



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“EXPERIENCIA CLÍNICA Y EN TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON T(9;22) EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. THALIA DE LOS MILAGROS ALCÁNTARA VELARDE



**TUTOR:
MARTA MARGARITA ZAPATA TARRÉS.**

CIUDAD DE MEXICO.

2020



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.

**"EXPERIENCIA CLÍNICA Y EN TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON T(9;22) EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA"**



DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

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



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA.



DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRÉS
TUTOR DE TESIS



DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRÉS
ASESOR METODOLOGICO

INDICE

1.- Título	
2.- Autores	
3.- Marco teórico: Antecedentes	04
3.1 Leucemia linfoblástica aguda	
3.2 Leucemia linfoblástica aguda t(9;22)	05
3.3 Evolución de los tratamientos en los últimos 30 años	06
4.- Planteamiento del problema	06
4.1.- Pregunta de investigación	06
5.- Justificación	06
6.- Objetivos	07
6.1 Objetivo general	07
6.2 Objetivos específicos	07
7.- Hipótesis	07
8.- Material y método	07
A. Tipo de estudio	07
B. Universo de estudio	07
C. Selección de población	08
D. Variables	08
9.- Tamaño de muestra	10
10.- Análisis estadístico	10
11.- Resultados	10
12.- Discusión	16
13.- Conclusiones	18
14.- Bibliografía	19
15.- Cronograma de Actividades	21
13.- Hoja de recolección de datos	22

3.- MARCO TEÓRICO: ANTECEDENTES

El cáncer, representa un problema de salud pública en la República Mexicana. La incidencia reportada en nuestro país es de 122 casos/millón/año. La incidencia de leucemias agudas; neoplasia más frecuente en pediatría, se reporta en 75.3 casos/millón/año. La supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ha incrementado en los últimos años, alcanzando una tasa de curación completa en el 80-85% de los casos. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con traslocación 9;22 cuyo pronóstico en un inicio sombrío, ha evolucionado en los últimos 30 años. (1)

3.1 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La patogénesis de la LLA implica la proliferación clonal rápida y descontrolada de células progenitoras del sistema hematopoyético, del linaje linfoide; pudiendo ser la línea B o T. (1)

Estudios en la población pediátrica han permitido identificar síndromes genéticos que predisponen en una minoría de casos a ésta patología. Se ha descrito la asociación en pacientes con síndrome de Down, ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi y síndrome de Nijmegen. Otros factores predisponentes incluyen: exposición a radiación ionizante, pesticidas, solventes, infecciones; principalmente por virus de Ebstein-Barr y VIH. (1)

Con el advenimiento de la medicina molecular, se ha descrito que del 60 -80% de los pacientes con LLA presentan alteraciones genéticas en el número de cromosomas o cambios estructurales con impacto sobre el pronóstico y tratamiento. Se ha descrito traslocaciones cromosómicas, tales como t(12;21) con TEL – AML1, t (9;22) con BCR- ABL, t(4;11) con MLL-AFF1 y t(1;19) con E2A-PBX1, entre las más frecuentes.(2)

Las manifestaciones iniciales son insidiosas, generalmente en un lapso menor de 4 semanas. Los signos y síntomas reflejan la infiltración de las células blásticas a la médula ósea con falla secundaria(anemia, trombocitopenia, leucopenia). En el Hospital General de México, se registró el síndrome anémico en 78% de los pacientes, síndrome febril en un 43% y manifestaciones hemorrágicas en un 35%.El involucro a sitios extramedulares es común originando linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia en un 50%, 63% y 68%, respectivamente. No es infrecuente el dolor óseo secundario a la infiltración del periostio, manifestado por un paciente que se rehúsa a la deambulación. El involucro a Sistema nervioso central(SNC) e infiltración testicular al diagnóstico es más frecuente en paciente con LLA inmunofenotipo T, al igual las urgencias oncológicas como masa mediastinal e hiperleucocitosis. (1,3)

El procedimiento diagnóstico por excelencia en todo paciente con sospecha de leucemia es el aspirado de médula ósea. Actualmente con los avances en el ámbito de la medicina nuclear, se debe completar el abordaje con: Inmunofenotipo, cariotipo y RTPCR; aunado a toma de líquido cefalorraquídeo (LCR) y ultrasonido con biopsia testicular en varones.(4)

La asignación del tratamiento en base al riesgo es la estrategia terapéutica utilizada en niños con diagnóstico de LLA. Se divide en 3 fases con objetivos específicos en cada una de ellas.⁽⁴⁾ La inducción a la remisión pretende disminuir la carga de blastos de 10^{12} a 10^9 y restaurar la hematopoyesis normal en un periodo de 4 – 6 semanas, mediante el empleo de prednisona/dexametasona, vincristina, daunorrubicina y L-asparaginasa, aunado a la terapia intratecal. Con un tratamiento adecuado el grado de remisión actual es del 70 – 90% en las primeras 4 semanas. Acorde a las características del paciente; principalmente evaluaciones en días específicos del tratamiento, se agrega a este esquema ciclofosfamida y 6 mercaptopurina. ⁽⁴⁾

La fase de consolidación tiene como objetivo la negativización de células malignas de 10^9 a 0, en un periodo entre 3 – 6 semanas, empleando altas dosis de metotrexato con 6 mercaptopurina, o bien diferentes combinaciones acorde a protocolo empleado. Finalmente, el paciente ingresa a la fase de mantenimiento la cual tiene una duración de 120 semanas en mujeres y 146 semanas para varones.⁽⁴⁾

En pacientes con recaída después de la terapia inicial, el pronóstico de supervivencia a largo plazo es precario, alcanzando hasta el 20% cuando se emplea quimioterapia sola. Si aparece posterior a un año de la terapia inicial el pronóstico mejora, siendo del 30 al 45% de los pacientes que pueden lograr una supervivencia a largo plazo con terapia agresiva de rescate. Los enfoques agresivos, entre los que se incluye el trasplante de células hematopoyéticas progenitoras(TCHP), se deben de considerar en este tipo de pacientes.⁽⁴⁾

En el Instituto Nacional de Pediatría tratamos a la gran mayoría de pacientes en base a los protocolos de St Jude Children’s Research Hospital(SJCRH).

3.2 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA T(9;22)

El cromosoma Philadelphia fue descrito por primera vez en 1960 por los científicos Peter Nowell y David Hungerford, proporcionando la primera evidencia del involucro genético en el cáncer. En 1962, la Dra. Janet Rowley descubre el “intercambio” de material genético entre los cromosomas, señalando así la traslocación 9;22 y, finalmente es en 1984, donde la Dra. Nora Heisterkamp da a conocer el gen de fusión producto de ésta traslocación: BCR-ABL1, productor de kinasa que da como resultado la proliferación descontrolada celular.⁽⁵⁾

En el 3% de los paciente con LLA se reconoce la t(9;22), lo cual confiere al paciente con características específicas que influyen en el pronóstico y tratamiento. Se ha descrito: edad avanzada al diagnóstico, cuenta leucocitaria elevada, morfología L2 acorde a French-American-British(FAB) y mayor incidencia de infiltración al SNC.⁽⁵⁾

3.3 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO EN LOS ÚLTIMOS 30 AÑOS:

Antiguamente los pacientes con anomalías cromosómicas t(9;22) presentaban un muy mal pronóstico. En la actualidad, los resultados del tratamiento de la LLA con reordenamiento BCR-ABL1 han experimentado una notable mejoría desde la introducción de terapias dirigidas en asociación a la quimioterapia sistémica. Tras la adición de los inhibidores de la tirosín kinasa como el imatinib, aprobado en 2001 por la FDA (Food and Drug Administration), los resultados de supervivencia libre de eventos y global han sido superiores en comparación con los controles históricos, dejando de ser, una indicación absoluta de trasplante de progenitores hematopoyéticos. (6)

Nuevos inhibidores de la tirosín kinasa, como dasatinib, nilotinib y ponatinib se han introducido recientemente, con evidencia por el momento en población adulta. (6,7)

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Pediatría desconocemos el comportamiento clínico del subgrupo de pacientes con LLA cromosoma Philadelphia positivo y, la evolución tras la adición de terapia dirigida (Imatinib).

4.1.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y, tras el empleo de Imatinib, la evolución de los pacientes con LLA cromosoma Philadelphia positivo en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre enero 1998 y diciembre 2018?

5.- JUSTIFICACIÓN

Con el advenimiento molecular y avances citogenéticos, nos es posible identificar las aberraciones cromosómicas en pacientes con LLA, entre ellas la t(9;22). El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con las herramientas diagnósticas moleculares para el reconocimiento de ésta particular población.

Presentaciones clínicas agresivas así como implicaciones pronósticas han sido documentadas en series internacionales. En el departamento de Oncología buscamos documentar las manifestaciones clínicas y, la evolución de nuestros pacientes tras el empleo de terapia dirigida lo cual impacta drásticamente en el pronóstico.

Éstos resultados nos permitirá ampliar nuestra visión clínica e implementar nuevas estrategias terapéuticas en base a resultados.

6.- OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las manifestaciones clínicas y la evolución, tras la adición de Imatinib, de los pacientes con diagnóstico de LLA t(9;22) en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre enero 1998 y diciembre 2018.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con LLA y cromosoma Philadelphia positivo.
- 2.- Describir el desenlace de los pacientes con LLA y cromosoma Philadelphia positivo tras la adición de Imatinib al tratamiento.

7.-HIPÓTESIS

No aplica.

8.- MATERIAL Y MÉTODO

A) Tipo de estudio:

Observacional, retrospectivo, descriptivo, longitudinal y retrolectivo.

B) Universo de estudio:

-Criterios de Inclusión:

Menores de 18 años con diagnóstico LLA t(9;22) diagnosticados por primera vez en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre enero 1998 y diciembre 2018.

-Criterios de Exclusión:

Pacientes con síndrome de Down, inmunodeficiencias, segundas neoplasias y expedientes incompletos.

-Criterios de Eliminación:

Ninguno durante el estudio.

C) Selección de Población:

Se creó la base de datos de los pacientes pediátricos menores de 18 años con diagnóstico de LLA t(9;22) diagnosticados y atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre enero 1998 y diciembre 2018. Se incluirá en la base de datos: Género, edad al diagnóstico, fecha del diagnóstico, inmunofenotipo, RTPCR, cariotipo, respuesta a la ventana esteroidea, imatinib y el desenlace del paciente.

D.- Variables:

Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Escala de Medición.
Género	Género biológico del paciente.	Cualitativa dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de la captura.	Cuantitativa continua	En meses
Fecha del diagnóstico	Fecha en la que se hace el diagnóstico de LLA por medio de aspirado de médula ósea.	Cuantitativa discreta	dd/mm/aaaa
Inmunofenotipo	Presencia de antígenos en las células neoplásicas que difieren de aquellos expresados en el proceso normal de maduración hematopoyética.	Cualitativa dicotómica	1. Presente 2. Ausente
RT PCR	Presencia de traslocación 9;22 BCR-ABL.	Cualitativa dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Cariotipo	Número de cromosomas expresados por el paciente.	Cuantitativa dicotómica	1. Hiperdiploide: > 46 cromosomas 2. Hipodiploide: < 46 cromosomas
Respuesta a la ventana esteroidea	Disminución de número de células blásticas al séptimo día de tratamiento.	Cualitativa dicotómica.	1. Buena 2. Mala
Imatinib	Anticuerpo monoclonal dirigido a BCR –ABL	Cualitativa dicotómica.	1. Presente 2. Ausente

Desenlace clínico (estado actual a la última consulta)	Estado vital al momento de la fecha de última consulta.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> 0. Vivo sin enfermedad 1. Vivo con enfermedad 2. Recaída 3. Muerte por enfermedad 4. Muerte por causas no relacionadas 5. Abandono 6. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

0. Vivo sin enfermedad: Se considera al paciente que ha terminado el tratamiento planeado al diagnóstico, de acuerdo con el riesgo y pronóstico definidos, y que no presenta la enfermedad al término de éste.

1. Vivo con enfermedad: Se considera aquellos pacientes que presentan actividad de la enfermedad durante el tratamiento corroborado por aspirado de médula ósea y/o enfermedad mínima residual.

2. Recaída: Se considera al paciente que ha terminado el tratamiento planeado al diagnóstico sin encontrar enfermedad evidente por aspirado de médula ósea y/o enfermedad mínima residual y, presenta nuevamente la enfermedad corroborada por aspirado de médula ósea y/o enfermedad mínima residual a 4 semanas de la suspensión electiva de la última modalidad de tratamiento.

3. Muerte por enfermedad: Se considera al paciente que fallece debido a la actividad tumoral.

4. Muerte por causas no relacionadas: Se considera al paciente que fallece por causas no relacionadas a la actividad tumoral.

5. Abandono: Se considera al paciente que no acude a consulta por más de 4 semanas.

6. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: Se considera a aquellos pacientes que son trasplantados como segunda línea de tratamiento.

9.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

A conveniencia.

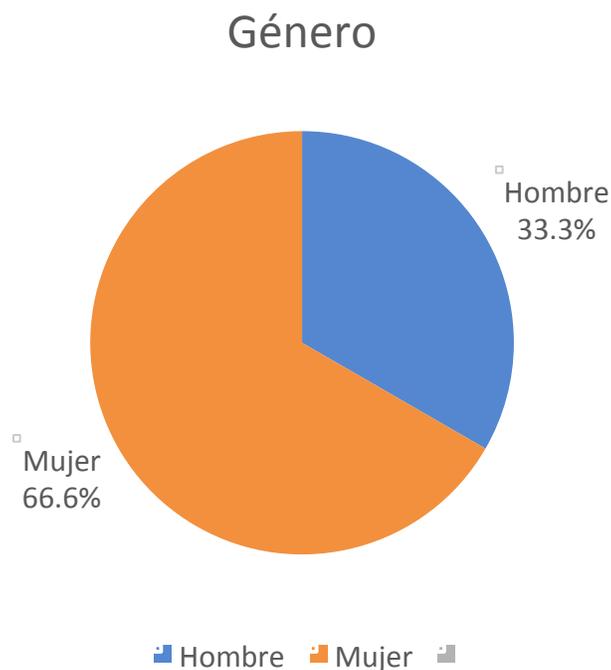
10.- ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población usando medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas y distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para las variables categóricas.

11.- RESULTADOS

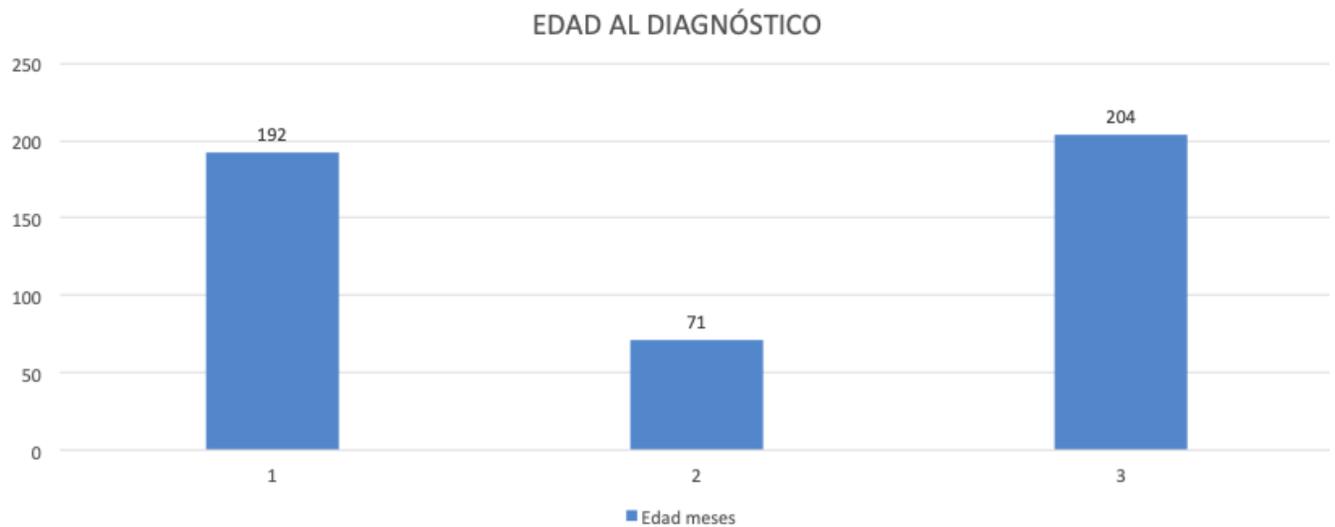
Se revisaron 415 expedientes clínicos de pacientes menores de 18 años de edad diagnosticados de LLA en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre enero 1998 y diciembre 2018. Se reportaron 7 pacientes con LLA t(9;22), de los cuales 4 fueron excluidos por falta de información en los registros.

En la población estudiada, el género predominante fue el femenino(66.6%) en comparación del masculino(33.3%). (Gráfica 1). La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue de 96 meses, con rangos entre 192 y 204 meses. (Gráfica 2).



Gráfica 1. Frecuencia por género.

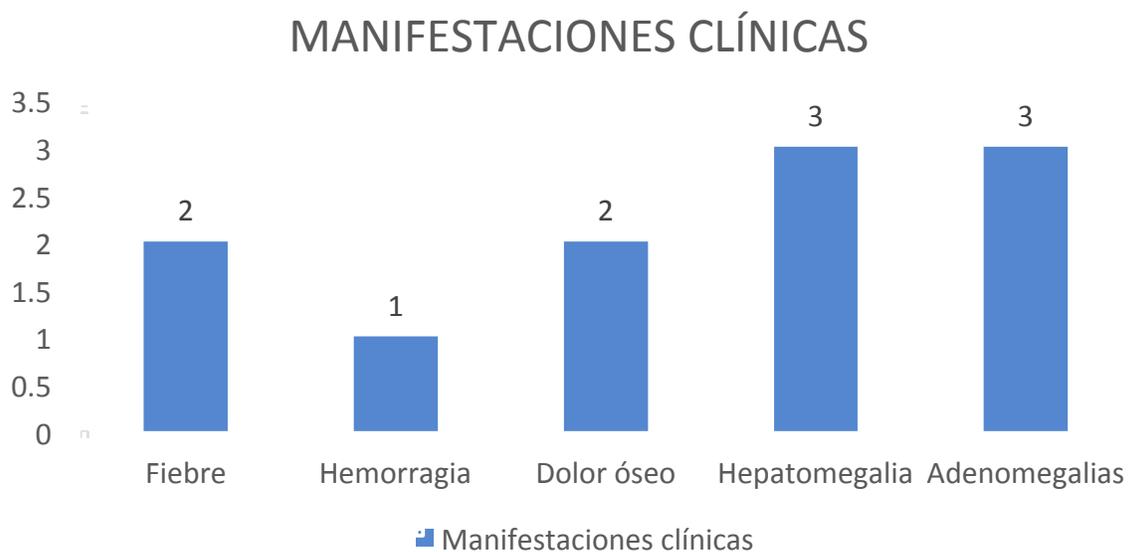
Elaboración: Autor.



Gráfica 2. Edad en meses al diagnóstico.

Elaboración: Autor.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron hepatomegalia y adenomegalias(100%), seguidas de fiebre y dolor óseo (66.6%) y, finalmente síndrome hemorrágico(33.3%). No se reportó esplenomegalia ni masa mediastinal en nuestra muestra. (Gráfica 3)



Gráfica 3. Manifestaciones clínicas

Elaboración: Autor.

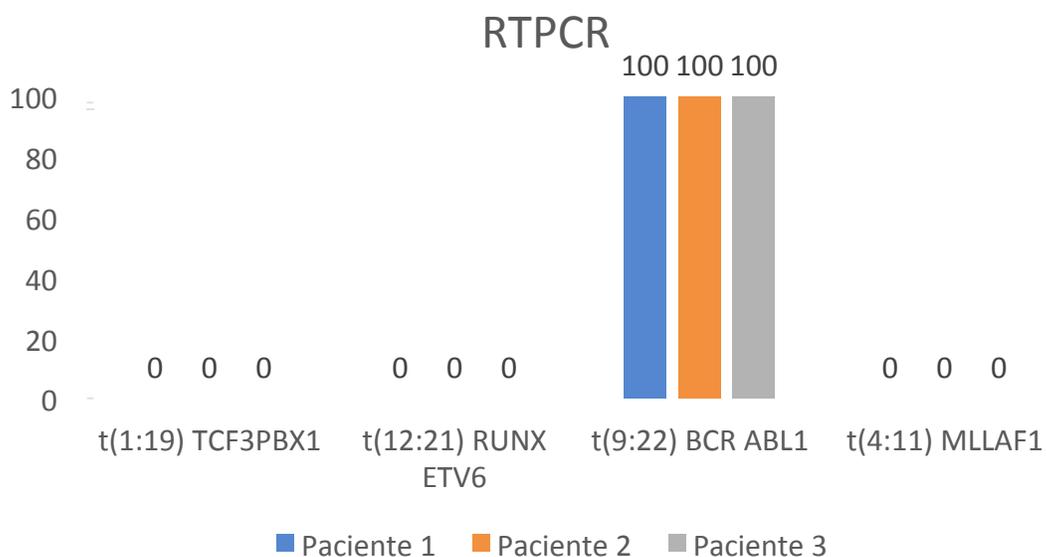
Analizamos los estudios de laboratorio al ingreso ya que está bien documentado la influencia pronóstica de ellos. Reportamos la media de los siguientes parámetros: Leucocitos 290.566, neutrófilos 3.133, linfocitos 55.400, blastos 74.6%, hemoglobina 6.7g/dl, plaquetas 53.333, deshidrogenasa láctica(DHL) 482.000. Ningún paciente integró síndrome de lisis tumoral al diagnóstico. (Tabla 1). Un paciente (33.3%) presentó infiltración a SNC, ninguno presentó infiltración testicular sin efectuarse por ende biopsias.

	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Blastos	Hemoglobina	Plaquetas	DHL
P1	213,000	8,600	21,400	85%	4.3	104,000g/dl	694
P2	645,000	0	140,000	83%	8.1	8,000g/dl	441
P3	13,700	800	4,800	56%	7.9	48,000g/dl	311

Tabla 1. Estudios de laboratorio.

Elaboración: Autor.

El inmunofenotipo reportado en nuestros pacientes es B; lo esperado y, desglosamos en cada uno de ellos los porcentajes de cluster de diferenciación expresados(Gráfica 4.1, 4.2). Ningún inmunofenotipo expresó CD20, CD21, CD22, CD24 ni PAX5. Se confirmó la ausencia de marcadores de linaje T en los 3 pacientes al no expresarse CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6 y CD7. Tampoco se documentó la presencia de marcadores aberrantes mieloides. No se reportaron alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales en la muestra. La media del índice de DNA reportada fue 0.84%.

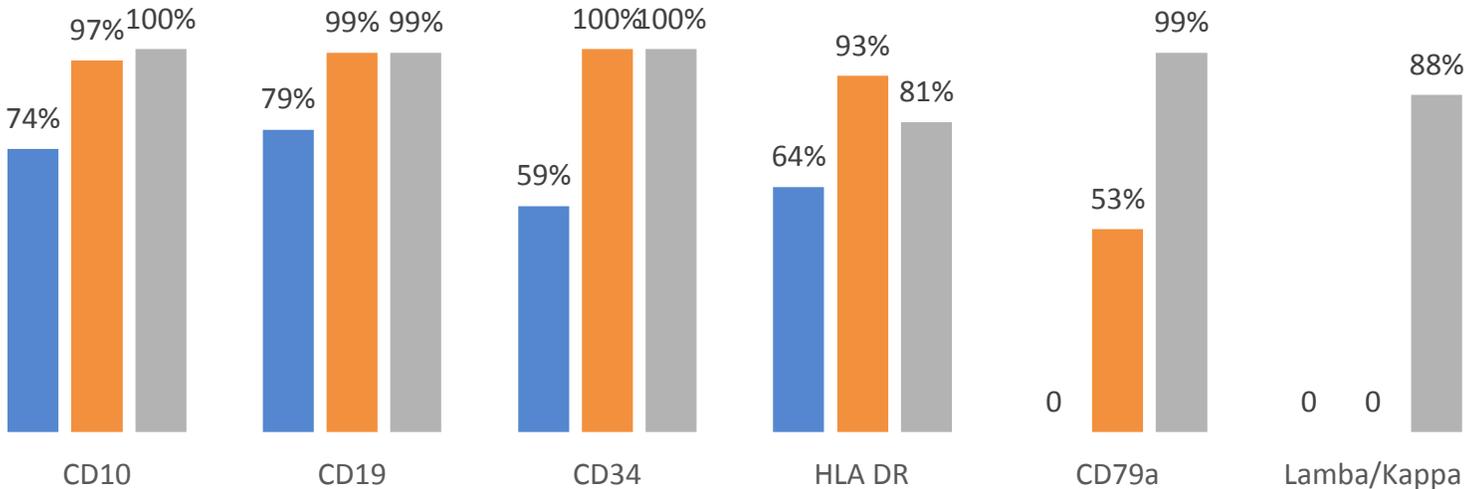


Gráfica 4.1. RTPCR

Elaboración: Autor.

Inmunofenotipo

■ Paciente 1 ■ Paciente 2 ■ Paciente 3



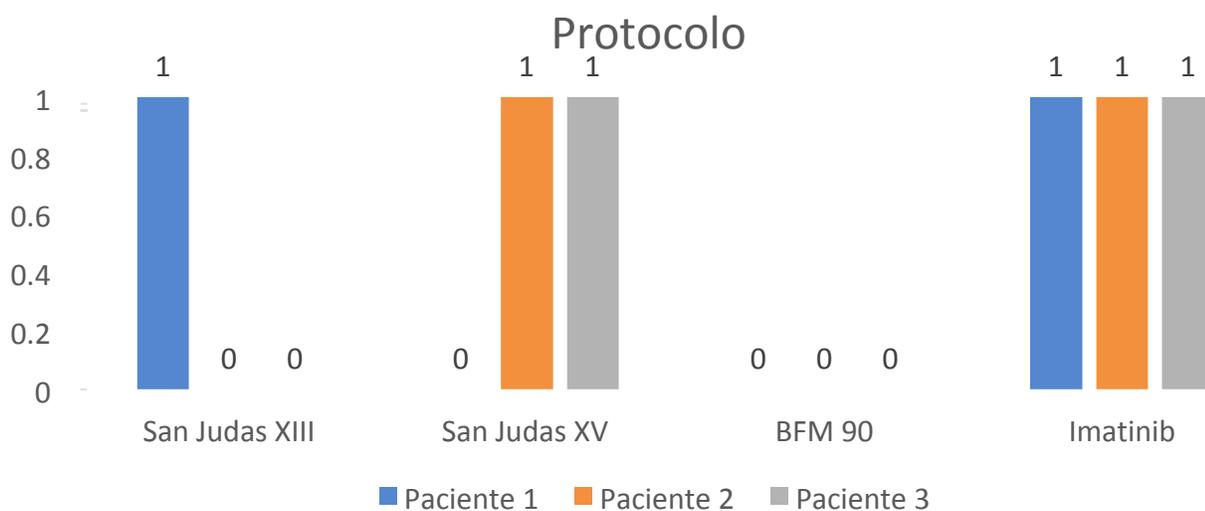
Gráfica 4.2. Inmunofenotipo.

Elaboración: Autor.

Empleamos protocolos aprobados internacionalmente para el tratamiento de nuestros pacientes: St Jude Children's Research Hospital(SJCRH). Total Therapy Study XIIB fue utilizado en el primer paciente y, Total Therapy Study XV en el segundo y tercero respectivamente aunado a terapia inhibidora de tirosin kinasa: Imatinib 100mg cada 24 horas. Ningún paciente fue asignado al protocolo BFM90 para leucemias. (Gráfica 5)

En ambos protocolos evaluamos la respuesta a la ventana esteroidea, enfermedad mínima residual y la persistencia y/o negativización de la traslocación 9;22 con el gen de fusión correspondiente (BCR-ABL1) (Tabla 2)

El 66.6% de los pacientes se catalogaron como buenos respondedores, 50% presentaron enfermedad mínima residual negativa al final de la inducción y, actualmente con el advenimiento molecular; incluimos la evaluación de la t(9;22) la cual fue negativa en el 66.6%.



Gráfica 5. Protocolo de tratamiento.

Elaboración: Autor.

	RESPUESTA A VENTANA ESTEROIDEA	ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL	TRASLOCACIÓN 9;22
P1	MAL RESPONDEDOR	NO REALIZADA	POSITIVA 21.02.19
P2	BUEN RESPONDEDOR	POSITIVA	NEGATIVA 30.08.17
P3	BUEN RESPONDEDOR	NEGATIVA	18.05.19 NEGATIVA

Tabla 2. Evaluación al protocolo de tratamiento.

Elaboración: Autor.

No se reportó recaída a médula ósea, SNC ni testicular en ninguno de los pacientes. El 66.6%(n=2) se reportan vivos aún en tratamiento, de los cuales el 50% reporta t(9;22) negativa(n=3). El 33.3%(n=1) finado secundario a choque séptico de foco pulmonar(en fase de mantenimiento) pero, con t(9;22) negativa. No se reportó abandono en el estudio. En ningún paciente se realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Mortalidad

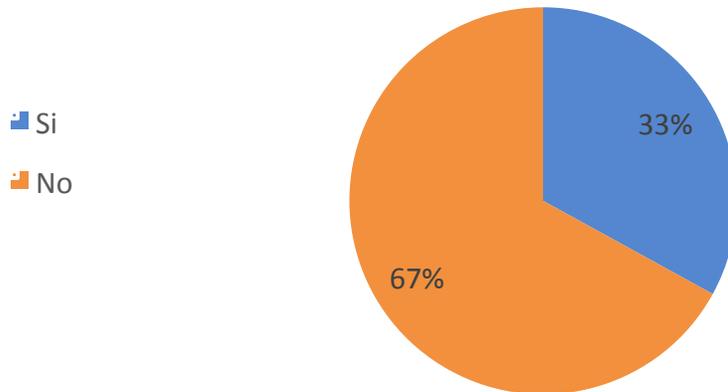


Gráfico 6. Mortalidad

Elaboración: Autor.

Representamos en la siguiente tabla (Tabla 3) el estado actual de los paciente, donde incluimos las variables discutidas previamente y, los meses de último seguimiento; en pacientes vivos representados como el mes de última consulta y, en el paciente finado representado con la fecha de la defunción.

	P1	P2	P3
VIVO SIN ENFERMEDAD EN VIGILANCIA.	1	1	1
VIVO SIN ENFERMEDAD EN TRATAMIENTO.	2	1	2
FINADO CON ENFERMEDAD.	1	1	1
FINADO SIN ENFERMEDAD.	1	2	1
ABANDONO.	1	1	1
TCHP.	1	1	1
MESES DE ÚLTIMO SEGUIMIENTO.	44	28	18

Tabla 3. Estado actual.

Elaboración: Autor.

□

1. Negativo
2. Positivo.

12.- DISCUSIÓN

La primera descripción de casos de leucemia fue efectuada en 1827 por Velpeau. Transcurrieron 133 años para que Nowell y Hungerford en 1960 identificaran un diminuto cromosoma acrocéntrico derivado del cromosoma 22 en células de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), conocido actualmente como cromosoma Philadelphia.

Originalmente se pensó que ésta traslocación sólo se asocia a LMC, sin embargo ha sido identificada en un 3%- 5% en LLA pediátrica y hasta en un 25% en la población adulta. Se ha descrito características clínicas íntimamente asociadas en aquellos pacientes con LLA cromosoma Philadelphia positivo: Edad avanzada al diagnóstico (Adolescentes), cuenta leucocitaria alta (>50,000), mayor incidencia de infiltración a SNC y, mayor asociación con la morfología L2 acorde a FAB. No existen cluster de diferenciación distintos en pacientes que expresan t(9;22) positiva.

Su Yi Li, etl. publicó en el año 2015 un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Nanfang, China, de pacientes con LLA entre los años 2001 y 2012. De un total de 705 pacientes se reportó en 90 de ellos positividad para el cromosoma Philadelphia, donde el género de afección no mostró significancia alguna, al documentarse afección masculina y femenina en un 17.79% y 17.49%, respectivamente. (p= 0.931). En nuestro análisis reportamos una predominancia en el género femenino en un 66.6% y, una edad en concordancia con la literatura al presentarse mayormente en adolescentes, como vemos en el paciente 1 y 3 de edades de 16 y 17 años, respectivamente.

Reportamos en nuestra serie, hepatomegalia y adenomegalias (100%), seguido de fiebre y dolor óseo (66.6%)y, finalmente síndrome hemorrágico (33.3%). Jieyun Xia, etl. reportaron dolor óseo y fiebre de 2 meses de evolución en masculino de 23 años de edad con LLA t(9;22), clínica compatible con nuestra muestra, si bien ninguna de la sintomatología es factor pronóstico de la patología primaria.

El 66.6% presentó al diagnóstico cifra de leucocitos >50,000 y el 33.3% infiltración al SNC. Lo comentado anteriormente, así como la edad avanzada al diagnóstico corresponde a lo descrito en la literatura en pacientes con t(9;22) y además, corresponde a los factores de mal pronóstico ya conocidos lo cual genera un pronóstico desfavorable en éste subgrupo de pacientes. Realizando asociaciones: El paciente(n=1) integra una edad al diagnóstico de 192 meses, cuenta leucocitaria 213,000 e infiltración a SNC, paciente (n=2) 71 meses al diagnóstico, cuenta leucocitaria 645,000 y, el paciente (n=3) edad al diagnóstico de 204 meses con cuenta leucocitaria 13,700, éstos últimos dos sin infiltración neurológica.

Pant G, etl. publicó en 2019 la clínica y desenlace de pacientes pediátricos con LLA t(9;22) en India, documentando en éste subgrupo una mala respuesta a la ventana esteroidea y

altas muertes durante la inducción a la remisión. Clasificados como alto riesgo, la introducción del Imatinib, inhibidor de tirosín kinasa, adicionado a regímenes intensivos de quimioterapia ha dado como resultado una supervivencia global y libre de enfermedad superior en comparación con los controles históricos.

El empleo exclusivo de quimioterapia sistémica generó una remisión del 50%, pero la mayoría de éstos pacientes recaían en los siguientes 6 a 11 meses, alcanzando una supervivencia global inferior al 20%. El TCHP alogénico incrementó la supervivencia de un 57% a 66%, sin embargo ante la supervivencia >85% en base a la combinación de Imatinib con quimioterapia sistémica, las indicaciones de trasplante se han visto cambiantes.

Asignamos a nuestros pacientes el riesgo alto acorde a los protocolos de quimioterapia en conjunto con el inhibidor de tirosín kinasa. El paciente(n=1) reportó una mala respuesta a la ventana esteroidea y, pese a culminar las 120 semanas de tratamiento con aspirado de médula ósea negativa, persiste con enfermedad molecular positiva. Paciente(n=2) reportó buena respuesta a la ventana esteroidea y, si bien su defunción fue secundario a choque séptico, tanto el aspirado de médula ósea como el RTPCR se reportaron negativos a la fecha del desenlace. Finalmente, paciente(n=3) con buena respuesta a ventana esteroidea y enfermedad mínima residual(EMR) negativa, actualmente se encuentra en fase de mantenimiento con aspirado de médula ósea y RTPCR negativo. A la fecha del estudio ningún paciente fue sometido a TCHP y, dentro del seguimiento el más lejano son 44 meses por el momento.

Es imperioso en ésta era la evaluación de la respuesta molecular. La Sociedad Europea de Oncología Médica no considera una única medición del BCR-ABL1 suficiente para el cambio de terapéutica, al definir su positividad >10% a los 3 meses como una “advertencia” y no como un “fracaso” al tratamiento. Lo anterior respaldado por la observación de que una proporción de pacientes aún puede alcanzar una respuesta óptima más adelante.

La eficacia clínica del Imatinib oral(600mg/24 horas) en pacientes con LLA cromosoma Philadelphia positivo recidivante o refractario se ha demostrado en estudios fase II, induciendo respuestas hematológicas y en médula del 19% y 31% respectivamente consolidando posteriormente con TCHP. Nuestra paciente(n=1) quien pese a contar con aspirado de médula ósea negativa, persiste con translocación positiva, actualmente se encuentra en tratamiento con inhibidor de tirosín kinasa, tras lo cual se revalorará la enfermedad molecular y posterior consolidación. Se ha estimado en éstos pacientes una supervivencia global al año de 44.8%.

13.- CONCLUSIONES

Desde la introducción del Imatinib en asociación con la quimioterapia, los resultados del tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda t(9;22) han reportado una mejoría substancial. Por lo que, dicha combinación es el tratamiento de elección de éste subgrupo de pacientes y, aunque el trasplante de células hematopoyéticas progenitoras alogénico se consideró un elemento clave para la curación de éstos pacientes, su lugar en pacientes tratados con Imatinib y quimioterapia ha sido desplazado y no totalmente analizado.

En nuestro estudio, concluimos que los inhibidores de tirosín kinasa en conjunto a un tratamiento sistémico de alto riesgo ha mejorado la supervivencia de los pacientes y ha logrado negativizar las pruebas moleculares, sin embargo; es necesario ampliar el muestreo del estudio para llegar a conclusiones más específicas, dentro de las cuales lo ideal es determinar el rol específico de TCHP y, prolongar el seguimiento de los pacientes para determinar una supervivencias a largo plazo.

14.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- T.Terwilliger, M Abdul- Hay. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017; 7(6): e577.
- 2.- Sandra Milena Quijano, María Mercedes Torres, etl. Correlación de la t(9;22), t(12;21) e hiperdiploidía de ADN con el inmunofenotipo y la tasa de proliferación de células B neoplásticas en niños con leucemia linfoblástica aguda de precursores B. *Biomédica.* 2013; 33(3)
- 3.- Guía de práctica clínica Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda 2009.
- 4.- Manuel Alfredo Ortega Sánchez. María Luisa Osnaya Ortega. Etl. Leucemia Linfoblástica Aguda. *Med Int Mex.* 2007; 23: 26 – 33.
- 5.- Ching-Hon Pui, William M. Crist, Thomas Look. Biology and Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood.* 1990; 76(8)1449 – 1463.
- 6.- Stacy L. Cooper, Patrick A. Brown. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(1): 61- 73
- 7.- Josep-Maria Ribera, Blanca Xicoy. Leucemia linfoblástica aguda con reordenamiento BCR –ABL. Tratamiento Inicial. *Med Clin.* 2007; 150(12): 40- 44.
- 8.- Su-Yi-Li, Jie-Yu-Yen, etl. Clinical characteristics of acute lymphoblastic leukemia in male and female patients: A retrospective analysis of 705 patients. *Oncol Lett.* 2015 Jul; 10(1): 453–458.
- 9.- Jieyun Xia, Haiying Sun, Zhiling Yan, etl. Successful treatment of a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia complicated by bone marrow necrosis and acute renal insufficiency. A case report. *Molecular and Clinical Oncology.* 9, 297-301.
- 10.- Sarah K. Tasian, Mignon L. Loh and Stephen P. Hunger. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017 130:2064-2072.
- 11.- Pant G, Kumar A, Verma N, etl. Demographics and Outcome of Philadelphia-positive ALL in a Pediatric Population in North India: a Single-center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019 Jul; 41(5): 376-381.
- 12.- Simona Soverini, Renato Bassan, etl. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *Journal of Hematology & Oncology.* 2019.

- 13.- Hun J. Lee, James E. Thompson, Eunice S. Wang. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. American Cancer Society. 2010.
- 14.- Josep – Maria Ribera, Albert Oriol, etl. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. Haematologica.2010 Jan; 95(1): 87- 95.
- 15.- Nicholas J.Short, Elias Jabbour, etl. Should Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Be Intensive? Clinical Advances in Hematology & Oncology. Volume 14, Issue 11, November 2016.
- 16.- Sarah A Cross, Katherine A. Lyseng-Williamson. Imatinib. In Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. December 2007, Volume 67, Issue 17, pp 2645–2654.
- 17.- Michael S. Mathisen, Susan O’Brien, etl. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2011 Sep; 6(3): 187–194.

15.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fechas	Actividades
1 marzo - 30 junio de 2018	Planteamiento del estudio
15 octubre - 02 febrero de 2019	Presentación ante comité de ética y de investigación del Instituto
1 abril – 31 mayo de 2019	Revisión narrativa de la literatura sobre la pregunta de investigación. Revisión de los expedientes
1 junio - 20 junio de 2019	Análisis de los resultados
21 junio -30 junio de 2019	Publicación de los resultados
1 julio- 20 de julio de 2019	Redacción y presentación de tesis

16.- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NÚMERO DE SUJETO	#
Iniciales	
Género	1. Masculino 2. Femenino
Edad (meses) al diagnóstico	
Fecha de diagnóstico (ddmmaaaa)	
Inmunofenotipo	1. Presente 2. Ausente
RT-PCR	1. Presente 2. Ausente
Cariotipo	1. Hiperdiploidía 2. Hipodiploidía
Respuesta a la ventana	1. Buena 2. Mala
Imatinib	1. Presente 2. Ausente
Desenlace	0.Vivo sin enfermedad 1. Vivo con enfermedad 2.Recaída. 3.Muerte por enfermedad. 4.Muerte por causa no relacionada 5.Abandono. 6.Trasplante.