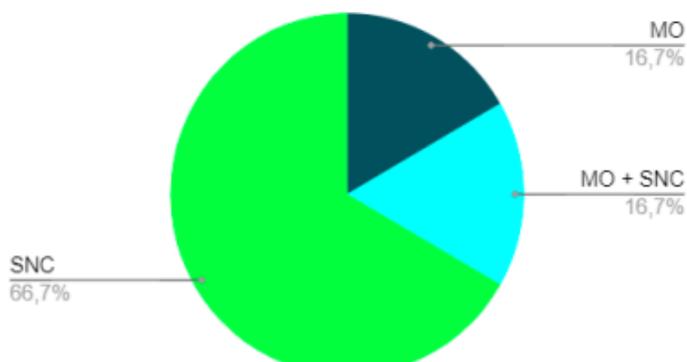
Gráfica 3. Uso de rituximab asociado a quimioterapia.

El 100% de los pacientes analizados, recibió ITK, desde la inducción a la remisión, de los cuales el 42.9% (N=3) utilizó Imatinib a dosis de 400mg/día, uno de los pacientes quien también recibió quimioterapia de baja intensidad, utilizó dosis ajustadas a 100mg/día de Imatinib debido a la poca tolerancia y por sus comorbilidades asociadas no pudo recibir un ITK de segunda generación. El resto de los pacientes es decir el 57.1% (N=4) recibió un ITK de segunda generación a base de dasatinib 50mg/día. (Grafica 4).



Gráfica 4. Distribución del uso de ITK.

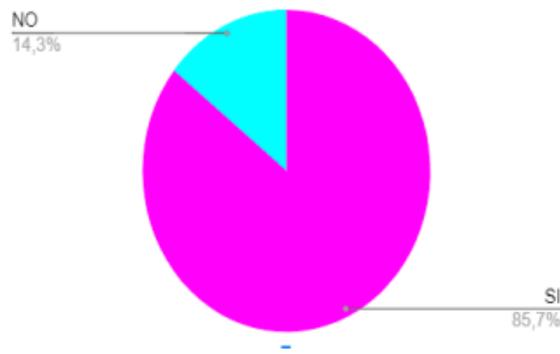
Se destacó una alta tasa de recaída durante la consolidación ya que el 85.7% (N=6) de los pacientes experimentó recaída. Del subgrupo de pacientes con recaída, el 66% (N= 4) fueron aisladas a SNC, mientras el 16.66% (N=1) ocurrieron en la médula ósea y otro 16.66% (N=1) en médula ósea + SNC. No se reportaron recaídas extramedulares. (Grafica 5).



Gráfica 5. Distribución de las recaídas.

De los 6 pacientes que presentaron recaída el 50 % (N=3), recibió esquema de quimioterapia intensiva más un antiCD20. Así mismo de estos pacientes que tuvieron recaída al 14.3% (n=1) se le detectó la mutación T315I, y el 85.7% (n=7) no fue posible realizar estudio mutacional.

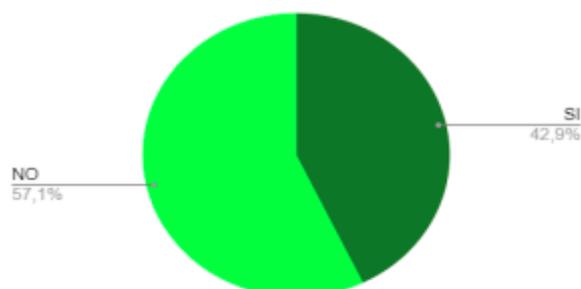
Como parte del seguimiento, se evaluó en el 100% de nuestros pacientes la respuesta molecular con PCR cuantitativo en escala internacional a los 3 meses, de manera llamativa el 85.7% (N=6) alcanzaron la respuesta molecular no detectable a 4.5 log. y el 14.3% (N=1) presentó falla franca al ITK con un BCR-ABL1 en 29.8% IS. (Gráfica 6).



Gráfica 6. RMC a los 3 meses.

Sin embargo, a pesar de la excelente respuesta molecular temprana a los 12 meses, solo el 14.3% (n=1) mantuvo una respuesta molecular no detectable a 4.5 log. y el 85.7% (n=6) restante presentó falla al ITK. Se observó que el paciente que logró alcanzar una respuesta molecular completa no detectable a 4.5 log. a los 12 meses, fue tratado con esquema de quimioterapia intensiva a base de HCVAD, se le dieron 8 dosis de rituximab así como ITK de 2da generación, este último implementado desde la inducción a la remisión.

Todos los pacientes al ser filadelfia positivo, presentaban indicación para trasplante, por lo que fueron presentados a TCPH, sin embargo, observamos que solo el 42.9% (n=3), tuvieron TCPH, el resto (n=4) 57.1%, no recibieron TCPH, debido a que el 14.1 % (n=1) no aceptó TCPH, otro 14.2% (n=1) no tuvo donador, otro 14.2% (n=1) no fue candidato a TCPH, por edad mayor a 65 años y un 14.4% (n=1) se encuentra en espera de TCHP. (Gráfica 7).



Gráfica 7. Consolidación con TCPH.

Efectos adversos.

El 100% de los pacientes en esta muestra presento fiebre y neutropenia, sin diferencia entre los pacientes a los que se aplicó antiCD20 (tabla 2), cursaron con leves complicaciones, ninguno de los pacientes requirió de la unidad de cuidados intensivos y no se presentaron muertes tempranas, derivadas a este evento (tabla 3).

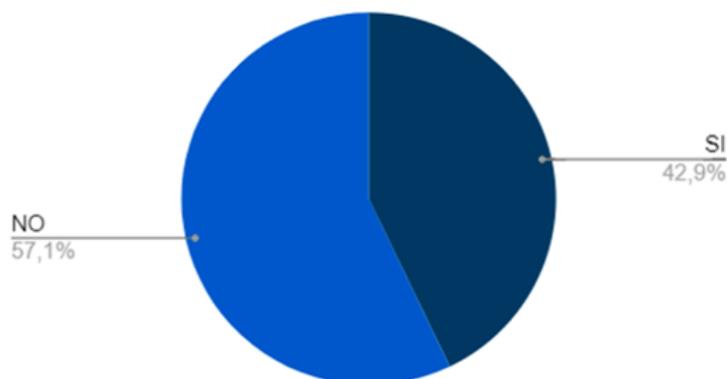
Tabla 2. Presentación de fiebre y

FIEBRE Y NEUTROPENIA		
SI	n= 7	100 %
NO	n= 0	0 %
TOTAL	n= 7	100%

Tabla 3. Muerte temprana.

MUERTE		
NO	n= 7	100 %
SI	n= 0	0 %
TOTAL	n= 7	100%

La tasa de mortalidad entre los pacientes estudiados fue del 42.9% (n=3). (Grafica 8). La muerte más temprana se registró a los 4 meses del diagnóstico y fue asociada a hemorragia intracraneal, la segunda muerte se registró a los 14 meses del diagnóstico, este paciente había logrado respuesta molecular no detectable al año de tratamiento desafortunadamente no contó con donador para poderse consolidar con TCPH y la tercera muerte fue registrada a los 21 meses de diagnóstico, quien presentó recaída a los dos meses post- trasplante. La mediana de supervivencia fue de 26 meses (4 -131).



Gráfica 8. Mortalidad

9. DISCUSIÓN

El propósito de este reporte de casos clínicos es reunir información sobre la tasa de remisión completa en pacientes adultos con LLA estirpe B Ph+ y CD20 +, debido a que en la literatura mundial encontramos escasa información sobre la combinación de quimioterapia convencional, aunada a un anticuerpo monoclonal ANTI CD20 y un ITK, puesto que los posibles beneficios son inciertos y existe el riesgo de inmunosupresión prolongada y complicaciones infecciosas graves.

Se recabaron un total de 12 pacientes, sin embargo 4 pacientes fueron descartados por ser CD20 (-) y uno fue descartado por ser una LMC en crisis blástica linfoide, en total se analizaron 7 pacientes, la mayoría situados dentro del grupo AYA, dado que la mediana de edad fue de 38 años, esto contrasta claramente con lo mencionado en la literatura a nivel mundial, la cual refiere que el cromosoma Ph+ incrementa su frecuencia en los mayores de 50 años (1). La mediana de hemoglobina (N= 9.1), leucocitos (N= 80.4), plaquetas (N= 53), DHL (N= 1152), y dosis de rituximab (14) refleja la heterogeneidad de las características clínicas de los pacientes, lo que coincide con lo referido por el momento en la literatura, en la que se menciona que la LLA filadelfia positivo y CD20 positivo no muestra un predominio de sexo, edad u homogeneidad en la cifra de células hematopoyéticas.

En el 71.4% presentaron anomalías citogenéticas adicionales, como cariotipo complejo y t(3.21), lo cual se puede interpretar como un signo de inestabilidad cromosómica, peor pronóstico y mayor posibilidad de resistencia a los ITK. (2).

La administración de Rituximab no cambió el pronóstico, ni incrementó complicaciones infecciosas en los pacientes. Se observó que el régimen de quimioterapia más utilizado fue HCVAD (42.9%), seguido por OPAL (28.6%), CALGB (14.3%), y otros (14.3%), estos esquemas fueron ajustados de acuerdo a las comorbilidades observadas en los pacientes, esta variabilidad en los tratamientos refleja la personalización de las terapias en función de las comorbilidades de cada paciente. El 42.9% de los pacientes fueron tratados con Imatinib, mientras que el 57.1% recibió Dasatinib, como primera línea dado que no estaba contraindicado por comorbilidades y/o efectos adversos. El análisis de la respuesta terapéutica mostró que 85.4% de los pacientes alcanzaron una respuesta completa molecular no detectable a 4.5 log. a los 3 meses, lo que coincide con lo descrito en la literatura a nivel mundial, donde se ha evidenciado que el añadir un ITK desde la inducción, mejora significativamente la respuesta post inducción (3). Sin embargo, se observó una alta tasa de recaídas durante la fase de consolidación, con el 85.7% de los pacientes experimentando recaídas, de las cuales el 66.66% fueron localizadas en el SNC, y el resto en la médula ósea y combinadas SNC-médula ósea, de esta muestra estudiada solo el 14.3% ha logrado mantener una respuesta molecular completa, sin presentar recaídas medulares ni extramedulares, es llamativo debido a que ha superado la mediana de supervivencia, no se ha realizado TCPH, sin embargo a dicho paciente se otorgó tratamiento desde la inducción a la remisión con ITK de segunda generación (dasatinib), cabe mencionar que es el único ITK que puede penetrar a SNC, lo cual podría abrir nuevas líneas de investigación. Durante la recaída, el 14.3% de los pacientes presentó la mutación T315I, mientras que en el 85.7% no se pudieron realizar las mutaciones. Llama la atención que conforme a lo ya establecido, las recaídas en los pacientes con LLA son más frecuentes a médula ósea, sin embargo aunque la muestra es pequeña en estos pacientes se observa una alta recurrencia de recaída a sistema nervioso central, a pesar de recibir punciones lumbares de acuerdo al esquema, por lo que sería importante darle seguimiento a este estudio con nuevos pacientes para corroborar la tasa elevada de recaída a sistema nervioso central y evaluar si es necesario el incremento de punciones lumbares profilácticas.

Así mismo el 71.42% de los pacientes perdieron la respuesta molecular al año de tratamiento, lo que también coincide con la literatura del reto que es mantener supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.

El TCPH se realizó en el 42.9% de los casos; las razones para no recibir TCPH incluyeron la falta de donante, no aceptación del tratamiento y el factor edad.

Todos los pacientes experimentaron fiebre y neutropenia. No se reportaron muertes tempranas en esta cohorte. La mortalidad en el grupo fue del 42.9%, con una supervivencia del 57.1% durante el periodo de seguimiento.

10. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio resaltan la complejidad en el manejo de LLA Ph + y CD20 +, el rituximab no se asoció con una mayor incidencia de infecciones o mortalidad temprana. Aunque no se observa ningún beneficio significativo, hay una tendencia hacia una mejor SG con la adición de rituximab al tratamiento estándar de la LLA de células B CD20 + Ph +.

Se observa la necesidad de implementar estrategias terapéuticas efectivas para prolongar la respuesta molecular completa y reducir las tasas de recaída, especialmente en el SNC. Los resultados resaltan la necesidad de acceso a terapias avanzadas, como ITK de segunda (dasatinib) o tercera generación (ponatinib) y agentes bi-específicos (blinatumomab), para abordar las recaídas y poder llevar a mayor número de pacientes a un TCPH. Además, la personalización del tratamiento basado en el perfil genético y clínico del paciente es crucial para mejorar los resultados terapéuticos. En nuestro medio no tenemos acceso a fármacos de alto costo, por lo que todo paciente que alcance una RC deberá ser llevado a TCPH.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Malard F, Mohty M. Leucemia linfoblástica aguda. *Lanceta* 2020; 395:1146.
2. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355-366.
3. Heterogeneity of hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996;2:213-224.
4. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;15:1535-1548.
5. Middleton O, Wheadon H, Michie AM. Molecular aspects of Innate Immunity. Classical Complement Pathway. En: Ratcliffe MJH, editor. *Encyclopedia of Immunobiology*. Oxford: Academic Press; 2016. p. 321-3.
6. Prevodnik VK, Lavrenčak J, Horvat M, Novakovič BJ. The predictive significance of CD20 expression in B-cell lymphomas. *Diagn Pathol*. 2011;6:33.
7. Esteban RE, Christianne B, Alvaro A, Demichelis-Gómez R. Prognostic Effect of CD20 Expression in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(5):361-7.
8. Levato L, Molica S. Rituximab in the management of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(2):221-6
9. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1645-66.
10. Kirtane K, Lee SJ. Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies. *Blood*. 2017;130(15):1699-705.
11. Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, Clark EA, Ledbetter JA. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J*. 1988;7(3):711-7.
12. Pavlasova G, Borsky M, Svobodova V, Oppelt J, Cerna K, Novotna J, et al. Rituximab primarily targets an intra-clonal BCR signaling proficient CLL subpopulation characterized by high CD20 levels. *Leukemia*. 2018;32(9):2028-31
13. Bychkov A, Jung CK. Aberrant expression of CD20 in thyroid cancer and its clinicopathologic significance. *Hum Pathol*. 2018;71:74-83. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.
14. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 2005; 130:489
15. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002; 100:2357.

16. Chiaretti S, Foa R. Management of adult Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2015; 406-413
17. Soverini S, Vitale A, Poerio A, Gnani A, Colarossi S, Iacobucci I, et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients already harbor BCR-ABL kinase domain mutations at low levels at the time of diagnosis. *Haematologica* 2011;96(4):552-557.
18. Farhad Ravandi. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2019; 133 (2): 130–136.
19. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives. *Cancer* 2011; 117: 1583–1594.
20. Farhad Ravandi. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2019; 133 (2): 130–136.
21. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2016;128(4):504-507.
23. Pilleux L, Navarro G, Puga B, et al. Leucemia Linfoblástica Aguda PhiladelphiaPh (+): Resultados en Hospitales Públicos de Chile en la Era de Inhibidores de Tirocin-kinasa (ITK). XIX Congreso Chileno de Hematología. Puerto Varas 2014.
24. De Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, Réa D, Cayuela JM, Vekemans MC, Reman O, Buzyn A, Pigneux A, Escoffre M, Chalandon Y, MacIntyre E, Lhéritier V, Vernant JP, Thomas X, Ifrah N, Dombret H; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1408-13. doi: 10.1182/blood-2006-03-011908. Epub 2006 Oct 24. PMID: 17062730.
25. Ottmann OG, Pfeifer H. First-line treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Curr Opin Oncol*. 2009 Jun;21 Suppl 1:S43-6. doi: 10.1097/01.cco.0000357476.43164.6b. PMID: 19561414.
26. Shen S , Chen X , Cai J, et al. "Efecto de dasatinib frente a imatinib en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica con cromosoma Filadelfia positivo : un ensayo clínico aleatorizado ". *JAMA Oncol*. 2020;6(3):358–366. doi:10.1001/jamaoncol.2019.5868.
27. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X, Pulsipher MA, Chang BH, Mullighan C, Iacobucci I, Silverman LB, Borowitz MJ, Carroll AJ, Heerema NA, Gastier-Foster JM, Wood BL, Mizrahy SL, Merchant T, Brown VI, Sieger L, Siegel MJ, Raetz EA, Winick NJ, Loh ML, Carroll WL, Hunger SP. Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2306-2314. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7228. Epub 2018 May 29. PMID: 29812996; PMCID: PMC6067800.
28. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, Huang X, Daver N, DiNardo C, et al. Combination of hyperCVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematology* 2018; 5 (12); e618-e627.