



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
DR. ANTONIO FRAGA MOURET.



RESPUESTA A IMATINIB CON HCVAD EN EL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES CON LLA-Ph+.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA:

PRESENTA:

**DR. CARLOS ROBERTO HERNANDEZ PEREZ**

ASESOR

DR. JORGE VELA OJEDA

MÉXICO, D.F. 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna.**

**Jefe de la división de Educación Médica en salud.  
UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”.**

---

**Dr. Jorge Vela Ojeda.**

**Jefe del Servicio de Hematología y Profesor titular del curso de  
especialización en Hematología.  
UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”.**

---

**Dr. Carlos Roberto Hernández Pérez.**

**Residente de cuarto año de la especialidad en Hematología.  
UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”.**

## INDICE

	Página
RESUMEN .....	4
ANTECEDENTES .....	6
MATERIAL Y METODOS .....	9
RESULTADOS .....	12
DISCUSION .....	16
CONCLUSIONES .....	19
BIBLIOGRAFIA .....	20
ANEXOS .....	22

## RESPUESTA A IMATINIB CON HCVAD EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LLA-Ph+.

### OBJETIVO

Conocer la proporción de respuestas terapéuticas en adultos con diagnóstico de novo de Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA-Ph+) tratados con HCVAD+Imatinib.

### MATERIAL Y METODOS

Diseñamos un estudio piloto tipo cohorte prospectiva, incluyendo pacientes adultos del servicio de Hematología del CMN-La Raza, con LLA de novo, sin contraindicación para recibir quimioterapia con el esquema HCVAD (4 ciclos), realizando al diagnóstico previo consentimiento, determinación de BCR-ABL por RT-PCR agregando imatinib a quienes resultaran positivos, con monitoreo molecular al mes 3, citogenético al mes 4 y al concluir tratamiento. El análisis estadístico se efectuó por frecuencias y proporciones, determinando curvas de supervivencia por el método de Kaplan-meier.

### RESULTADOS

De Enero/2007 a Enero/2009 incluimos 50 pacientes, con mediana de edad de 39.5 años, 94% con inmunofenotipo pre-B, logrando RC 47%, RP 3%, falla terapéutica 50% y mortalidad de 48%. La SLE fue de 5.6 meses y la SG 11.7 meses modificándose a 13.4 meses con el esquema HCVAD, 13.3 con HCVAD+Imatinib, 5.3 con HCVAD+BFM y 1 mes con BFM (IC95 8.1-14.8;  $p=0.001$ ). Los 10 pacientes BCR-ABL+ tratados con HCVAD+Imatinib lograron RC, con SLE de 7.3 meses, SG 14.9 meses y mortalidad de 40%. El monitoreo molecular y citogenético fue negativo en 3/6 y 5/5 pacientes, respectivamente. 3 pacientes concluyeron tratamiento con remisión molecular.

### CONCLUSION

Los pacientes con LLA-Ph+ (BCR-ABL+) tuvieron altas frecuencias de RC, SLE y SG al agregarse imatinib al esquema HCVAD.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia linfoblástica, Filadelfia, imatinib.

## RESPONSE TO HCVAD WITH IMATINIB FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH ALL-Ph+

### PURPOSE

To know the proportion of therapeutic responses in adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia Philadelphia chromosome positive (ALL-Ph+) treated with HCVAD+Imatinib.

### MATERIAL AND METHODS

We design a prospective cohort pilot study, including adult patients from the Hematology department in CMN-La Raza, with de novo ALL, without contraindication to give chemotherapy with HCVAD regimen (4 cycles), at the diagnosis after the patient consent we performed RQ-PCR for BCR-BL, adding imatinib to the positive patients, with molecular monitoring at 3<sup>rd</sup> month, cytogenetics at 4<sup>th</sup> month, and both at the treatment end. The statistical analysis was based in frequencies and proportions, with survival curves performed with Kaplan-meier method.

### RESULTS

50 patients were entered from January/2007 to January/2009, with median age of 39.5 years, 94% with pre-B immunophenotype, 47% achieving CR, 3% PR, 50% with therapeutic fail and 48% of mortality. The DFS was 5.6 months and the OS was 11.7 months adjusting to 13.4 months in the HCVAD regimen, 13.3 in HCVAD+Imatinib, 5.3 in HCVAD+BFM and to 1 month in BFM (CI95 8.1-14.8; p=0.001). All 10 BCR-ABL+ patients were treated with HCVAD+Imatinib achieved CR, with DFS 7.3 months, OS 14.9 months and 40% of mortality. The molecular and cytogenetic monitoring was negative in 3/6 and 5/5 patients, respectively. 3 patients complete the regimen in molecular remission.

### CONCLUSION

Patients with ALL-Ph+ (BCR-ABL+) obtain high rates of CR, DFS and OS when we added imatinib to HCVAD regimen.

KEY WORDS: Lymphoblastic leukemia, Philadelphia, imatinib.

## **ANTECEDENTES**

Las enfermedades neoplásicas se han incrementado en frecuencia reportándose que en México el cáncer es la segunda causa de muerte, dentro de ellas ocupando el séptimo lugar las neoplasias hematológicas. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un tipo de cáncer hematológico producto de la proliferación neoplásica de células progenitoras linfoides que origina la acumulación de una clona de células leucémicas (blastos) en la medula ósea y su posterior infiltración a otros tejidos, lo que altera la hematopoyesis y produce síntomas y signos diversos que concluyen en una enfermedad de evolución mortal, produciendo más de 1444 defunciones anuales con una tasa de mortalidad de 1.5 casos por cada 100,000 habitantes <sup>1</sup>.

Para el desarrollo de este padecimiento intervienen factores inherentes al huésped, a su medio ambiente y a la genética celular. En este último aspecto se producen alteraciones que involucran genes con potencial oncogénico que alteran vías de proliferación y diferenciación celular resultado de anormalidades cromosómicas tanto en número como en estructura, incluyendo dentro de estas últimas translocaciones, deleciones o inversiones. El Cromosoma Filadelfia (Ph) es la traslocación cromosómica más frecuente en adultos con LLA, presentándose en hasta el 30% de los casos, y siendo uno de los principales factores pronósticos adversos <sup>2,3</sup>.

La traslocación cromosómica sucede entre el cromosoma 9 donde se ubica el gen ABL (Abelson) y el cromosoma 22 en donde se ubica el gen de la región del grupo de punto de corte, BCR (breakpoint cluster region), que produce un cromosoma 22 acortado al que se conoce como Cromosoma Filadelfia y un gen de fusión BCR-ABL (breakpoint cluster region – Abelson). Este es un oncogén que se asocia de manera predominante con otro tipo de leucemia, la leucemia mieloide crónica (LMC), haciendo difícil distinguir entre una crisis blástica linfóide de una LMC de una LLA con Cromosoma Filadelfia positivo, siendo de utilidad en la diferenciación

el cuadro clínico, la expresión solo en células linfoides y el tamaño de la proteína de fusión BCR-ABL <sup>2,3</sup>.

La oncoproteína codificada por el gen de fusión BCR-ABL actúa como un transductor mediando vías de señalización intracelular como RAS (proteína intracelular monomérica unida a guanosín trifosfato) y cinasas PI3 (fosfoinositol 3) que favorecen la proliferación celular y la resistencia a apoptosis. Esta proteína transmembrana contiene en su lado intracelular una cinasa de tirosina la cual se activa por fosforilación al obtener un fosfato del ATP (adenosín trifosfato) que transfiere a las moléculas de señalización subsecuentes <sup>2,3</sup>.

El mesilato de Imatinib (Gleevec) se une al sitio de unión a ATP de la oncoproteína BCR-ABL evitando la transferencia de fosfato del ATP a un segundo mensajero, siendo activo sobre la cinasa de tirosina presente en los oncogenes BCR-ABL, c-kit (protooncogen del receptor de tirosín cinasa) y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) <sup>4,5</sup>.

Los pacientes con LLA que tienen Cromosoma Ph generalmente se presentan con edades mayores a la media de presentación, con leucocitosis, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, siendo el inmunofenotipo precursor B el que se encuentra en mas del 90% de los casos <sup>3,4</sup>.

El tratamiento consiste en quimioterapia de inducción a la remisión y terapia de intensificación, siendo el esquema HCVAD uno de los más empleados por ofrecer la mejores respuestas, ofreciendo en estos casos remisiones completas (RC) superiores al 80% pero supervivencia global (SG) de 8 a 16 meses con supervivencia libre de enfermedad (SLE) menor del 10% dadas las altas tasas de recaída, asociadas a la presencia del cromosoma Filadelfia <sup>5,6</sup>.

Según estudios actuales este tipo de pacientes deben ser sometidos a trasplante de médula ósea (TMO) alogénico como terapia de primera línea con lo que se

ofrecen SG a largo plazo que oscilan entre el 30 y el 65%, teniendo en México malos resultados tanto para la modalidad autólogo como alogénico logrando SG a 8 años de solo 15%, además que el costo del mismo, la disponibilidad del donador de médula ósea y la mortalidad relacionada a tratamiento hacen considerar otras opciones terapéuticas con similar efectividad <sup>7</sup>.

Estudios in Vitro sugieren actividad sinérgica de imatinib con agentes quimioterapéuticos como antracíclicos, vincristina y citarabina, por lo que ya se han reportado remisiones completas mayores del 90% en pacientes con LLA-Ph+ tratados con HCVAD-Imatinib sin embargo quedando aun por definir el efecto terapéutico a largo plazo que en general se considera pobre, aun cuando hay reportes de pacientes que mantienen la RC a 2 años en el 50% de los casos <sup>7-11</sup>.

## **MATERIAL Y METODOS**

Con el objetivo de conocer la proporción de respuestas terapéuticas en adultos con diagnóstico de novo de LLA-Ph+ tratados con el esquema HCVAD+imatinib, internados en el servicio de Hematología del CMN-La Raza, efectuando para este fin seguimiento de cada caso desde su inclusión al estudio hasta la última valoración médica o la muerte, registrando la frecuencia de remisiones completas hematológicas en el día 28 del primer ciclo de tratamiento, la frecuencia de remisiones completas citogenéticas en los meses 2, 4 y 8 del tratamiento, y la frecuencia de remisiones completas moleculares en los meses 3 y 6 del mismo. Para este fin diseñamos un estudio piloto de tipo cohorte prospectiva en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2007 al 31 de Enero del 2009.

El diagnóstico se basó en criterios clínicos y morfológicos convencionales, teniendo como referencia la clasificación FAB de leucemia aguda, por lo que efectuamos aspirado de médula ósea al diagnóstico, y previo a la administración del siguiente ciclo de tratamiento, así como determinación de inmunofenotipo por citometría de flujo, citogenética por medio de cariotipo con bandeado GTG y RT-PCR para determinar la presencia del transcrito BCR-ABL. Nuestros criterios de selección fueron los siguientes: Para inclusión, edad mayor de 16 años, diagnóstico de novo de LLA-Ph+, ECOG 0 – 2, nivel de creatinina <2mg/dl y bilirrubina <2mg/dl, con estado funcional cardíaco menor que clase 3 según la NYHA, sin comorbilidad de fondo que implique un pronóstico de sobrevida menor a 1 año, y aceptación de participación en el estudio firmando el consentimiento informado. No incluimos a pacientes que cursaran con embarazo, y excluimos a quien tuviera antecedente o intolerancia actual a los fármacos administrados, así como a quien no aceptara participar en el estudio.

## **TRATAMIENTO**

Al cumplir con los criterios de inclusión al estudio se administró el esquema de quimioterapia de inducción a la remisión HCVAD el que consta de 2 fases, una de dosis intensiva y una de mantenimiento de la siguiente manera:

Fase intensiva: consiste de 4 ciclos de 21 días con la terapia Hyper-CVAD alternando con 4 ciclos de 21 días con Metotrexate y Ara-C como sigue:

Hyper-CVAD (*fase A*):

Ciclofosfamida: 300mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa (IV) c/12hrs por 6 dosis, días 1-3 del ciclo.

Vincristina: 2mg IV c/24hrs, dos dosis, días 4 y 11 del ciclo.

Daunorrubicina: 45mg/m<sup>2</sup> IV, una dosis, día 4.

Dexametasona: 40mg IV c/24hrs, 8 dosis, días 1-4 y 11-14.

Ciclo con Metotrexate y Ara-C (*fase B*):

Metotrexate: 1gr/m<sup>2</sup> IV una dosis, día 22.

Ara-C: 3gr/m<sup>2</sup> c/12hrs IV, 4 dosis, días 23-24.

Acido folínico: 15mg/m<sup>2</sup>/dosis por 10 dosis que se administran vía IV, c/6hrs a las 24hrs de concluída la infusión de metotrexate.

A los pacientes que resultaron positivos para el transcrito BCR-ABL, se les adicionó el fármaco Imatinib, a una dosis de 400mg vía oral cada 24hrs, por 14 dosis, en los días 1-14 de la fase A y B de cada ciclo a partir de que se conociera el resultado de RT-PCR.

Se efectuó profilaxis a SNC con la administración intratecal de Metotrexate 12mg, Ara-C 40mgs y dexametasona 4mgs en los días 2, 8, 23 y 29 de cada ciclo, en un total de 8 dosis, siendo 16 dosis para los pacientes con LLA de riesgo alto (leucocitosis al diagnóstico, BCR-ABL positivo, infiltración inicial a SNC).

Se administró FEC-G 300mcg c/24hrs vía subcutánea o intravenosa por 5 días al presentarse toxicidad hematológica a neutrófilos grado 4, aumentando el número de dosis de acuerdo a la respuesta.

Al concluir los 4 ciclos de quimioterapia HCVAD, se iniciaba la terapia de Mantenimiento, administrada por 2 años más, de la siguiente manera:

Interferón alfa: 5 mU/m<sup>2</sup> vía subcutánea (SC) diariamente.

Ara-C: 10mg SC diariamente.

Y para los pacientes con donador relacionado de médula ósea HLA (antígeno leucocitario humano) compatible, se efectuó trasplante de medula ósea alogénico.

## SEGUIMIENTO

Se llevó el registro de cada paciente estudiado en el expediente clínico y en formatos específicos para tal fin desde el diagnóstico hasta la conclusión del estudio o el último seguimiento. Durante el tratamiento para documentar estado de la respuesta se realizó aspirado de médula ósea al paciente en el día 28 del primer ciclo de inducción y previo al inicio de la Fase A y B de cada ciclo de quimioterapia. El estudio de cariotipo en médula ósea se efectuó en los meses 2, 4 y 8 del tratamiento, mientras que la PCR para BCR-ABL se realizó en los meses 3 y 6 del mismo.

Si se presentaba recaída durante el seguimiento consideramos falla terapéutica, excluyendo al paciente del estudio y administrando un esquema de quimioterapia de salvamento acorde a cada caso.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuó con estadística simple por frecuencias y proporciones, teniendo un tamaño de muestra de 10 pacientes (estudio piloto), y determinando curvas de supervivencia por el método de Kaplan-meier.

## RESULTADOS

De Enero del 2007 a Enero del 2009 analizamos un total de 50 pacientes con diagnóstico de LLA de novo, 29 de sexo masculino (58%) y 21 de sexo femenino (42%), con una mediana de edad de 39.5 años (16-65 años), y una mediana de Hb de 9gr/dl (5-16 gr/dl), leucocitos de 23,400/mcl(900-260,000 /mcl) y plaquetas de 40,000/mcl(12,000-262,000 /mcl).

Como características desfavorables en este grupo de pacientes se presentó leucocitosis en 51.5% de los casos, trombocitopenia en 81.8%, DHL elevada en 84.8% e infiltración a SNC en 3%.

La clasificación por inmunofenotipo fue estirpe pre-B (37.5%), pre-B común (56.3%), estirpe T (3.1%), mieloide (3.1%), marcador mieloide aberrante (45.5%).

Se documentó presencia de cromosoma Filadelfia en 5 de 31 pacientes a quienes se realizó estudio citogenético (16.1%), efectuando determinación cuantitativa de BCR-ABL por RT-PCR a los 50 pacientes siendo 12 positivos (24%).

La quimioterapia administrada fue a base de HCVAD en el 94% de los pacientes (solo HCVAD en 34.4%, HCVAD+imatinib en 31.3%, HCVAD y posteriormente BFM en 28.1%), mientras que en el 6% se indicó esquema BFM.

Se documentó remisión completa en 47% de los pacientes, remisión parcial en 3%, y falla terapéutica en 50%. Se presentaron 24 defunciones (48%), siendo todas asociadas al tratamiento: Neumonía en 42%, sepsis en 33% y colitis neutropénica en 25% de los casos.

Y para los objetivos del estudio, finalmente se incluyeron al esquema de tratamiento HCVAD más imatinib 10 de 12 pacientes (20% del total).

Así la respuesta terapéutica se manifestó con una SLE media de 5.6 meses (3.3-8 meses; IC95 0.7-1.2). Resultados que fueron distintos según el tipo de respuesta hematológica, teniendo una SLE media de 11 meses si se lograba RC (7.5-14.5 meses), 1 mes en RP y 0.9 meses ante falla terapéutica (IC95 0.7-1.2;  $p= 0.0001$ ). Según el inmunofenotipo, la SLE fue del 33% para la estirpe pre-B, 31% en pre-B común, 100% para T y 0% para mieloide ( $p= 0.53$ ). Por la cifra de leucocitos al diagnóstico la SLE media fue de 7.5 meses en cifras normales y de 2 meses en

leucocitosis (IC95 0.7-1.2;  $p= 0.27$ ). Para la cifra plaquetas normal, la media de SLE fue 3.2 meses, en cambio para trombocitopenia fue de 6.4 meses (IC95 3.3-8.3;  $p= 0.43$ ). Según el valor de DHL, un nivel normal se asoció a una SLE media de 7 meses, en cambio siendo de 5 meses si presentaban valores altos (IC95 3.3-8.3;  $p= 0.65$ ).

Basados en la presencia del cromosoma Filadelfia la SLE media fue de 5 meses en los casos negativos y 1.4 meses en los positivos (IC95 3.1-8.1;  $p= 0.6$ ).

Según BCR-ABL, la SLE media fue de 2.5 meses en los casos negativos y de 7.3 meses en los positivos (IC95 3.2-8;  $p= 0.29$ ).

También se modificaba la SLE media por el tipo de quimioterapia administrado, siendo de 2.9 meses con HCVAD, 8.5 meses con HCVAD+imatinib, 1 mes con BFM, y 1.3 meses con HCVAD+BFM (IC95% 3.3-8.3;  $p= 0.36$ ).

Al hacer la comparación según la administración de imatinib, la SLE media fue de 8.5 meses para los que lo recibían y de 2.4 meses para quienes no lo hacían (IC95 3.2-8.1;  $p= 0.12$ ).

Respecto del otro indicador de respuesta terapéutica la SG, esta resultó con una media de 11.7 meses (IC95 8.3-15), siendo también afectada por varias características clínicas y del tratamiento.

Así por el inmunofenotipo la SG media fue de 50% para la estirpe pre-B, 50% para pre-B común, 100% para T y 100% para mieloide ( $p= 0.71$ ).

Según la presencia de marcador mieloide aberrante, la SG media fue 8.4 meses en pacientes que si lo expresaban y de 13.1 meses entre los negativos (IC95 8-14.7;  $p= 0.34$ ).

Por la cifra de leucocitos la SG media fue de 12.6 meses en valores normales y 8.9 meses en leucocitosis (IC95 8-14.7;  $p= 0.3$ ); mientras que para las plaquetas, la SG media fue de 6.4 meses en cifras normales y de 12.1 meses en trombocitopenia (IC95 8-14.7;  $p= 0.32$ ).

Respecto del nivel de DHL, la SG media fue 7.5 meses en valores normales y 11.8 meses en los elevados (IC95 8-14.7;  $p= 0.48$ ).

De acuerdo al cromosoma Filadelfia, la SG media fue 9.4 meses en casos negativos y 17.2 meses en los positivos (IC95 7.9-14.9;  $p= 0.28$ ). De manera similar su transcrito BCR-ABL, modificó la SG media a 9.1 meses en los casos negativos y 14.9 meses en los positivos (IC95 8.3-15;  $p= 0.13$ ).

Y siendo el tipo de quimioterapia el factor más significativo modificando la SG media a 13.4 meses con el esquema HCVAD, 13.3 meses con HCVAD+imatinib, 1 mes con BFM y 5.3 meses con HCVAD+BFM (IC95 8.1-14.8;  $p= 0.001$ ).

Al agregar imatinib al tratamiento, la SG media era de 13.3 meses entre los que si lo recibieron y 10.4 meses entre los que no (IC95 8.3-15;  $p= 0.18$ ).

Respecto de los pacientes con LLA BCR-ABL positivo, 2 no aceptaron su inclusión al protocolo HCVAD+imatinib, ambos con anemia, leucocitosis, trombocitopenia y DHL elevada, sin lograr RC (uno recibiendo 2 ciclos de HCVAD más un ciclo 4/2 AraC-Novantrone; y el segundo 1 ciclo de HCVAD y la Fase A del BFM), con SG de 21 y 8 meses respectivamente.

De los 10 pacientes que iniciaron tratamiento con HCVAD + imatinib, 7 eran masculinos y 3 femeninos, con una mediana de edad de 43 años (18-56 años). 3 tenían el antecedente de carcinoma (Ca testicular+ radioterapia, 10 años antes; Ca tiroides+ Yodo radiactivo, 7 años antes; y Ca ovario+ quimioterapia 7 años antes), los tres con nivel de Hb, leucocitos y plaquetas similares al resto del grupo, alcanzando la RC y con estudio citogenético en uno de ellos que demostró como única alteración t(9;22).

5 pacientes con inmunofenotipo pre-B, 4 pre-B común y 1 mieloide, además que 6 de estos 10 expresaban marcador mieloide aberrante. El nivel promedio de Hb fue de 9.1gr/dl, con leucocitos de 42,840/mcl y plaquetas de 58,400/mcl, así como DHL elevada en 8 pacientes. Ninguno tuvo infiltración a SNC. Se realizó estudio citogenético a 6 pacientes, en 4 evidenciando cromosoma Filadelfia, y 2 sin alteraciones; de manera adicional un paciente presentó la t(6;9), -9 y +der22, y otro paciente con +8, siendo todos positivos para Bcr-Abl.

El número de ciclos para lograr la RC fue 1.7, con valores promedio para la SG de 8.7 meses y para la SLE de 8.3 meses. Se presentaron 2 recaídas la primera a

los 7 meses de tratamiento (con citogenética compleja, que incluía isocromosoma 17, +der 22 y dos copias del cromosoma filadelfia) y en el segundo caso a los 3 meses de tratamiento. Después de una mediana de seguimiento de 9 meses (2-18 meses), sucedieron 4 defunciones todas asociadas a tratamiento (2 durante la fase B del 1er HCVAD; 1 posterior a la fase B del 2º HCVAD; y una en la fase B del 4º HCVAD; los 4 pacientes se encontraban en remisión hematológica completa, dos también en remisión molecular). De los 6 pacientes que se mantenían al tercer mes de tratamiento, se determinó PCR que fue valorable en 3 de ellos, todos con reporte negativo. Y de los 5 pacientes que superaron el 6º mes de tratamiento, se tuvo PCR valorable en 2 resultando negativa (uno manteniendo la respuesta inicial de los 3 meses). Respecto del monitoreo citogenético, este se realizó en los 5 pacientes que se mantenían al 4º mes de tratamiento, siendo reportado como normal concluyendo remisión citogenética.

Y de los 3 pacientes que concluyeron los 4 ciclos de HCVAD+imatinib, uno tiene un mes de haberlo concluido encontrándose en remisión hematológica completa, y en dos se continua con terapia de mantenimiento (6MP y metotrexate semanal; consolidaciones trimestrales con COAP y bimestrales con imatinib durante 1 mes), ninguno de ellos candidato para TMO al no tener donador relacionado compatible. Al último seguimiento la SLE es de 7, 14 y 16 meses respectivamente, lo que corroboramos por medio de PCR negativa para BCR-ABL, es decir, en remisión molecular.

## DISCUSION

Como primer dato relevante del estudio tenemos que en nuestros pacientes la mediana de edad al diagnóstico fue de 39.5 años, similar a la reportada en estudios con pacientes norteamericanos referidos con medianas de edad alrededor de los 35 años, también con una ligera prevalencia del sexo masculino sobre el femenino, en nuestro estudio de 1.4 a 1. La mayoría de ellos con características consideradas de mal pronóstico en LLA como son leucocitosis, trombocitopenia, DHL elevada, inmunofenotipo pre B (94%) y marcador mieloide aberrante <sup>12</sup>. Llamando la atención una incidencia de 24% del transcrito del cromosoma Filadelfia, BCR-ABL, que en nuestro estudio se determinó por RT-PCR con la finalidad de mejorar la sensibilidad en la detección al identificar a 24% de casos que son negativos en el estudio citogenético. Esta detección realizada en un laboratorio especializado en la técnica de RT-PCR, buscaba tanto el transcrito mayor como el menor del BCR-ABL, reportados con frecuencia de 25 y 75% respectivamente, sin poder definir en nuestro estudio cual fue el más frecuente. Lo anterior indica una baja frecuencia de este marcador de muy mal pronóstico en nuestra población estudiada, ya que en otros estudios con la misma técnica se refiere de 41%, sin tener estos pacientes características clínicas distintas respecto de los casos negativos, salvo la mayor edad, 43 años, similar a 45 años reportados en estudios previos <sup>13</sup>.

Sin embargo los resultados más relevantes son precisamente en la finalidad del estudio que era la respuesta terapéutica, nosotros utilizamos el esquema de quimioterapia HCVAD el cual en el primer reporte de su empleo en pacientes adultos que no diferenciaba a los que tenían cromosoma filadelfia, y que se sabe tiene mayor peso pronóstico que cualquier otra característica clínica, reportaba tasas de RC de 91%, con mortalidad relacionada a tratamiento de 6%, SLE de 38% y SG a 5 años de 39%. Todos distintos de los obtenidos en nuestro grupo de pacientes con RC del 74% y SLE de 47%; con aparente alta mortalidad de 48% que sin embargo es equiparable a la referida en el artículo original del esquema cuando se incluye mortalidad durante la inducción y la asociada a recaída, que en nuestros pacientes fue de 24% en ambos casos, lo que indica una alta frecuencia

durante la inducción en nuestros pacientes, pero muy inferior después de esta en comparación al 47% del grupo de Kantarjian, et al <sup>9</sup>.

Por lo anterior consideramos que en nuestro estudio obtuvimos mejor SLE y menor mortalidad después de la inducción, con menor frecuencia de RC. Es aquí donde al hacer el comparativo con el grupo de pacientes Bcr-Abl positivos los resultados se ven mejorados al agregar el inhibidor de tirosin-cinasa, imatinib, ya que en el mismo estudio original con HCVAD los pacientes con el cromosoma filadelfia tuvieron similares tasas de RC de 91%, pero con SG a 5 años de 7%, y entre los no sometidos a TMO 65% recayeron, con 9% de mortalidad durante la quimioterapia y SLE duradera en 26%, estos últimos datos muy significativos al tratarse de uno de los grupos más grandes de pacientes que no son sometidos a ninguna modalidad de trasplante como sucedió en nuestros pacientes al no disponer de donador relacionado compatible <sup>9</sup>. En comparación, nuestros pacientes tratados con HCVAD+ imatinib tuvieron RC de 100%, con recaídas de 20%, SLE de 12.3 meses en 30%, con alta mortalidad durante la quimioterapia de 40%, sin embargo con SG de 60% a una mediana de seguimiento de 9 meses.

Basados en los datos del estudio de Thomas, et al, cuyo régimen terapéutico fue la base del administrado a nuestros pacientes, y que reporta RC de 100%, con medianas para la recuperación de neutrófilos de 20 días, esto último similar a nuestro estudio donde observamos nadir de la mielosupresión en el día 9 y recuperación de neutropenia >500/mcl en el día 20. La SG sin trasplante fue de 60%, igual a la de nuestro grupo, solo que con nosotros con un menor seguimiento 20 vs. 9 meses. Otro punto comparable es que en ese grupo concluyeron el tratamiento 2 de 10 pacientes quienes continuaron terapia de mantenimiento que incluía imatinib, en nuestro caso 3 de 10 pacientes, 2 de ellos tratados con 6-mercaptopurina y metotrexate orales, con ciclos alternos de imatinib y consolidaciones trimestrales con el esquema COAP, y que según el último seguimiento han alcanzado una SLE de 14 y 16 meses, respectivamente, siendo el punto a nuestro favor que ambos se encuentran en remisión molecular y en el estudio de Thomas, con un menor seguimiento (3 meses) ambos persistían con PCR positiva <sup>10</sup>.

La remisión citogenética y molecular en el estudio de Thomas, et al <sup>10</sup>, al primer mes de tratamiento fue de 87 y 80% respectivamente, mientras que en el estudio de Yanada, et al <sup>15</sup> se reportan remisiones moleculares por PCR al día 28 de 24%, y de 68% al tercer mes de tratamiento, mismo punto en que fue monitoreada en nuestro estudio resultando de 100%, aun cuando solo se pudieron analizar 3 de 6 pacientes posibles, en tanto que el monitoreo citogenético al 4º mes de terapia concluyó remisión citogenética en 100%, siendo realizado en todos los pacientes posibles. No se documento recaída molecular, que en el estudio de Yanada, et al, predijo la recaída hematológica. En nuestro grupo las 2 recaídas que ocurrieron se presentaron a una media de 5 meses, distinto a lo referido previamente en pacientes no sometidos a trasplante de 3-4 meses <sup>14, 15</sup>, uno posterior a 2 ciclos con imatinib y el segundo posterior a 6 ciclos, este último con citogenética compleja. En el primer caso se supone resistencia a imatinib por la presencia de mutaciones puntuales en el dominio de cinasa, que implica tiempos de progresión cortos de 2-3 meses <sup>16</sup>, mientras que en el segundo paciente la expresión de isocromosoma 17, +der 22 y dos copias del cromosoma filadelfia, hacen suponer mecanismos de resistencia a imatinib distintos como son amplificación génica y la presencia de la glucoproteína acida  $\alpha 1$  <sup>16, 17</sup>.

Así concluimos tasas de RC similares a estudios previos, menores recaídas, con SLE y SG que por el corto seguimiento de nuestro estudio aun no resultan significativas pero que ya muestran una tendencia del beneficio de agregar imatinib a la quimioterapia convencional de pacientes con LLA y cromosoma Filadelfia, sin olvidar que la recomendación al presente es que dada la alta frecuencia de recaída con tiempos de progresión cortos, el trasplante es la mejor opción terapéutica, siendo este un intento de ofrecer una mejor opción de supervivencia a quien no tiene donador, obteniendo hasta ahora una intervención accesible y efectiva en nuestro medio.

## **CONCLUSION**

Los pacientes adultos con el diagnóstico LLA-Ph+ (BCR-ABL positivo) atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN La Raza, fueron tratados con el esquema HCVAD+Imatinib con el que obtuvieron tasas de remisión hematológica completa al día 28 del primer ciclo del 40%, logrando el 100% a una media de 1.7 ciclos. Se obtuvo remisión molecular al 3er mes de tratamiento en el 100% de los 3 pacientes analizados de 6 posibles, y se logró remisión citogenética al 4º mes de terapia en el 100% de los 5 pacientes posibles en ese momento. Después de una mediana de seguimiento de 9 meses, la SLE fue de 7.3 meses con SG de 14.9 meses.

Así superamos las expectativas de respuestas terapéuticas consideradas al inicio del estudio por lo que se concluye que obtuvimos tasas de remisión hematológica, SLE y SG similares a las descritas en estudios previos, siendo la primera experiencia reportada en nuestro país, que ofrece a este grupo de pacientes de pronóstico tan desfavorable una opción terapéutica prometedora.

## ANEXOS

FIGURA 1. LLA-Ph+. SLE.

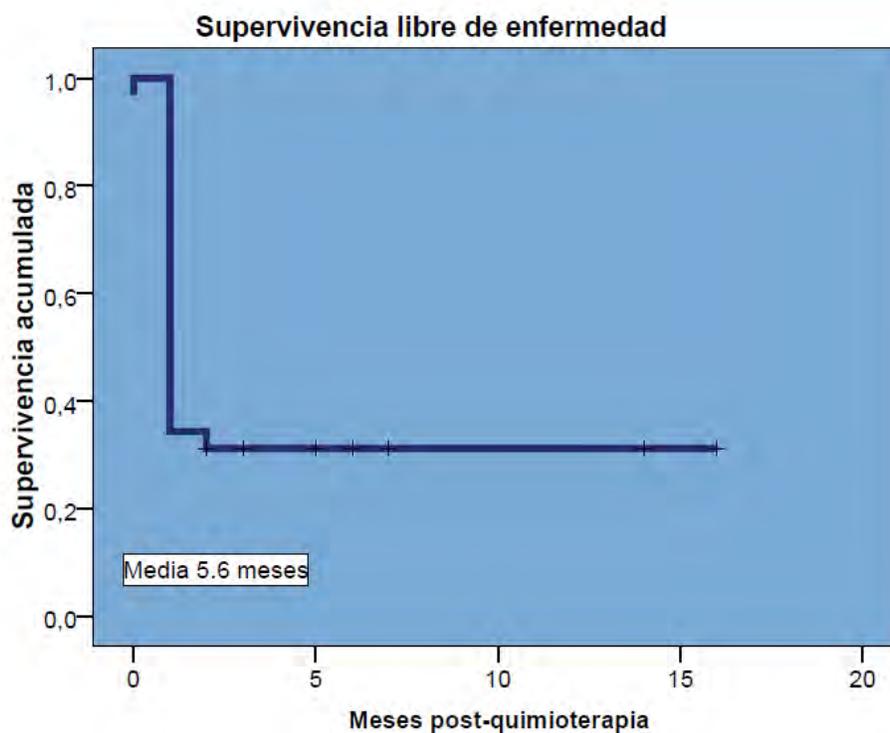


FIGURA 2. LLA-Ph+. SLE según respuesta hematológica alcanzada.

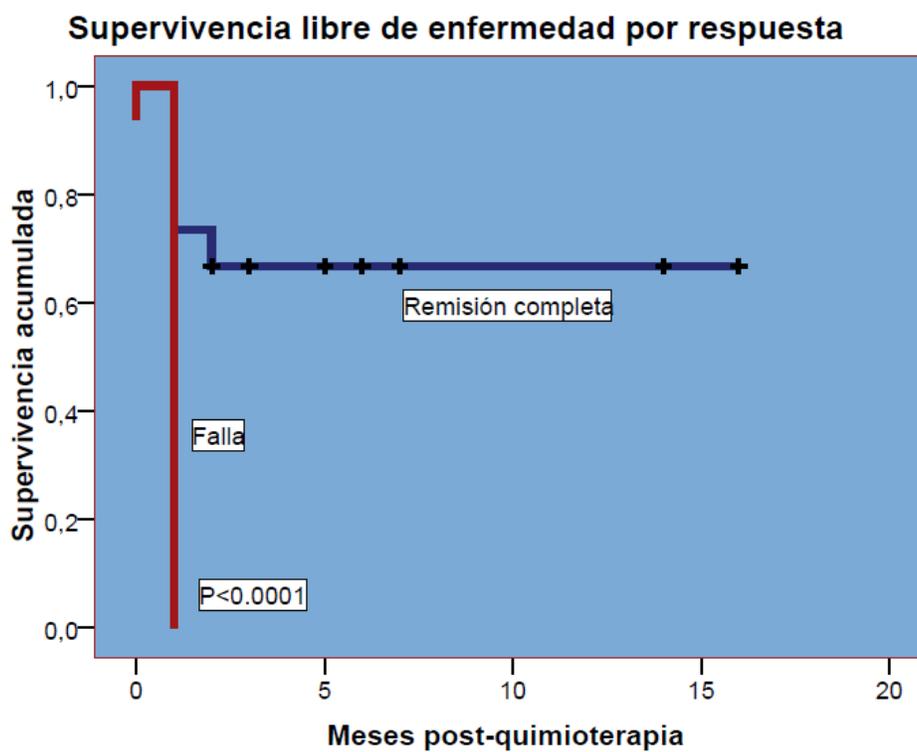


FIGURA 3. LLA-Ph+. SLE según presencia de leucocitosis al diagnóstico.

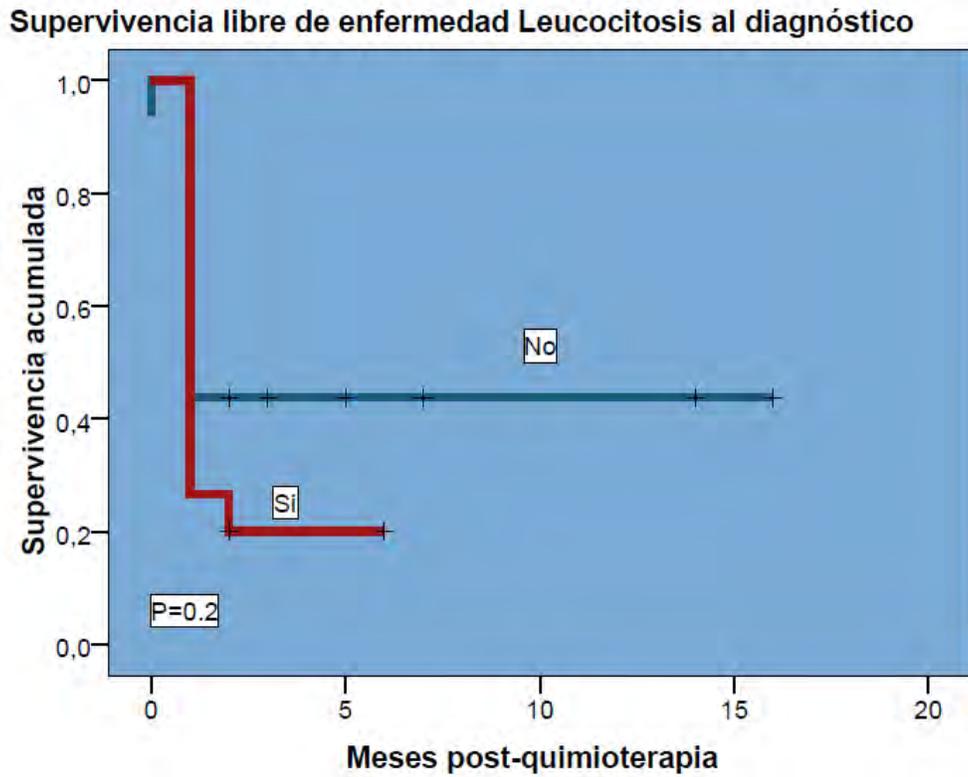


FIGURA 4. LLA-Ph+. SLE según presencia de BCR-ABL..

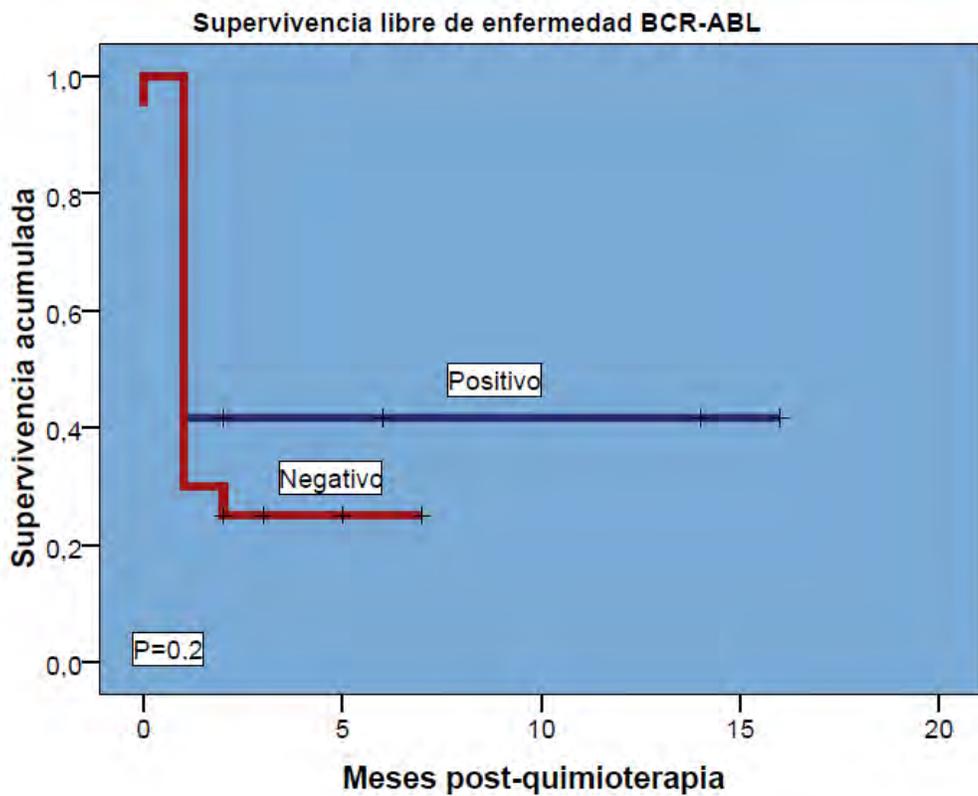


FIGURA 5. LLA-Ph+. SLE según administración de imatinib.

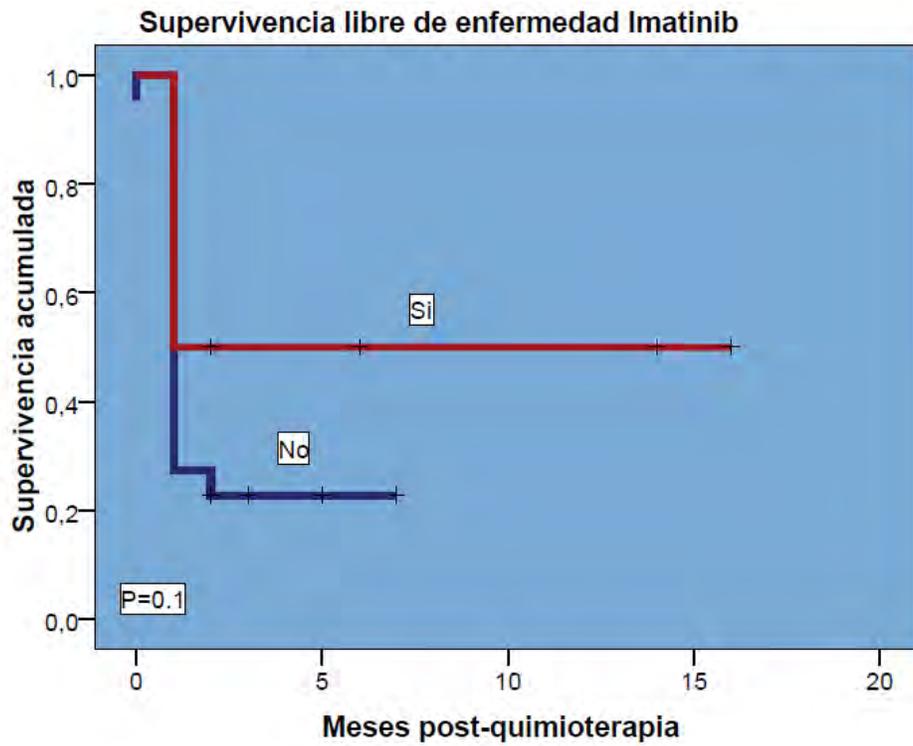


FIGURA 6. SLE según tipo de quimioterapia administrado.

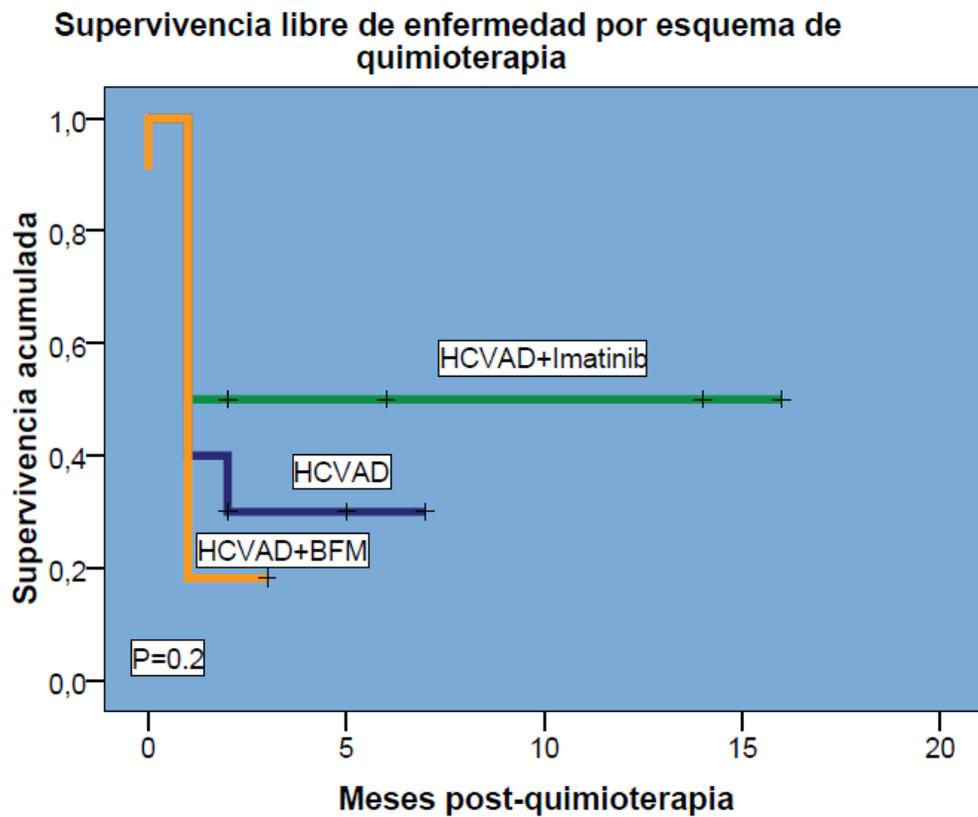


FIGURA 7. LLA-Ph+. SG.

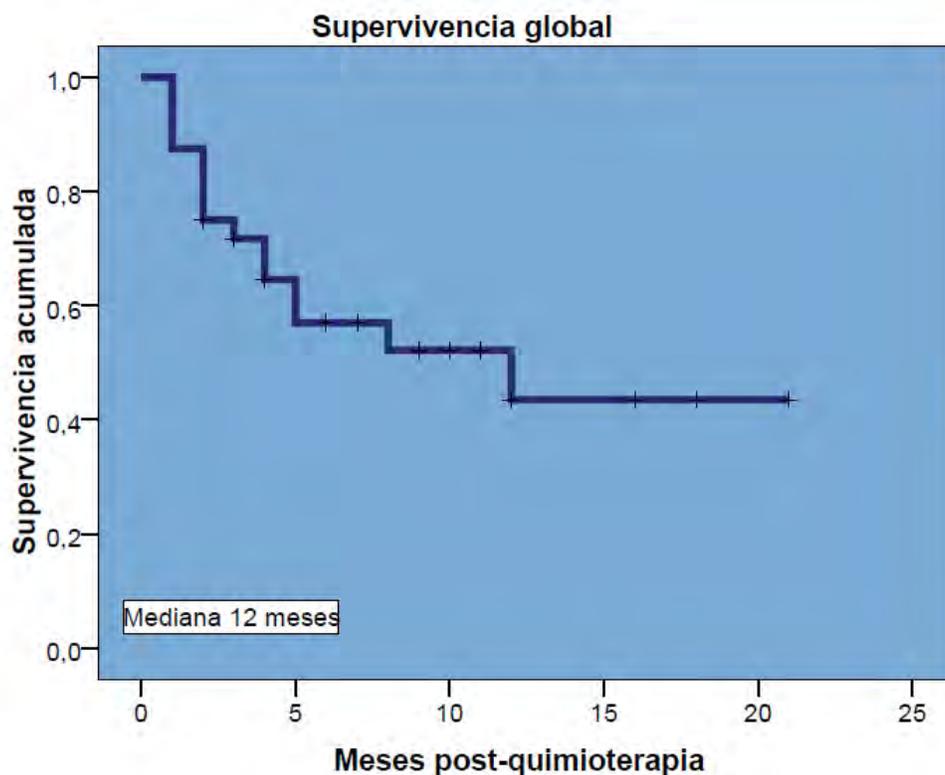


FIGURA 8. LLA-Ph+. SG según presencia de cromosoma Filadelfia.

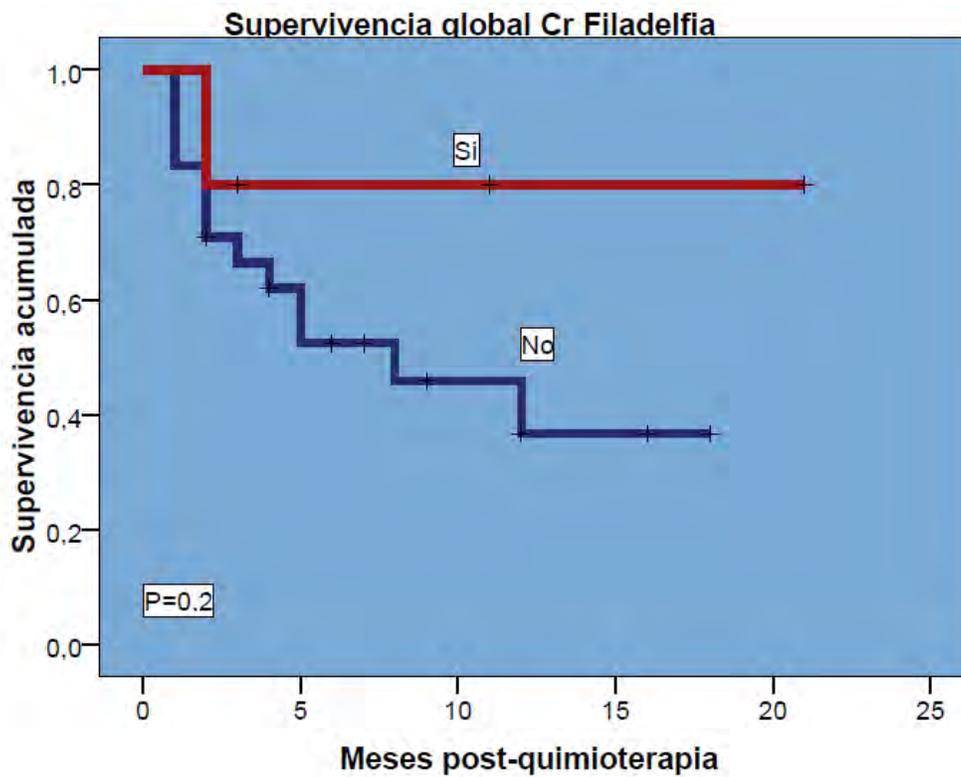


FIGURA 9. LLA-Ph+. SG según presencia de BCR-ABL.

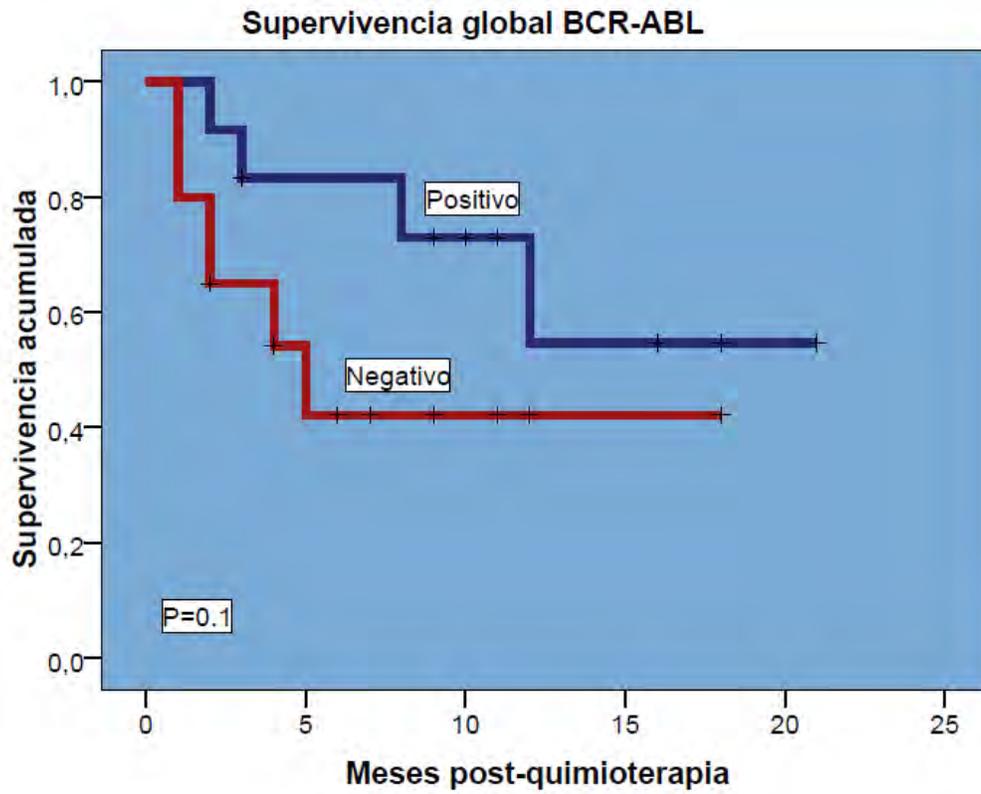


FIGURA 10. LLA-Ph+. SG según administración de imatinib.

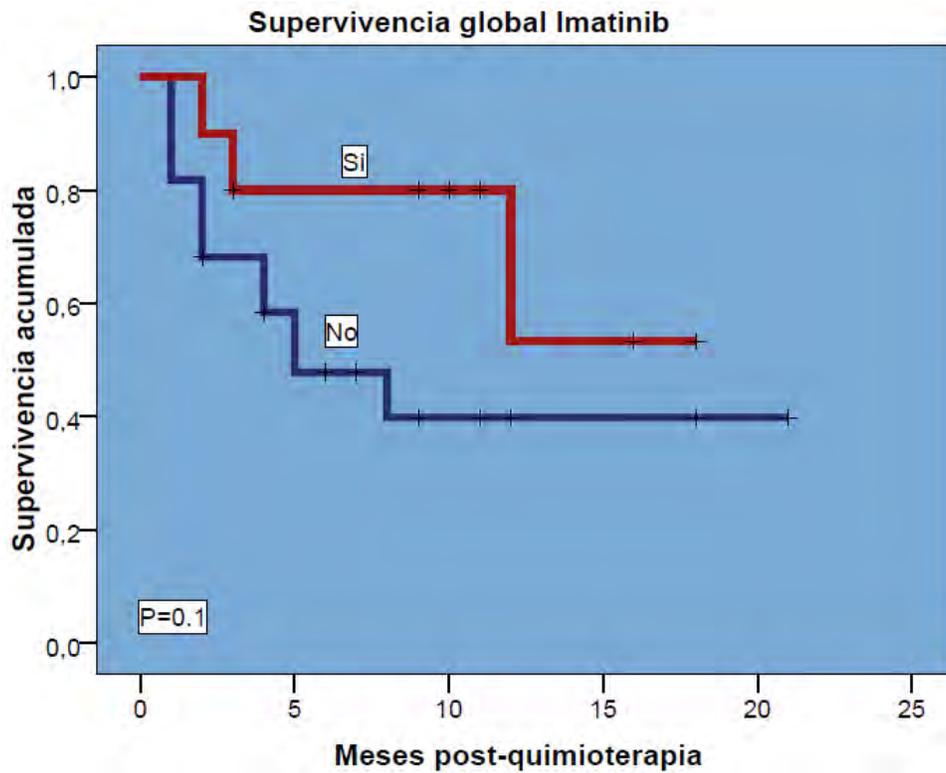
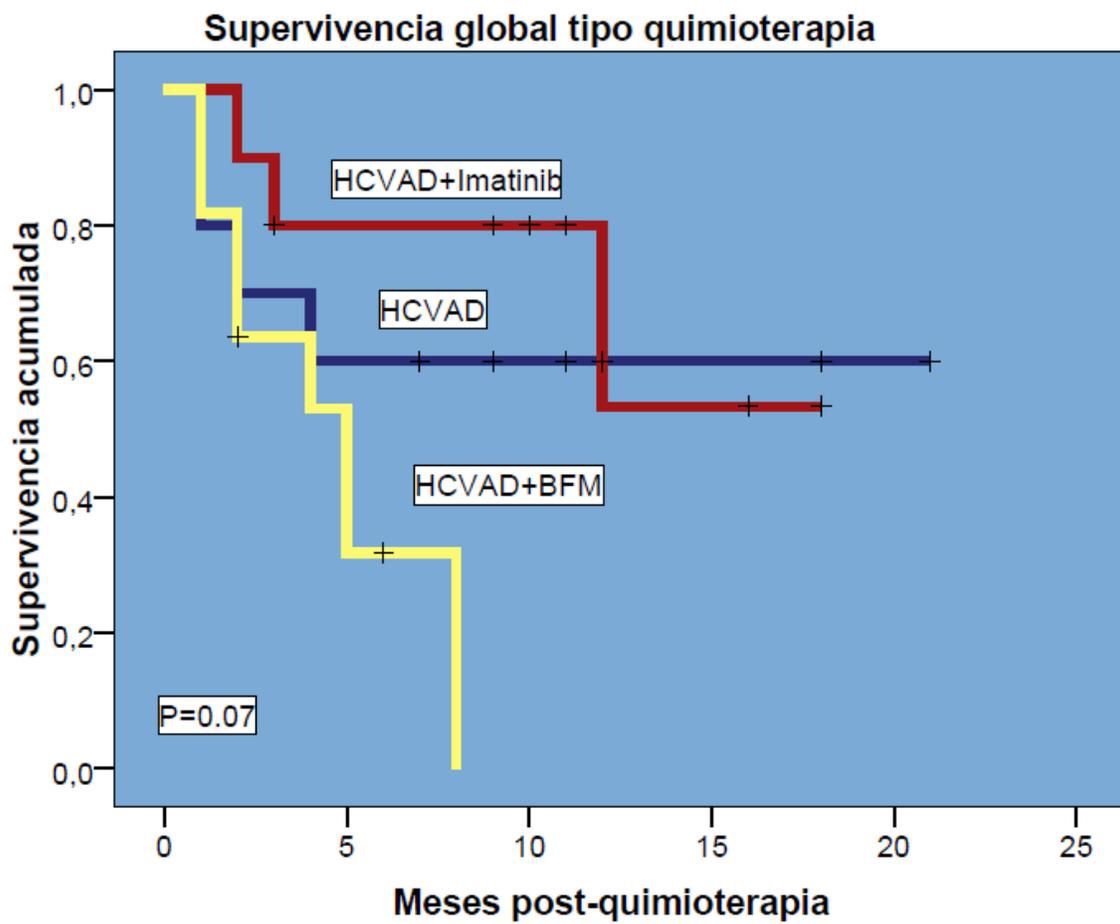


FIGURA 11. SG según tipo de quimioterapia administrado.



## BIBLIOGRAFIA

1. Duque-Rodríguez. Epidemiología de las enfermedades hematológicas en el ámbito nacional. *Gac Méd Méx* 2002; 138 (1): 11-14.
2. Wintrobe. *Clinical hematology*. 11ª edición. Lippincott Williams & Wilkins; USA, 2003.
3. Williams. *Hematology*. 6ª edición. Mc Graw Hill; USA, 2001.
4. Bain. *Leukaemia diagnosis. A guide to the FAB classification*. Wolfe; London, UK, 1993.
5. Pul, Evans. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354(2): 166-178.
6. Gokbuget, Kneba, Raff, Bruggemann, Scheuring, Reutzel, et al. Risk-adapted treatment according to minimal residual disease in adult ALL. *Best practice & research* 2003; 15(4): 639-652.
7. Wassmann, Pfeifer, Scheuring, Klein, Gokbuget, Binckebanck, et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia* 2002; 16: 2358-2365.
8. Pfeifer, Wassmann, Hoffmann, Komor, Scheuring, Bruck, et al. Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate. *Cancer res* 2003; 9: 4674-4681.
9. Kantarjian, O'Brien, Smith, Cortes, Giles, Beran, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 547-561.
10. Thomas, Faderl, Cortes, O'Brien, Giles, Komblau, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103(12): 4396-4407.
11. Hofmann, Komor, Hoelzer, Ottmann. Mechanisms of resistance to STI571 (Imatinib) in Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2004; 45(4): 655-660.

12. Kebriaei P, Anastasi J, Larson R. Acute lymphoblastic leukaemia: diagnosis and classification. *Best practice & research clinical haematology* 2003; 15(4): 597-621.
13. Gleibner B, Gökbuget N, Bartram C, Janssen B, Rieder H, Janssen J, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the german multicenter trial group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002; 99: 1536-1543.
14. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the japan adult leukemia study group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 460-466.
15. Yanada M, Sugiura I, Takeuchi J, Akiyama H, Maruta A, Ueda Y, et al. Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *Br J Haematol* 2008; 143: 503-510.
16. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, Wunderle L, Oldenburg J, Binckebanck A, et al. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2007; 110: 727-734.
17. Chien J H, Tang J L, Chen R L, Li C C, Ping C. Detection of BCR-ABL gene mutations in philadelphia chromosome positive leukemia patients resistant to STI-571 cancer therapy. *Leukemia Res* 2008; 32: 1724-1734.